

# POLIMORFISMO C3435T DEL GEN ABCB1 (MDR1) EN PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA EN TRES CENTROS DE REFERENCIA NACIONAL EN COLOMBIA

C3435T GENOTYPE POLYMORPHISM ON THE ABCB1 (MDR1) GENE IN PATIENTS WITH REFRACTORY EPILEPSY SEEN AT THREE COLOMBIAN REFERRAL CENTERS

Harvy Mauricio Velasco Parra<sup>1</sup>  
 Luísa Fernanda Rodríguez<sup>2</sup>  
 Claudia González<sup>3</sup>  
 Vladimir Zambrano<sup>4</sup>  
 Eugenia Espinosa<sup>5</sup>  
 Álvaro Izquierdo<sup>6</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La epilepsia es una condición cerebral crónica que afecta a un importante número de personas. Cerca de un tercio de los pacientes no logran controlar apropiadamente sus crisis a pesar del diagnóstico y tratamiento adecuado. Recientemente se ha obtenido evidencia del papel del polimorfismo C3435T del gen ABCB1 en la fármaco-resistencia de esta entidad. Nosotros pretendimos evaluar el papel que juega la variable alélica del gen ABCB1 en epilepsia refractaria, en un grupo de pacientes remitidos a tres centros de referencia nacional. **Métodos:** Se propuso un estudio analítico de casos y controles. Se calculó

el tamaño de muestra por Método del Arcoseno. Nuestros casos fueron 111 pacientes farmacorresistentes y dos grupos control (control 1 de 91 farmacorrespondedores y 100 ancianos sin epilepsia). Se definió farmacorresistente según recomendaciones de ILAE y farmacorrespondedores como pacientes con diagnóstico de epilepsia confirmada, libres de crisis al menos por un año. Se genotipificaron por RFLP todos los pacientes y controles, y se realizaron los respectivos cálculos de OR con Epidat 3.1. **Resultados y Discusión:** No hubo diferencia en la distribución por género, consanguinidad ni antecedente familiar, ni en la clasificación de la epilepsia (ILAE 2009). Se encontró diferencia en el número de medicamentos y comorbilidades (RM, Tx de aprendizaje y RGD).

<sup>1</sup> MD, MSc, Esp. Genética Médica. Profesor asistente, Facultad de Medicina Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Interna especial, Instituto de Genética, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> MD, Fellow Neuropediatría, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Residente IV año, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> MD, Neuropediatra. Profesor titular, Hospital Militar Central e Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia.

<sup>6</sup> MD, Neuropediatra. Profesor asociado, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

Nosotros encontramos asociación de la mutación C>T en 3435 del gen ABCB1 y la presencia de epilepsia refractaria. **Conclusión:** Proponemos la mutación C>T en la posición 3435 del gen ABCB1 como factor asociado a epilepsia refractaria. Este es el primer estudio latinoamericano que encuentra asociación de la mutación C>T en 3435 del gen ABCB1 y la presencia de epilepsia refractaria.

**Palabras clave:** Epilepsia refractaria, ABCB1, farmacogenética, Colombia, estudio de asociación.

## ABSTRACT

**Introduction:** Epilepsy is a chronic brain condition that affects a significant number of people. About one third of patients fail to properly control their seizures despite accurate diagnosis and treatment. Recently evidence has been reported for the role of ABCB1 C3435T polymorphism in drug resistance in this entity. We are the first Latin American research team evaluating the allelic variants on the ABCB1 gene in Colombian patients with refractory epilepsy. **Methods:** We proposed an analytical study of cases and controls. We calculated the sample size by Arcsin method, resulting in 249 patients with 83 cases, 116 controls (83 in each group). Our drug resistant cases were 111 patients and two control groups (control 1 of 91 drug-controlled and 100 elderly people without epilepsy). Refractory seizures were defined according to recommendations of ILAE and drug-controlled patients those with confirmed diagnosis of epilepsy, seizure free for at least a year. DNA extraction was performed with QIAamp DNA Blood Minikit and quantified by spectrophotometry. **Results:** We found significant differences in dominance status (CT vs TT with an OR of 1.912088 (IC 1,63751 - 2,2327). **Conclusion:** An association was

found between 3435 C>T genotype on the ABCB1 gene and the presence of refractory epilepsy. This is the first study that finds association in ABCB1 genotype 3435 C>T and the presence of refractory epilepsy in Latin-Americans patients.

