

# CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

[www.traineecouncil.org](http://www.traineecouncil.org)

**TÍTULO: Farmacogenética para las reacciones de hipersensibilidad a fármacos**

**PONENTE: Elsie Yu**

---

## **Diapositiva 1: Introducción**

Hola, mi nombre es Elsie Yu. Soy la directora de laboratorio en Geisinger Medical Laboratories. Bienvenidos a esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre la "Farmacogenética para las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos".

## **Diapositiva 2: Reacciones adversas a los medicamentos (RAM)**

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son graves problemas de salud pública. Son comunes y pueden ser desencadenadas por cualquier medicamento.

En términos generales, existen dos tipos de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Las reacciones tipo A son predecibles y dependientes de la dosis. Las reacciones se basan en la farmacología del fármaco, que pueden ser la farmacocinética o farmacodinamia. Por el contrario, las reacciones tipo B no son predecibles ni dependientes de la dosis. No se basan en la farmacología del fármaco. Por lo general, son reacciones inmunológicas que se desarrollan después del uso de fármacos. Las reacciones tipo B también se denominan reacciones de "hipersensibilidad a los medicamentos" y es el eje central de esta cápsula.

## **Diapositiva 3: Reacciones de hipersensibilidad a fármacos**

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos se desencadenan por la respuesta inmune de las células T o de la inmunoglobulina E (IgE) y pueden poner en peligro la vida. La IgE generalmente desencadena reacciones rápidamente, a menudo dentro de la primera hora de exposición al fármaco. Estas reacciones se consideran de "fase temprana". Las reacciones mediadas por células T suelen ser más lentas y ocurren horas o días después de la exposición al fármaco. Estas reacciones se consideran de "fase tardía". Es importante señalar que el tiempo transcurrido desde la exposición al fármaco hasta la hipersensibilidad no suele estar bien definido. En algunos casos, la exposición inicial solo puede causar una reacción leve. Sin embargo, la reexposición a un fármaco puede provocar una reacción más grave, como en el caso de la reacción de hipersensibilidad a Abacavir.

### **Diapositiva 4: Reacciones de hipersensibilidad a fármacos**

Las reacciones cutáneas son comunes tanto a la respuesta inmunitaria de células T como de la inmunoglobulina E (IgE). Por lo general, la reacción de hipersensibilidad de inicio inmediato o temprano tendrá reacciones cutáneas más leves, como erupción cutánea o angioedema. Por otro lado, la reacción de fase tardía tiende a asociarse con reacciones adversas cutáneas graves que ponen en peligro la vida. Estos incluyen el síndrome de Steven-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la reacción farmacológica con eosinofilia y sistemas sistémicos (que también se conoce como síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos).

Además de la piel, la reacción de fase tardía también puede afectar a otros órganos; el más común es la lesión hepática inducida por fármacos (DILI, *drug-induced liver injury* por sus siglas en inglés).

### **Diapositiva 5: Reacciones de hipersensibilidad de fase temprana**

Aunque cualquier fármaco puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, ahora comprendemos un poco por qué ciertos fármacos tienden a afectar a determinados grupos de personas. Una familia de fármacos común que desencadena reacciones de hipersensibilidad de fase temprana es la familia de antibióticos betalactámicos, que incluye la penicilina.

Estudios han identificado una serie de genes que parecen estar asociados con las reacciones de hipersensibilidad a los betalactámicos. Esta tabla destaca algunos de esos genes y las variantes que se asocian con las reacciones alérgicas a la penicilina.

En pocas palabras, todos estos genes afectan la producción o los eventos de señalización de la inmunoglobulina E (IgE) específica, que son las proteínas subyacentes que desencadenan la reacción de hipersensibilidad a la penicilina de fase temprana. Se cree que estas variantes regulan positivamente la producción de inmunoglobulina E (IgE) específica o sus eventos de señalización río abajo tras la exposición a los betalactámicos, lo que explica por qué los individuos con estas variantes tienen más probabilidades de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a los betalactámicos.

### **Diapositiva 6: Asociaciones de HLA\* con reacciones de hipersensibilidad a fármacos de fase tardía**

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos de fase tardía involucran diferentes genes. Tanto el enfoque del gen candidato como el análisis de asociación de todo el genoma han sugerido un papel significativo para el antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen* por sus siglas en inglés) en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos de fase tardía.

