



Ausencia de asociación entre polimorfismos de los genes *ABCB1* c.C3435T y *ABCC2* c. -24C>T con epilepsia farmacorresistente en pacientes peruanos.

Lack of association between *ABCB1* and *ABCC2* gene polymorphisms and drug-resistant epilepsy in Peruvian patients.

Susana Calderón-Toledo^{1a}, Elliot Barreto-Acevedo^{2,3,b}, Amparo Iris Zavaleta^{1a}, Víctor Izaguirre^{1a}, Marco Zúñiga-Gamarra^{2,3,b}

RESUMEN

Las variantes de los genes *ABCB1* y *ABCC2* han sido asociadas a mayor riesgo de epilepsia farmacorresistente pero tal proceso ha sido poco estudiado mediante comparaciones entre poblaciones. En Latinoamérica solo se han realizado 3 estudios. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre las variantes C3435T del gen *ABCB1* y -24C>T del gen *ABCC2* con epilepsia farmacorresistente en pacientes peruanos atendidos en la Unidad de Epilepsia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). **Material y Métodos:** Se analizaron muestras sanguíneas de 22 pacientes con epilepsia farmacorresistente y ocho pacientes con epilepsia de respuesta favorable a tratamiento farmacológico, entre Mayo 2016 y Junio 2017. La identificación de la variante C3435T del gen *ABCB1* se realizó mediante reacción de cadena de la polimerasa y posterior digestión enzimática; la variante -24C>T del gen *ABCC2* se obtuvo por secuenciación. **Resultados:** Se obtuvo una frecuencia alélica de 0,717 para C en la variante C3435T del gen *ABCB1* y 0,967 para C en la variante -24C>T del gen *ABCC2*. La comparación de las frecuencias alélicas y genotípicas entre pacientes farmacorresistentes y farmacorrespondedores no mostró diferencia significativa, de lo cual se infiere ausencia de asociación entre la epilepsia farmacorresistente y las variantes C3435T del gen *ABCB1* y -24C>T del gen *ABCC2* ($p>0.05$). **Conclusiones:** En una muestra de pacientes peruanos con epilepsia, no se encontró asociación entre epilepsia farmacorresistente y los polimorfismos C3435T del gen *ABCB1* y -24C>T del gen *ABCC2*.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia, farmacorresistente, gen *ABCB1*, gen *ABCC2*, polimorfismo.

SUMMARY

Variants of the genes *ABCB1* and *ABCC2* have been associated with an increased risk of drug-resistant epilepsy; this phenomenon, however, has been scarcely tested by means of comparisons between populations: In Latin America there have only been 3 studies. **Objective:** To evaluate the association between the variants C3435T of the gene *ABCB1*, and -24C>T of the gene *ABCC2* with drug-resistant epilepsy in Peruvian patients treated at the

¹ Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Unidad de Epilepsia, Departamento de Neurología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Químico Farmacéutico; ^b Médico-Neurólogo.

Epilepsy Unit of a Peruvian Hospital. **Material and Methods:** Blood samples from 22 patients with drug-resistant epilepsy and eight patients with pharmaco-responsive epilepsy were analyzed between May 2016 and June 2017. The identification of the C3435T variant of the *ABCB1* gene was performed by polymerase chain reaction (PCR) and subsequent enzymatic digestion; the -24C>T variant of the *ABCC2* gene was obtained by sequencing. **Results:** An allelic frequency of 0.717 was obtained for C in the C3435T variant of the gene *ABCB1*, and 0.967 for C in the -24C>T variant of the gene *ABCC2*. When genetic and allelic frequencies were compared between drug-resistant and drug-responsive patients no significant difference was observed, from which a lack of association between drug-resistant epilepsy and the C3435T variant of the gene *ABCB1* and the -24C>T variant of the gene *ABCC2* ($p > 0.05$) was inferred. **Conclusions:** In a sample of Peruvian patients with epilepsy, no association was found between drug-resistant epilepsy and the C3435T and -24C>T polymorphisms of the genes *ABCB1* and *ABCC2*, respectively.