**Key words:** Refractory epilepsy, ABCB1, Colombia, pharmacogenetics, association study.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un desorden neurológico crónico frecuente que afecta activamente a 5/10 personas de cada 1000, generando altos costos económicos y sociales [1,2]. En Colombia, el comportamiento epidemiológico de la Epilepsia es semejante al presentado en países en vía de desarrollo (prevalencia del 11.3/1000 (9.2 – 13.8)) pero mayor al observado en países industrializados [3,4], encontrando un significativo número de individuos con epilepsias refractarias en nuestro territorio.

Diversos estudios señalan que cerca de un 40% de los pacientes con epilepsia no se controlan con la prescripción inicial del fármaco y que el reemplazo o adición de un segundo antiepiléptico, controla sólo un 11% de ese 40% [5], de tal modo que un importante grupo de pacientes presentar respuesta inadecuada al tratamiento [6].

En la actualidad no existe acuerdo sobre la definición de los términos epilepsia refractaria, de difícil control o epilepsia intratable, por esta razón se manejan como sinónimos en la literatura médica [3,7,8]. Apesar de esto, se entiende como resistente a FAE todo paciente que reúna las recomendaciones de la Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1993-1997.

Las causas de farmacorresistencia son numerosas y entre las más frecuentes se encuentran el diagnóstico erróneo, el uso de medicamentos inadecuados al tipo de epilepsia y el incumplimiento del tratamiento indicado [6,9]. Sin embargo, obviando estas condiciones, un determinado porcentaje de pacientes pueden presentar variaciones genotípicas que se expresan como alteraciones farmacocinéticas o farmacodinámicas otorgándoles ciertos perfiles de rechazo, intolerancia o no respuesta a determinados fármacos, en este caso a FAEs [10].

Respecto a la resistencia farmacocinética, parece ser que el gen ABCB1 estaría relacionado con refractariedad. Muchos pacientes presentan niveles séricos de FAE normales y sin embargo no tienen una respuesta conforme a estos hallazgos, sugiriendo una alteración en la permeabilidad del medicamento en la barrera hematoencefálica [11,12,13,14].

El producto génico de MDR1 hace parte de la familia de transportadores ATP-binding cassette (ABC), las cuales funcionan a nivel de barrera hematoencefálica actuando como bomba de membrana transfiriendo medicamentos liposolubles (entran fácilmente la BHE) del líquido cefalorraquídeo a la sangre. Este mecanismo controla la penetración y el mantenimiento de concentraciones altas de varias sustancias lipofílicas (entre ellas FAE) en el parénquima cerebral [15,16,17].

El gen MDR1 consta de 29 exones y es muy polimórfico, con alrededor de 29 variables alélicas, de las cuales la variable C3435T (cambia el codón GGC a GGT) ha tenido relación con farmacorresistencia en pacientes con epilepsia. En el 2003 se describió que el SNP sinónimo de (C3435T) localizado en el exón 27, podría estar asociado por primera vez a epilepsia refractaria [17].

Varios estudios de asociación han intentado evaluar el rol de varias ABCB1 en farmacorresistencia. Publicaciones en China, Inglaterra y Europa Central han arrojado resultados favorables que correlacionan algunos polimorfismos de ABCB1 con la presencia de farmacorresistencia a FAE, mientras que otros tantos no han replicado esta información y ninguno se ha realizado en población colombiana ni latinoamericana [18,19].

Como podemos observar, es importante generar mayores y mejores datos con relación al papel que juega el polimorfismo C3435T del gen ABCB1 (MDR1) en farmacorresistencia / refractariedad, por lo que nosotros pretendimos evaluar el papel de este polimorfismo en pacientes colombianos con epilepsia refractaria.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se propuso un estudio observacional, subtipo analítico, de casos y controles. Se calculó el tamaño de muestra por Método del Arcoseno (Error tipo 1: 0,05; error tipo 2: 0,2 (beta: poder 80%) y una tasa de asignación de grupo de un caso por dos controles a dos colas. Nuestros casos fueron 111 pacientes con epilepsia farmacorresistente y dos grupos control (control 1 de 91 farmacorrespondedores y 100 ancianos sin evidencia de epilepsia). Se definió farmacorresistente según recomendaciones de ILAE (International League Against Epilepsy 1993-1997 **Marcador no definido.**) y farmacorrespondedores a aquellos pacientes con diagnóstico de epilepsia confirmada, libres de crisis al menos por un año.