La familia de genes HLA codifica el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *Major Histocompatibility Complex* por sus siglas en inglés). La función principal de estas moléculas es presentar y mostrar péptidos para su reconocimiento por las células T. En el caso de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *Major Histocompatibility Complex* por sus siglas en inglés) se une a los péptidos derivados del fármaco de interés y los presenta a las células T, que desencadenan la respuesta inmune.

En las siguientes diapositivas, les proporcionaré ejemplos específicos de asociaciones de HLA con reacciones de hipersensibilidad a fármacos de fase tardía.

### **Diapositiva 7: Ejemplos de asociaciones de HLA\* con el síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica**

La tabla en esta diapositiva muestra ejemplos de alelos HLA en los que se ha identificado su asociación con el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. También se muestran el odds ratio o razón de probabilidades para desarrollar reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos. Cabe señalar que los asiáticos fueron más propensos a las reacciones cutáneas inducidas por los medicamentos enumerados en esta diapositiva. Además, ciertos alelos pueden asociarse con múltiples hipersensibilidades a fármacos. Por ejemplo, el alelo *HLA-B\*1502* está asociado con reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina y a la fenitoína.

### **Diapositiva 8: Ejemplos de asociaciones de HLA\* con La reacción a medicamentos con eosinofilia y sistemas sistémicos (DRESS) \*/Síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos (DIHS) \***

La tabla en esta diapositiva muestra ejemplos de alelos HLA que se han correlacionado con la reacción a fármacos con eosinofilia y sistemas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) o el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DIHS, por sus siglas en inglés).

El abacavir y la nevirapina son medicamentos antivirales que se usan para tratar el SIDA/VIH. La reacción de hipersensibilidad a abacavir se observa con mayor frecuencia en caucásicos. Por otro lado, se han notificado reacciones de hipersensibilidad a nevirapina en las que distintos alelos HLA parecen estar relacionados con grupos étnicos específicos.

### **Diapositiva 9: Ejemplos de asociaciones de HLA\* con lesión hepática inducida por fármacos (DILI)\***

A continuación se muestran ejemplos de alelos HLA que se han identificado en la lesión hepática inducida por fármacos (DILI). Las reacciones de hipersensibilidad a estos antibióticos parecen presentarse con mayor frecuencia en caucásicos.

### **Diapositiva 10: Traducción de los hallazgos farmacogenéticos al uso clínico**

Aunque ahora tenemos una mejor comprensión de la farmacogenética de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos, la implementación exitosa de las pruebas farmacogenéticas para prevenir las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos en la práctica clínica requerirá esfuerzos adicionales en muchos casos.

Por ejemplo, se deben realizar estudios para establecer los valores predictivos positivos y negativos de estas asociaciones genéticas con reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Esto es necesario para asegurar que las pruebas farmacogenéticas sean efectivas. Una relación causal entre las variaciones genéticas y la respuesta al fármaco significa que la identificación del genotipo de interés se puede utilizar para determinar si el fármaco de elección puede inducir una

reacción de hipersensibilidad antes del inicio de la terapia. Esto influirá en el protocolo de tratamiento y evitará reacciones de hipersensibilidad al fármaco.

Además, muchos estudios que identificaron asociaciones genéticas se basaron en el análisis de grupos étnicos específicos. Es importante determinar si la asociación genética con las reacciones de hipersensibilidad a fármacos puede o debe generalizarse a otras poblaciones. También se debe definir la prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en diferentes grupos étnicos, así como la prevalencia de los alelos que se asocian con reacciones de hipersensibilidad en diferentes poblaciones étnicas. Esto identificará qué población puede tener más probabilidades de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al fármaco y si las pruebas farmacogenéticas antes de iniciar el uso del fármaco serán eficaces.

Ahora, veamos algunos ejemplos para ver si se deben implementar pruebas farmacogenéticas pre-terapéuticas.

#### **Diapositiva 11: Aplicaciones clínicas**

En el caso de la asociación del alelo *HLA-B\*5701* con la reacción de hipersensibilidad a abacavir, el valor predictivo negativo de la asociación es del 100%, mientras que el valor predictivo positivo es del 59%. En otras palabras, no se ha encontrado que los individuos sin esta variante tengan una reacción de hipersensibilidad al abacavir, mientras que el 59% de los individuos con esta variante ha demostrado tener la reacción de hipersensibilidad al abacavir. Un estudio adicional mostró que para prevenir un solo caso de reacción a un medicamento, solo se necesita realizar pruebas a 13 personas, lo que indica que la detección es muy eficaz.