KEY WORDS: *ABCB1* gene, *ABCC2* gene, drug-resistant, epilepsy, polymorphism.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una patología caracterizada por una predisposición permanente a la aparición de crisis epilépticas y a las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición (1). Aproximadamente un 65% de los pacientes se controlan con drogas antiepilépticas (DAE). Sin embargo, alrededor de un 35% de los casos son farmacorresistentes o refractarios a la libertad de crisis a pesar de haber recibido dos esquemas de fármacos antiepilépticos en monoterapia o combinación, apropiadamente elegidos, correctamente usados a dosis máxima tolerada, con buena adherencia y periodo adecuado – consenso de International League Against Epilepsy (ILAE) (2). En el mundo, aproximadamente 50 millones de personas padecen de epilepsia. En Latinoamérica la prevalencia ha sido reportada entre 0,6 y 4,4% (3). En nuestro país no hay datos publicados sobre la prevalencia nacional en el rango de todas las edades (4).

Entre otros mecanismos, la farmacorresistencia en epilepsia se ha atribuido a una sobreexpresión de transportadores dependientes del ATP o “ATP binding cassette” (ABC); que son proteínas transmembrana que funcionan como transportadores de múltiples drogas o de xenobióticos. En el cerebro; estos transportadores extraen, en contra de un gradiente, los sustratos del intracelular de las células endoteliales de los capilares que forman la barrera hematoencefálica (BHE) y contribuyen a mantener dicha barrera. El transportador más ampliamente estudiado ha sido la glicoproteína P, codificada por el gen *ABCB1*. Otro transportador de eflujo frecuentemente estudiado es la proteína asociada a resistencia a múltiples drogas 2 (MRP2), codificada por el gen *ABCC2*. En tejido cerebral de pacientes operados de epilepsia, se ha evidenciado

sobre-expresión de estos transportadores en sus sitios de expresión habitual: capilares y astrocitos pericapilares, así como su expresión aberrante en astrocitos parenquimales y neuronas. Por tanto, estos transportadores contribuirían a la biodisponibilidad de DAE y su consecuente repuesta clínica (4).

Se ha propuesto que las variantes del gen *ABCB1* modificarían la expresión o actividad de estos transportadores y explicarían las diferencias interindividuales en la farmacocinética y la respuesta clínica (5). La variante C3435T del gen *ABCB1* ha sido asociada a una sobreexpresión de la glicoproteína P en la BHE, lo que implicaría una disminución en la captación intracerebral o un aumento del eflujo de DAE (4,6). Aun cuando se ha encontrado evidencia en modelos animales, que este transportador de eflujo puedan tener como sustrato a DAE lipofílicas como Fenobarbital, Fenitoina, Lamotrigina, Gabapentina, Topiramato y Felbamato (4); algunos estudios cuestionan que todos las DAE sean sustratos de la glicoproteína P, tal es el caso de estudios realizados con Ácido Valproico y Carbamazepina (7,8).

El gen *ABCC2* codifica a transportadores de eflujo cuyo rol fisiológico aún no se ha elucidado por completo debido a su baja expresión en tejido cerebral normal. Pero se ha encontrado una elevada expresión en muestras de pacientes con epilepsia. Este transportador participaría en el ingreso de DAE a nivel de la BHE y su sobreexpresión favorecería a una resistencia hacia algunas DAE (9). Además, se ha descrito que la expresión de *ABCC2* modularía la respuesta a Fenitoina, Carbamazepina y Ácido Valproico (10-13). La variante -24C>T del gen *ABCC2*, ha sido asociada con alteración de la expresión génica de MRP2, así como de ausencia de respuesta al tratamiento antiepiléptico (14).

Múltiples estudios clínicos han estudiado la relación entre estas variantes genéticas y la epilepsia farmacorresistente en diferentes grupos étnicos, de diferentes países, siendo los resultados no homogéneos (14-36).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre las variantes C3435T del gen *ABCB1* y -24C>T del gen *ABCC2* con la epilepsia farmacorresistente en una muestra de la población del Perú.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de casos y controles.