### Inclusión casos.

#### Paciente farmacorresistente

- Paciente con diagnóstico de epilepsia confirmada preferiblemente por video telemetría y / o EEG.

- Paciente con una o más crisis por mes a pesar de haber recibido adecuadamente y con dosis plena diaria 2 o más FAE de primera línea para el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico.
- Falta de eficacia de dos FAE en monoterapia y/o una combinación de ellos (politerapia), pese a recibir una dosis terapéutica y cumpliendo las indicaciones de manejo.
- Pacientes que fueron sometidos a cirugía de epilepsia, que cumplieron criterios de refractariedad.
- Pacientes con epilepsia farmacorresistente entre los 12 meses y 16 años de edad.

### **Exclusión casos**

- Pacientes inadecuadamente diagnosticados (eventos paroxísticos no epilépticos) o tratados (pseudoresistentes), es decir, con selección inapropiada del FAE para su epilepsia o síndrome epiléptico, pobre adherencia al tratamiento o diagnóstico erróneo de epilepsia.
- Pacientes con uso concomitante de antagonistas de canales de calcio, esteroides, macrólidos, recibidos con un mes de anterioridad al ingreso del estudio.
- Paciente con sospecha o diagnóstico de error innato del metabolismo (aminoacidopatías, leucodistrofias, enfermedades de depósito lisosomal, acidemias orgánicas, defectos de la vía de la beta oxidación).
- Pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad degenerativa o progresiva del sistema nervioso (por ej. enfermedad mitocondrial).
- Paciente con síndrome epiléptico asociado a síndrome dismorfológico establecido.
- Pacientes con concomitancia de enfermedades crónicas como autoinmunidad, diabetes o cáncer.

### **Inclusión controles 1. Paciente farmacorespondedor**

- Paciente con diagnóstico de epilepsia confirmada por video telemetría y /o EEG.
- Paciente libre de crisis al menos por un periodo confirmado de un año y con manejo en monoterapia o politerapia.
- Pacientes con epilepsia que sean farmacorespondedores con una edad entre los 12 meses y 16 años de edad.

### **Exclusión controles 1**

- Pacientes con diagnóstico erróneo de epilepsia.
- Pacientes con uso concomitante de antagonista de canales de calcio, esteroides, macrólidos
- Paciente con sospecha o diagnóstico de error innato del metabolismo (aminoacidopatías, leucodistrofias, enfermedades de depósito lisosomal, acidemias orgánicas, defectos de la vía de la beta oxidación).
- Pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad degenerativa o progresiva del sistema nervioso (epilepsia mioclónica progresiva, enfermedad mitocondrial).
- Pacientes con concomitancia de enfermedades crónicas como autoinmunidad o diabetes.

### **Inclusión controles 2**

Pacientes mayores de 18 años. Se tomaron ancianos con historia negativa de epilepsia, bajo el supuesto que estos pacientes ya pasaron con creces la edad máxima para desarrollar epilepsia y epilepsia refractaria.

### **Exclusión controles 2**

- Pacientes con diagnóstico o antecedente de epilepsia

## Genotipificación

Previo consentimiento informado se completó el formato de recolección, se tomó muestra de sangre venosa. Se realizó extracción de DNA con QIAamp DNA Blood Minikit (QUIAGEN, Germany), se cuantificado por medio de espectrofotometría. Para determinar la presencia del polimorfismo C3435T (también expresado como 3435 C>T) se ejecutó el protocolo PCR-RFLP con la enzima *DpnII*. Se realizó secuenciación al azar de 6 muestras de casos y controles para verificar la adecuada asignación genotípica.

Se realizó un análisis exploratorio en orden a encontrar diferencias entre casos y controles. Para variables discretas se hizo  $\chi^2$  (con corrección de Yates). Se estimó el equilibrio de Hardy-Weinberg para el polimorfismo C3435T del gen ABCB1 (MDR1), mediante el Software ARLEQUIN versión 12.0. Para el cálculo del OR se empleó EPIDAT 3.1.

## RESULTADOS

### Variables Demográficas

Se obtuvo un total de 202 muestras entre casos y controles, de las cuales ciento once (111) correspondieron a pacientes con epilepsias farmacorresistentes y noventa y una a (91) a pacientes con epilepsias controladas. Entre los dos grupos el género no presentó diferencia significativa.

El promedio de edad en años para el conjunto de pacientes con epilepsias farmacorresistentes se ubica en 8,58 con una DS de  $\pm 4,72$ . Para el grupo de pacientes farmacorrespondedores la edad promedio fue de  $9,14 \pm 4,15$  años. La variable de consanguinidad exhibida para pacientes farmacorresistentes y farmacorrespondedores no fue significativa. La ocurrencia de antecedentes familiares tampoco fue significativa. Ver Tabla 1.

**TABLA 1.** Variables demográficas y tipo de Epilepsia

CARACTERISTICA	Fco Res	Fco Resp	p	OR	IC sup	IC inf
<b>Demográficas</b>						
Masculino	61	48	0,8639	0,92197	0,626767	1,90576
Edad años (X , DS)	(8,58; $\pm 4,72$ )	(9,14; $\pm 4,15$ )				
Consanguinidad	3	5	0,51	0,477778	0,111056	2,055471
Antecedentes familiares	34	34	0,39	0,74026	0,412042	1,32992
<b>Tipo de epilepsia</b>						
Genética	19	18	0,7611	0,83756	0,410087	1,710632
Estructural /Metabólica	65	44	0,19515	1,569387	0,863682	2,637835
Etiología no conocida	16	13	0,8605	1,010526	0,458282	2,228244
Síndromes Electroclínicos y otras epilepsias	11	16	0,1656	0,515625	0,226195	1,75399

## Variables Clínicas

### Tipo de epilepsia

Con respecto a la caracterización fenotípica del tipo de epilepsia, discriminado para ambos grupos y teniendo en cuenta la última recomendación de clasificación suministrada por la ILAE 2009, encontramos en primera instancia, una mayor frecuencia de epilepsias focales en relación a las generalizadas, tanto para pacientes con epilepsias farmacorresistentes como controladas: Ver Tabla 2.

Como podemos observar en ambos conjuntos, la ocurrencia de epilepsias con etiología estructural/metabólica, representa el mayor número de casos, recordando que la patología metabólica fue en lo posible estudiada y descartada para fines del estudio. Dentro de los datos encontrados no se observaron diferencias significativas respecto del tipo de epilepsia manifestada por nuestros pacientes en los dos grupos.

Los síndromes electroclínicos representaron el 9.9% de las epilepsias para pacientes farmacorresistentes y el 17,5% para farmacorrespondedores sin que existiese diferencia significativa entre los dos conjuntos. Ver Tabla 2.

**TABLA 2.** Discriminación de los tipos de Epilepsia en FR y no-FR

CARACTERÍSTICA	Fco Res	Fco Resp	p	OR	IC sup	IC inf
<b>Focales</b>						
Genética	3	4	0,8	1,117925	0,240414	5,19834
Estructural /Metabólica	64	43	0,877	1,57623	0,521077	2,57176
Etiología no conocida	15	10	0,13	2,138298	0,884462	5,11696
Total	82	57				
<b>Generalizadas</b>						
Genética	16	14	0,9	1,142857	0,438221	2,98051
Estructural /Metabólica	1	1	0,4	0,941176	0,056464	15,68813
Etiología no conocida	1	3	0,98	0,882353	0,340098	2,28918
Total	18	18				
<b>Síndromes Electro clínicos y otras epilepsias</b>						
Síndrome de Lennox Gastaut	4	2	0,32	4	0,583705	27,4109
EMJ	4	5	0,88	1,257143	0,2486	6,3568
Sd West	2	3	0,64	0,9629	0,1328	6,98002
Síndrome Landau-Kleffner	1	0	0,84			
Ausencias	0	6				
Total	11	16				

### Comorbilidades

En nuestro estudio encontramos que el retardo mental es una patología 11 veces más frecuente entre los pacientes farmacorresistentes con respecto de los farmacorrespondedores, con un valor de  $p$  significativo. De igual manera el riesgo de tener un trastorno del aprendizaje en farmacorresistentes es 28 veces mayor. El retraso del desarrollo psicomotor también se encontró elevado entre aquellos pacientes con epilepsias de difícil control vs farmacorrespondedores ( $p < 0,05$ ). En el caso de parálisis cerebral y autismo, no se observaron valores significativos. Ver Tabla 3.

### Antecedentes farmacológicos

En nuestro estudio se observaron diferencias significativas en la cantidad de individuos en monoterapia que corresponde a los farmacorrespondedores y un

número mayor de pacientes en politerapia pertenecientes al grupo farmacorresistente, tal como se esperaba. El valor de OR en este último caso corrobora el hecho de que padecer de epilepsia farmacorresistente condiciona un manejo más agresivo y dinámico en la escogencia de la farmacopea empleada, en procura de un mejor control de crisis. Ver Tabla 4.