Se reclutaron, prospectivamente, pacientes de ambos sexos mayores de 18 años, con epilepsia farmacorresistente y farmacorrespondedora de La Unidad de Epilepsia del Departamento de Neurología del HNERM entre mayo 2016 a junio 2017. La farmacorresistencia se definió siguiendo los criterios establecidos por la Liga Internacional contra La Epilepsia (ILAE), y los farmacorrespondedores fueron aquellos que no experimentaron ninguna crisis durante al menos por un año (2). Los pacientes con farmacorresistencia fueron reclutados de la unidad de monitoreo de Video-electroencefalografía, a donde habitualmente ingresan para evaluación prequirúrgica, con el propósito de identificar el foco epileptogénico. Los pacientes farmacorrespondedores fueron reclutados de las atenciones por los médicos neurólogos de la Unidad de Epilepsia en hospitalización o en consulta externa. Se incluyeron a aquellos que entendieron y firmaron el consentimiento informado.

Se excluyeron: 1) pacientes con comorbilidad psiquiátrica significativa, abuso de drogas ilícitas o alcohol, desórdenes sistémicos progresivos o degenerativos y comorbilidades sistémicas severas; 2) pacientes que recibieron medicamentos antineoplásicos, antagonistas de canales de calcio, antibióticos macrólidos, digoxina, rifampicina, inhibidores de proteasas (ritonavir), dabigatran, insulina, amiodarona, corticoides y ketoconazol un año antes respecto al ingreso al estudio; 3) aquellos con pobre adherencia al tratamiento farmacológico y 4) aquellos que presentaron eventos paroxísticos no epilépticos concomitantes. Cada paciente completó un registro de información demográfica y clínica correspondiente a la respuesta a DAE y número fármacos utilizados. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM)

Genotipificación

La extracción de ADN se realizó a partir de una muestra de sangre venosa según el protocolo del Kit GeneJET (Genomic DNA, Purification Kit, USA). La identificación de la variante C3435T del gen *ABCB1* se realizó por PCR-RFLP; y la de la variante -24C>T del gen *ABCC2* mediante secuenciación de los amplificadores. Los amplificadores fueron analizados mediante el programa Sequencher 4.1.4; donde los picos de los nucleotidogramas determinaron la presencia de los alelos C y/o T. Los cebadores utilizados fueron F:5'-TGTTTTTCAGCTGCTTGATGG-3', R:5'-AAGGCATGTATGTTGGCCTC-3' y F:5'-GCTTTAGACCAATTGCACATC-3', R:5'-TAAATGGTTGGGATGAAAGG-3' para los genes *ABCB1* y *ABCC2* respectivamente. La amplificación

Tabla 1. Características demográficas y farmacoterapéuticas de la población estudiada.

Parámetros	Farmacorresistentes (N=22)		Farmacorrespondedores (N=8)		Valor P
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	
Sexo	n=11 (50%)	n=11 (50%)	n=3 (37,5%)	n= 5 (62,5%)	0.54 ^a
Edad	38 ± 20 años		51 ± 14,5 años		0.055 ^b
Peso	67 ± 17 Kg.		61 ± 8,6 Kg.		0.22 ^b
Monoterapia	n=1 (4,5%)		n=5 (62,5%)		
Politerapia	n=21 (95,5%)		n=3 (37,5%)		0.007 ^c

^a Se evaluó mediante la prueba chi-cuadrado.

^b Se usó la prueba T para muestras independientes.

^c Se evaluó mediante la prueba chi-cuadrado.

Tabla 2. Frecuencia genotípica y alélica de las variantes de los genes *ABCB1* y *ABCC2*.