Los niveles de los medicamentos en los casos en los cuales se pudo registrar esta variable, permaneció terapéutico en una parte importante de la muestra estudiada, pero cabe recordar que en nuestro país solo se puede medir el nivel de 4 fármacos antiepilépticos (VPA, PHT, PB, CBZ) y que los pacientes farmacorresistentes pasaron por las alternativas de primera línea mucho antes de tener en ellos un claro seguimiento con este tipo de paraclínicos o bien, los reportes eran extraviados por los acudientes del caso. De todas formas, no hubo diferencia significativa respecto al nivel terapéutico de los medicamentos evaluados, en ambos grupos. Ver Tabla 4.

**TABLA 3.** Co-morbilidades y medicamentos

CARACTERISTICA	Fco Res	Fco Resp	p	OR	IC sup	IC inf
<b>Comorbilidades</b>						
RM *	48	21	0.001	11.42	3.02	5.08
TA *	41	8	0.0001	28.56	12.2	36.1
RDSP *	60	19	0.0001	16.6	3.82	7.39
PC	24	18	0.36	0.83	1.39	2.86
<b>Medicamentos</b>						
Monoterapia *	21	65	0.0001	54.68	0.08	0.04
Biterapia	21	16	0.65	0.19	1.17	0.57
Triterapia *	42	5	0.001	32.54	11.9	4.44
Politerapia *	15	0	0.0001	14.18		

**TABLA 4.** Niveles medicamentos

Niveles de Medicamentos	FR	FC	OR	IC	P
Subterapéutico	10	5	OR 1,7	IC 0,56- 5,17	P 0,25
Terapéutico	45	52	OR 0,5	IC 0,29 – 0,89	P 0,01

## Variables Genotípicas

Al calcular estas frecuencias alélicas en la población, se determinó que los grupos cumplían con Hardy Weinberg. Además, observamos que el coeficiente de *Fst* fue bajo, lo que nos demuestra ausencia de estratificación poblacional.

Las frecuencias genotípicas para casos fueron de: C/C 23.5%, C/T 55.8% y T/T 20.7%. Para los controles 1: C/C 13.1 %, C/T 54.9% y T/T 31.8%. Para los controles 2: C/C 18 %, C/T 51% y T/T 31%.

Al evaluar este polimorfismo (CC vs TT, codominante; CT vs TT, dominante; CC vs TC, recesivo) encontramos diferencias significativas en estado de dominancia (CT vs TT con un OR de 1,912088 (IC 1,63751-2,2327)), ver Tabla 5.

## DISCUSIÓN

En este estudio analítico tipo casos y controles que involucró a 302 individuos (111 que presentaron epilepsia farmacorresistente y 91 epilepsia controlada), encontramos datos significativos que

asocian el genotipo ABCB1 3435 C>T con resistencia farmacológica a los anticonvulsivantes, hallazgos similares a los resultados encontrados por otros autores en diferentes investigaciones del mundo [17], sin embargo estos datos hay que mirarlos con precaución debido a varios factores como la definición de la entidad a evaluar, el tamaño de muestra de la población, el tipo de población (mezclada), entre otros factores.

Cuando se revisaron los estudios sobre esta variante alélica y farmacorresistencia, descubrimos en varios de ellos diferencias en cuanto a la definición de “epilepsia farmacorresistente”, lo que evidentemente puede llevar a una selección sesgada de la muestra, recordando que la definición en sí, fue desarrollada para pacientes adultos con la patología y no en niños, demostrando una falta de consenso en el tema para este grupo de población.

Al iniciar con el análisis fenotípico en nuestros casos y controles, no observamos diferencias significativas en cuanto al género, consanguinidad ni antecedentes familiares de epilepsia. Por otro lado, respecto al tipo de epilepsia, tampoco existieron diferencias significativas al comparar los diferentes

**TABLA 5.** Análisis genotípico de FR y no-FR

MODELO CT VS TT							
2X2	CASOS	CONTROL 1	CONTROL 2	p	OR	inferior	superior
EXP (CT)	82	50	51	<0,0000	1,912088	1,63751	2,2327
NOEXP (TT)	23	29	31				

tipos de epilepsia de la clasificación en los grupos analizados.