Genotipos	Frecuencias en toda la muestra (n=30)	Farmacorresistentes (n=22)	Frecuencia observada	Farmacorrespondedores (n=8)	Frecuencia observada
Variante C3435T					
CC	50%	11	0,500	4	0,500
CT	43,3%	9	0,409	4	0,500
TT	6,7%	2	0,091	0	0,000
Alelo C	0,717	31	0,705	12	0,750
Alelo T	0,283	13	0,295	4	0,250
Variante -24C>T					
CC	93,3%	21	0.955	7	0.875
CT	6,7%	1	0.045	1	0.125
TT	0	0	0.000	0	0.000
Alelo C	0,967	43	0.977	15	0.937
Alelo T	0,033	1	0.023	1	0.063

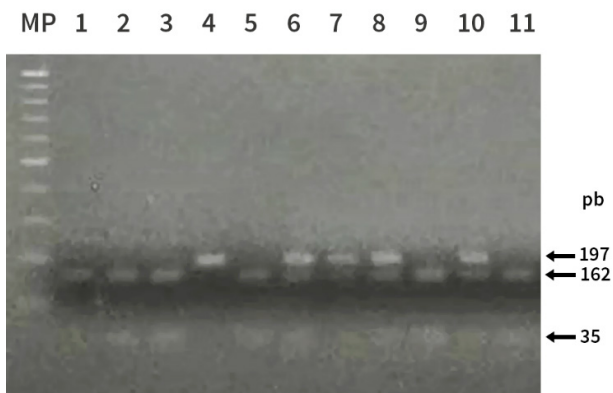


Figura 1. Genotipificación del gen *ABCB1*. Productos de PCR obtenidos por digestión de la enzima en 11 pacientes. MP: marcador de peso molecular 100 pb Ladder. Líneas 1,2,3,5,9 y 11: genotipo homocigoto CC (162 y 35 pb); líneas 6,7,8 y 10: genotipo heterocigoto CT (197, 162 y 35 pb); línea 4: genotipo homocigoto TT (197 pb).

se realizó en una mezcla de reacción de 25 μ L conteniendo ADN genómico 50 ng, dNTPs 200 μ M, 0.2 μ M de cada cebador, $MgCl_2$ 1.5 mM, Taq polimerasa 1U y buffer de enzima. Las condiciones de la PCR para la genotipificación del gen *ABCB1* fueron: desnaturalización inicial a 94 °C por 4 min seguida por 35 ciclos de desnaturalización a 94 °C por

45 s, hibridación a 60 °C por 30 s y polimerización a 72 °C por 45 s, y una polimerización final de 72 °C por 7 min. El amplificado del gen *ABCB1* fue digerido por la endonucleasa *Mbo* I a 37 °C por 6 h. Los productos se separaron por electroforesis en gel de agarosa 2% con buffer TBE IX. Las condiciones de la PCR para la genotipificación del gen *ABCC2* fueron: desnaturalización inicial a 94 °C por 4 min seguida por 35 ciclos de desnaturalización a 94 °C por 45 s, hibridación a 56 °C por 30 s y polimerización a 72 °C por 45 s, y una polimerización final de 72 °C por 7 min.

Análisis estadístico

Las características demográficas y farmacoterapéuticas se compararon entre el grupo farmacorresistente y el farmacorrespondedor mediante la prueba chi cuadrado para datos discretos y la prueba T para muestras independientes para comparar datos continuos (diferencia significativa si $p < 0.05$). La evaluación de la asociación entre farmacorresistencia y las variantes C3435T y -24C>T se realizó por regresión logística; odds ratio (OR) y chi cuadrado (χ^2) con un intervalo de confianza de 95 % ($p = 0,05$). El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS 23.0.

RESULTADOS

Se genotiparon 22 pacientes con epilepsia farmacorresistente y 8 farmacorrespondedores provenientes de diferentes regiones del Perú. Las características demográficas y farmacoterapéuticas se describen en la tabla 1. Con excepción del número de fármacos antiepilépticos recibidos, no hubo diferencias significativas en las características demográficas de ambos grupos (farmacorresistentes vs farmacorrespondedores), lo cual es esencial para poder realizar las comparaciones, pues se ha sugerido que factores como el sexo, la edad, la edad de inicio de la epilepsia y otros podrían influir en la respuesta a DAE (34,35). Era esperable que la politerapia predomine en los farmacorresistentes. El bajo número de pacientes farmacorrespondedores se debió a la resistencia de este grupo de pacientes a participar en el estudio, considerando su condición de pacientes controlados. Los fármacos más frecuentemente usados fueron Acido Valproico y Carbamazepina.

Las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes de los genes *ABCB1* y *ABCC2* para toda la población y segregados para los grupos farmacorresistentes y farmacorrespondedores se detallan en la tabla 2. El análisis con esta muestra inicial no encuentra asociación significativa entre las variantes C3435T del gen *ABCB1* y -24C>T del *ABCC2* con la farmacorresistencia ($p>0,05$).

DISCUSIÓN

En este estudio, realizado en una muestra peruana de 22 pacientes con epilepsia farmacorresistente y 8 farmacorrespondedores, no encontramos asociación entre las variantes C3435T *ABCB1* y -24C>T *ABCC2* con epilepsia farmacorresistente. El criterio de epilepsia farmacorresistente utilizado en este estudio se basa en los criterios de consenso de ILAE de 2010 (2) y los fármacos utilizados por los pacientes farmacorresistentes fueron: Acido Valproico y Carbamazepina en los 22 pacientes y Fenitoina, Lamotrigina, Fenobarbital, Topiramato, Clobazam y Levetiracetam en algunos de ellos y en diferentes combinaciones. Es esencial considerar este aspecto, ya que fármacos como Fenitoina, Fenobarbital, Topiramato y Levetiracetam serían transportados por la glicoproteína P (4). Sin embargo, el Ácido Valproico y Carbamazepina, los 2 fármacos más frecuentemente usados en nuestra muestra, no serían sustratos (7,8,13). Esta variable es difícil de controlar y produce heterogeneidad en las muestras de los

diferentes estudios, debido a que los pacientes con farmacorresistencia se encuentran habitualmente en politerapia.

La frecuencia alélica de la variante C3435T *ABCB1* es variable entre poblaciones sanas de diversas etnias. En nuestro estudio la frecuencia alélica de la variante C3435T del gen *ABCB1* para toda la muestra fue de 0,717 para el alelo C y 0,283 para T. El Banco Genético del Centro Nacional para Información Biotecnológica de los Estados Unidos (NCBI - GenBank) ha reportado una frecuencia alélica de esta variante, de similar distribución para población en general del continente americano, incluida población hispanoamericana (C: 0,572 y T: 0,428), con predominio del alelo C. En tanto que en Europa, en donde predomina la población caucásica, se observa un predominio del alelo T (C: 0,482 y T: 0,517). En un estudio chileno, también se reporta un predominio del alelo C tanto en etnias mapuche y mestiza con epilepsia (C: 0,650 y T: 0,350, respectivamente); con cifras cercanas a la de nuestro estudio (38,39). Estas diferencias pueden tener impacto en los procesos de selección natural y ser influidas por los patrones de migración

Los estudios realizados con la variante C3435T *ABCB1* muestra resultados contradictorios en diversas investigaciones, predominantemente realizadas en caucásicos y asiáticos (15-30). Entre los estudios que encontraron asociación, existen aquellos que relacionaron el alelo C a la farmacorresistencia, señalándolo como una variante de riesgo (15-19); mientras que otros relacionaron el alelo T a la farmacorresistencia (20,21). Por otro lado, coincidiendo con nuestros resultados, estudios en pacientes caucásicos (22-26) y en pacientes asiáticos (27-30), no han encontrado relación entre la variante C3435T *ABCB1* y la epilepsia farmacorresistente. Así, los resultados de diferentes estudios en diferentes países y etnias no son homogéneos; no solo en la búsqueda de una asociación, sino en el alelo ligado a la farmacorresistencia en los que tuvieron resultados positivos para la asociación. Solo un estudio latinoamericano, realizado en 111 pacientes farmacorresistentes y 91 farmacorrespondedores, en población colombiana, encontró asociación de la variante C3435T *ABCB1* con farmacorresistencia; señalando una OR de 1,91. Otros dos estudios realizados en poblaciones adulta chilena y pediátrica mexicana, con pequeños tamaños muestrales, no encontraron asociación de riesgo con esta variante (36, 37). Estas diferencias, no solo estarían relacionadas con los tamaños muestrales, grupo