La clasificación estructural/metabólico de la nueva propuesta, (sintomático de la antigua), es la más frecuentemente encontrada en ambos grupos, lo que posiblemente está en relación con las dificultades propias del sistema de salud de los países subdesarrollados, los cuales permiten que patologías como la hipoxia y asfixia del periodo neonatal, sin mencionar la hipoglucemia y las enfermedades infecciosas prevenibles de la gestación, sigan siendo prevalentes en este grupo etario con sus importantes consecuencias neurológicas posteriores.

Respecto a las comorbilidades asociadas al tipo de epilepsia, descubrimos que, el padecer de epilepsia farmacorresistente incrementa 11 veces la probabilidad de encontrar en estos retardo mental, 28 veces la de padecer de alguno de los trastornos del aprendizaje y 16 veces de tener retraso del desarrollo psicomotor, sin olvidar es la causa de la epilepsia y no la epilepsia en sí, es la posible causante de dichas comorbilidades.

Para finalizar el análisis fenotípico, podemos decir que la monoterapia, como era de esperarse, es la forma de tratamiento más frecuente empleada por los pacientes farmacorrespondedores de una manera significativa, sin que esto implique que se constituya en un factor protector. La triterapia y politerapia resulta ser la forma de manejo más usada por los pacientes con epilepsia farmacorresistente, lo cual manifiesta la dificultad en el control de estas personas y el tratamiento agresivo y dinámico requerido para tratar de reducir al máximo la frecuencia e intensidad de sus crisis.

Desde el punto de vista genotípico, estos resultados son los primeros reportados en la literatura Latinoamérica y proponen a la mutación C>T en la posición 3435 del gen ABCB1 como factor

de riesgo asociado a la epilepsia refractaria, tal como lo plantearon Siddiqui *et al* en 2003 y más recientemente por Kimchi *et al*, quienes postularon que el polimorfismo C3435T es la posible clave molecular que comanda la especificidad del sustrato al transportador, es decir, el FAE con ABCB1 [20].

Según nuestros datos, tener el polimorfismo C3435T del gen ABCB1 generaría un riesgo de 1,91 de tener una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico en epilepsia. Por lo tanto, presentar un estado heterocigoto (C Wild Type y T Mutante), haría que se expresara de forma inadecuada este transportador a nivel de barrera hematoencefálica, afectando la transferencia de medicamentos liposolubles del líquido cefalorraquídeo a la sangre [15] y de la célula al espacio intercelular<sup>16</sup>, de modo que este cambio podría hacer que el medicamento saliera más rápido del blanco farmacológico y redujera su acción química [21].

Pero a pesar de la evidencia *in vitro* y epidemiológica a favor, otros estudios no han mostrado dicha asociación [19]. Estos resultados contradictorios, incrementan aun el debate del papel de este polimorfismo en la Epilepsia Refractaria y por lo tanto habría que discutir finalmente algunos elementos que pueden ayudar a entender esta discrepancia en los resultados.

Lo primero en tener en cuenta es el reducido tamaño de muestra de la mayoría estudios en mención y en especial en nuestro estudio, el cual, a pesar de ser realizado en 3 centros de referencia nacional, puede tener un "n" insuficiente para dar un real poder al resultado encontrado por nosotros. Esperamos incrementar dicha población para tener más evidencia para zanjar este problema.

Segundo, hay que tener en cuenta las diferencias entre las poblacionales evaluadas a nivel mundial. La mayoría de estudios han sido realizados en caucásicos y asiáticos, no en poblaciones

latinoamericanas. La distribución alélica es muy diferente entre poblaciones, producto de la diversa selección natural, patrones de migración y efectos fundadores y estocásticos [22]. Por ejemplo, la variante C es más frecuente que la T y es el alelo “ancestro dominante” (africanos 74%) [23]. Y tercero, la diferente dinámica poblacional puede llevar también a discrepancias en los patrones de fenotipos como por ejemplo el de farmacorresistencia. La población asiática al parecer podría tener un patrón de respuesta diferente a los caucásicos en lo referente a los antiepilépticos [24]. No sabemos aún qué ocurre con la población latinoamericana.