poblacional (adulto vs pediátrico) y criterios variables de farmacorresistencia, sino también con la ausencia de análisis de subestructuración poblacional como marcadores de ancestría continental entre los grupos.

Existen 2 revisiones sistemáticas con meta-análisis (40,41) que evaluaron la asociación entre la variante C3435T *ABCB1* y la farmacorresistencia a DAE con resultados discrepantes: el estudio del 2010, que incluyó 3231 casos de farmacorresistencia y 3524 controles de 22 estudios, no encontró asociación (OR 1,06), el cual reconoce falta de homogeneidad metodológica como el uso de controles distintos (farmacorrespondedores y controles sanos sin epilepsia), pacientes con diferentes síndromes epilépticos, no uniformidad en la definición de farmacorresistencia y no incluyó estudios de lengua no inglesa (40). Por otro lado el estudio de 2017 que incluyó 454 casos farmacorresistentes y 282 controles de 13 estudios analizados, encontró asociación (OR 1,87), el cual reconoce limitaciones metodológicas similares al del 2010: falta de homogeneidad en la definición de farmacorresistencia, en el tipo de epilepsia y en el tipo de DAE usados en los estudios incluidos; asimismo, no especifica si los controles fueron farmacorrespondedores o pacientes sanos, incluyó estudios de lengua solo inglesa y no realizó un análisis por etnias (41). En ambos casos los estudios incluidos fueron realizados exclusivamente en poblaciones caucásicas y asiáticas; no se incluyeron poblaciones hispanoamericanas.

En nuestro estudio, no encontramos una asociación entre la variante -24C>T y la farmacorresistencia a la epilepsia, consistente con lo descrito en un estudio austriaco y otro en población chilena (32, 37); sin embargo 2 estudios chinos y un estudio alemán si encontraron asociación entre esta variante con la epilepsia farmacorresistente (14,31,33). Estas diferencias se deberían a criterios variables de farmacorresistencia, diferencias en tamaños muestrales, variaciones etáreas en las poblaciones y ausencia de análisis de subestructuración poblacional. También tienen un impacto en la falta de homogeneidad de los resultados: las diferencias en las DAE utilizadas, la heterogeneidad de fenotipos o síndromes epilépticos, sus etiologías y los tiempos evolutivos de la epilepsia en los grupos farmacorresistentes y farmacorrespondedores.

En conclusión en nuestro estudio no encontramos asociación entre las variantes C3435T del gen *ABCB1* y -24C>T del gen *ABCC2* con la epilepsia farmacorresistente en la muestra peruana estudiada.

Estudios posteriores con mayor número de participantes, con análisis de subestructuración poblacional y de ancestría, podrían confirmar o descartar estos hallazgos.

Financiamiento: parcialmente subvencionado por el Vicerrectorado de Investigación y Posgrado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Correspondencia

Dr. Elliot Barreto Acevedo
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Av. Rebagliati 490 Jesús María
Teléfono: 511-265-4901 anexo: 3081. Celular:
51989963057.
Correo electrónico: elliotba@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
3. Burneo G, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Research*. 2005; 66: 63-74
4. Xiong J, Mao D, Liu L. Research Progress on the Role of ABC Transporters in the Drugs. Resistance Mechanism of Intracerebral Epilepsy. *BioMed Research International*. 2015; 2015:1-10.
5. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(10):1337-54.
6. Löscher WL, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(1):7-14.
7. Owen A, Pirmohamed M, Tettey JN, Morgan P, Chadwick D, Kevin-Park B. Carbamazepine is not a substrate for P-glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(4):345-9.
8. Weiss J, Kerpen C. Interaction of antiepileptic drugs with human P-glycoprotein in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307(1):262-7.
9. Nies AT, Jedlitschky G, Steiner HH, Keppler D. Expression and immunolocalization of the multidrug

- resistance proteins, MRP1 – MRP6 (ABCC1 – ABCC6), in human. *Neuroscience*. 2004;129:349-60.
10. Potschka H, Fedrowitz M, Wolfgang L. Brain access and anticonvulsant efficacy of carbamazepine, lamotrigine and felbamate in ABCC2/MRP2-Deficient TR – Rats. *Epilepsia*. 2003;44(12):1479–1487.
 11. Potschka H, Fedrowitz M, Oscher WL. Multidrug resistance protein MRP2 contributes to blood-brain barrier function and restricts antiepileptic drug activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(1):124-31.
 12. Yi JH, Cho Y-J, Kim W-J, Lee MG, Lee JH. Genetic Variations of ABCC2 gene associated with epileptic patients. *Genomics Inform*. 2013;11(4):254-6.
 13. Baltés S, Gastens AM, Fedrowitz M, Potschka H, Kaefer V, Lo W. Differences in the transport of the antiepileptic drugs phenytoin, levetiracetam and carbamazepine by human and mouse P-glycoprotein. *Neuropharmacology*. 2007;52:333-46.
 14. Ufer M, Mosyagin I, Muhle H, Jacobsen T, Haenisch S, Häsler R, et al. Non-response to antiepileptic pharmacotherapy is associated with the ABCC2 -24C>T polymorphism in young and adult patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(5):353-62.
 15. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1442-8.
 16. Soranzo N, Cavalleri GL, Weale ME, Wood NW, Depondt C, Marguerie R, et al. Identifying candidate causal variants responsible for altered activity of the ABCB1 multidrug resistance gene. *Genome Res*. 2004;14(7):1333-44.
 17. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, Gleiss A, Dai Bianco A, Zimprich A, et al. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2004; 63:1087-9.
 18. Ebid AH, Ahmed MM, Mohammed SA. Therapeutic drug monitoring and clinical outcomes in epileptic Egyptian patients: A gene polymorphism perspective study. *TherDrug Monit*. 2007;29:305-12.
 19. Hung CC, Jen TJ, Kao PJ, Lin MS, Liou HH. Association of polymorphisms in NR1H2 and ABCB1 genes with epilepsy treatment responses. *Pharmacogenomics*. 2007;8:1151-8.
 20. Seo T, Ishitsu T, Ueda N, Nakada N, Yurube K, Ueda K, et al. ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics*. 2006;7(4):551-61.
 21. Kwan P, Baum L, Wong V, Ng PW, Lui CH, Sin NC, et al. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese. *Epilepsy Behav*. 2007;11(1):112-7.
 22. Tan NC, Heron SE, Scheffer IE, Pelekanos JT, McMahon JM, Vears DF, et al. Failure to confirm association of a polymorphism in ABCB1 with multidrug-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004;63:1090-2.
 23. Sills GJ, Mohanraj R, Butler E, McCrindle S, Collier L, Wilson EA, et al. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*. 2005;46:643-7.
 24. Leschziner G, Jorgensen AL, Andrew T, Pirmohamed M, Williamson PR, Marson AG, et al. Clinical factors and ABCB1 polymorphisms in prediction of antiepileptic drug response: A prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2006;5:668-76.
 25. Ozgon GO, Bebek N, Gul G, Cine N. Association of MDR1 (C3435T) polymorphism and resistance to carbamazepine in epileptic patients from Turkey. *Eur Neurol*. 2007;59:67-70.
 26. Shahwan A, Murphy K, Doherty C, Cavalleri GL, Muckian C, Dicker P, et al. The controversial association of ABCB1 polymorphisms in refractory epilepsy: An analysis of multiple SNPs in an Irish population. *Epilepsy Res*. 2007;73:192-8.
 27. Kim DW, Kim M, Lee SK, Kang R, Lee SY. Lack of association between C3435T nucleotide MDR1 genetic polymorphism and multidrug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2006;15:344-7.
 28. Lakhani R, Misra UK, Kalita J, Pradhan S, Gogtay NJ, Singh MK, et al. No association of ABCB1 polymorphisms with drug-refractory epilepsy in a north Indian population. *Epilepsy Behav*. 2009;14:78-82.
 29. Grover S, Bala K, Sharma S, Gourie-Devi M, Baghel R, Kaur H, et al. Absence of a general association between ABCB1 genetic variants and response to antiepileptic drugs in epilepsy patients. *Biochimie*. 2010;92:1207-12.
 30. Vahab SA, Sen S, Ravindran N, Mony S, Mathew A, Vjayan N, et al. Analysis of genotype and haplotype effects of ABCB1 (MDR1) polymorphisms in the risk of medically refractory epilepsy in an Indian population. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2009; 24:255-60
 31. Qu J, Zhou BT, Yin JY, Xu XJ, Zhao YC, Lei GH, et al. ABCC2 Polymorphisms and haplotype are associated with drug resistance in chinese epileptic patients. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(8):647-51
 32. Hilger E, Maria E, Zimprich A, Zimprich F. Lack of association between ABCC2 gene variants and treatment response in epilepsy. *Pharmacogenomics*. 2012;13(2):185-90
 33. Xue T, Lu ZN. Association between the polymorphisms in the ATP-binding cassette genes ABCB1 and ABCC2 and the risk of drug-resistant epilepsy in a