## CONCLUSIONES

- Desde el punto de vista fenotípico encontramos que las poblaciones analizadas se comportaron de maneja semejante en las variables esperadas de edad, sexo, consanguinidad, antecedentes familiares y diagnóstico clínico.
- Encontramos diferencias significativas en algunas de las comorbilidades consideradas en el estudio (retardo mental, trastornos del aprendizaje y retraso global del desarrollo psicomotor) en casos vs controles, así como en el número de fármacos empleados por estos grupos.
- Este estudio es el primero a nivel latinoamericano en encontrar asociación la mutación C>T en 3435 del gen ABCB1 y la presencia de epilepsia refractaria. Se debe aumentar el tamaño de muestra de nuestra población para determinar la verdadera ausencia o presencia de asociación la mutación C>T en 3435 del gen ABCB1 en población latinoamericana.

## AGRADECIMIENTOS

- A los pacientes y sus familias
- A los médicos tratantes, docentes universitarios, fellows, residentes e internos que trabajaron en este proyecto

- A los hospitales en donde se llevó a cabo esta investigación.
- A la Facultad de Medicina y a la Vicerrectoría de Investigación de la sede Bogotá DIB, de la Universidad Nacional, por financiar este proyecto.

## REFERENCIAS

1. Sander J. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion Neurology*. 2003. 16: 165 -170.
2. Kotsopoulos IA, Evers SM, Ament AJ, de Krom MC. Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia*. 2001 May;42(5):634-40. Review.
3. Devinski O. Patients with refractory seizures. *N Eng J Med* 1999; 340: 1565 – 1570
4. Velez A and Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: Epidemiologic Profile and Classification of Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia*, 47(1):193–201, 2006
5. <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/epilepsia-1.html>.
6. Arroyo S, Evaluación de la epilepsia farmacorresistente, *rev neurol* 2000; 30 (9): 881-886
7. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Currents*, Vol. 8, No. 5 (September/October) 2008 pp. 127–130
8. Swaiman, K et al. *Pediatric Neurology. Principles and Practice*. Fourth Edition. 2006 Chapter 40 and 51.
9. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-37.
10. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006;129:18–35.
11. Proper EA, Hoogland G, Kappen SM, et al. Distribution of glutamate transporters in the hippocampus of patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Brain* 2002;125:32–4.
12. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, et al. Overexpression of multidrug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1501–6
13. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455: 152 – 162
14. Lazarowski A, Lubieniecki F, Camarero S. Multidrug Resistance Proteins in Tuberous Sclerosis and Refractory Epilepsy. *PEDIATRIC NEUROLOGY* 2004;30:102-106.

15. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:1–6.
16. Wijnholds J. Drug resistance caused by multidrug resistance-associated proteins. In: Mechanisms of drug resistance in epilepsy: lessons from oncology. Novartis Foundation, Symposium 243. Chichester: John Wiley; 2002: 69–79.
17. Siddiqui, A., Kerb, R., Weale, M.E., Brinkmann, U., Smith, A., Goldstein, D.B., Wood, N.W., Sisodiya, S.M., 2003. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene *ABCB1*. *N. Engl. J. Med.* 348, 1442–1448.
18. Garcia Bournissen F, Moretti M, Juurlink D. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: A meta-analysis. *Epilepsia*, 50(4):898–903, 2009.
19. Haerian, H Roslan, A. Raymond. ABCB1 C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: A systematic review and meta-analysis, *Seizure* 19 (2010) 339–346
20. Kimchi-Sarfaty, C., Oh, J.M., Kim, I., Sauna, Z.E., Calcagno, A.M., Ambudkar, S.V., Gottesman, M.M., 2007. A silent polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 315, 525–528
21. Haerian B, et al. , Role of ABCB1 C3435T Variant in Response to Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A Review *Med & Health* 2009; 4(2): 64-75
22. Cardon, L.R. & Palmer, L.J. 2003. Population stratification and spurious allelic association. *Lancet.* 361:598–604.
23. Ameyaw, M.M., Regateiro, F., Li, T., Liu, X., Tariq, M., Mobarek, A., Thornton, N., Fodayana, G.O., Githang'a, J., Indalo, A., Ofori-Adjei, D., Price-Evans, D.A. & McLeod, H.L. 2001. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics J.* 11:217-221.
24. Kwan P et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese. *Epilepsy & Behavior* 11 (2007) 112–117

*Recibido: 15 de octubre de 2011*  
*Aceptado: 30 de noviembre de 2011*  
*Correspondencia a: Harvy Mauricio*  
*Velasco Parra, MD, MSc, Esp.*  
*hmvelascop@unal.edu.co*