- Chinese Han population. *Genet Mol Res.* 2016;15(4):1-9.
34. Velasco-Parra MH, Rodríguez LF, González C, Zambrano V, Espinosa E, Izquierdo A. Polimorfismo C3435T del gen *ABCB1* (MDR1) en pacientes con epilepsia refractaria en tres centros de referencia nacional en Colombia C3435T. *Med.* 2011;33(4):249-59.
35. Escalante-Santiago D, Feria-Romero IA, Ribas-Aparicio RM, Rayo-Mares D, Fagiolino P, Vázquez M, et al. MDR-1 and MRP2 gene polymorphisms in Mexican epileptic pediatric patients with complex partial seizures. *Front Neurol.* 2014;5(184):1-11.
36. Riquelme J, Rodríguez L, Martínez J, Saldías C, González P, Moya PR. *ABCB1* and *ABCC2* gene polymorphisms and response to anticonvulsant therapy in patients with idiopathic epilepsy from the neurology clinics at Van Buren Hospital. *J Neurol Sci.* 2017;381(2017):684-5.
37. Riquelme J, Saldías C, Martínez J, Fernández F, Rivera E, Moya PR. Polymorphisms in *ABCB1* and *ABCC2* genes in patients with drug-resistant epilepsy at Van Buren Hospital in Valparaíso, Chile. *J Neurol Sci.* 2015;357:155-6.
38. National Center for Biotechnology Information. Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1045642. Washington: National Center for Biotechnology Information; 2018. (Citado el 28 de noviembre del 2018) Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs1045642#Diversity
39. Wielandt A, Vollrath V, Chianale J. Polymorphisms of the multiple drug resistance gene (MDR1) in Mapuche, Mestizo and Maori populations in Chile. *Learn Individ Differ.* 2004;132(9):1061-8.
40. Haerian B, Roslan H, Raymond A, Tan C, Lim K, Zulkifli S, et al. *ABCB1* C3435T polymorphism and the risk of resistance to antiepileptic drugs in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2010; 19: 339-46.
41. Chouchi M, Kaabachi W, Klla H, Tizaoui K, Turki I, Hila L. Relationship between *ABCB1* 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology.* 2017; 17:32-46.

Recibido: 30/10/2019

Aceptado: 10/12/2019