Aunque la variante *HLA-B\*5701* se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad en diferentes grupos étnicos, el predominio de *HLA-B \* 5701* en la población caucásica sugiere que las pruebas pre terapéuticas en este grupo étnico probablemente sean más eficaces en función del costo.

#### **Diapositiva 12: Aplicaciones clínicas**

En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) *Food and Drug Administration* por sus siglas en inglés) revisó el etiquetado de Abacavir para incluir la información farmacogenética específica en 2007.

Actualmente, las pautas internacionales sobre el VIH recomiendan el uso de abacavir solo en pacientes con un estatus *HLA-B\*5701* negativo para prevenir reacciones de hipersensibilidad.

La guía del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* por sus siglas en inglés), la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos recomiendan la prueba *HLA-B\*5701* a todas las personas que no han recibido abacavir antes de iniciar la terapia con abacavir. Además, la FDA también recomienda que se realicen pruebas antes de reiniciar el abacavir en pacientes con un estatus *HLA-B\*5701* desconocido, incluso si han tolerado previamente abacavir porque la reexposición puede causar reacciones graves en individuos hipersensibles.

#### Diapositiva 13: Aplicaciones clínicas

Ahora, veamos nuestro segundo ejemplo. En el caso de la asociación de *HLA-B\*1502* con la reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina, el valor predictivo negativo de la asociación es del 100% en la población de China, mientras que el valor predictivo positivo es del 3% (que es bajo en comparación con abacavir, como se muestra en la diapositiva 11. Debido a esto, es necesario realizar pruebas a más personas para prevenir un caso de reacción al medicamento. Según un estudio reciente sobre casos de la vida real en Hong Kong, la cantidad de personas que deben hacerse la prueba para prevenir un caso es de aproximadamente 442. En Hong Kong, se han realizado pruebas de rutina *HLA-B \*1502* antes del uso de carbamazepina desde 2008.

#### Diapositiva 14: Aplicaciones clínicas

Actualmente, las guías del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* por sus siglas en inglés) recomiendan que los pacientes que tienen el alelo *HLA-B \*1502* no deben usar carbamazepina. Desde 2007, la FDA ha recomendado su detección en todos los pacientes asiáticos a los que se les podría recetar carbamazepina. No se recomienda la detección generalizada en caucásicos por varias razones. En primer lugar, existen casos de reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina en los europeos que no tienen el alelo *HLA-B\*1502*, lo que indica que el valor predictivo negativo no es del 100% en los europeos. En segundo lugar, menos del 0,1% de las poblaciones europeas tienen el alelo *HLA-B\*1502*. En tercer lugar, la prevalencia de la reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina es baja, con una tasa de 1 en 10,000 en personas de ascendencia europea. Estos datos resaltan la importancia de realizar estudios farmacogenéticos en diferentes grupos étnicos, como se explica en la Diapositiva 10.

#### Diapositiva 15: Aplicaciones clínicas

Ahora, veamos un caso en el que es poco probable que el tamizaje farmacogenético sea eficaz. Como se discutió anteriormente, el alelo *HLA-B\*5701* se ha correlacionado con la lesión hepática inducida por flucloxacilina. El valor predictivo negativo es del 99,99%; sin embargo, el valor predictivo positivo es solo del 0,12%. Para prevenir un solo caso de reacción a un fármaco, se necesitaría realizar la prueba a casi 14.000 personas. Por tanto, es poco probable que las pruebas farmacogenéticas pre-terapéuticas sean eficaces. Ni las pautas del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* por sus siglas en inglés) ni la FDA tienen actualmente ninguna recomendación para las pruebas farmacogenéticas pre terapéuticas de este medicamento.

#### Diapositiva 16: Aplicaciones clínicas

¿Qué hay de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos de fase temprana? Como se discutió anteriormente en la diapositiva 5, se han identificado algunas variantes genéticas con este tipo de reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos. Sin embargo, la relación causal entre estas variantes genéticas y las reacciones de hipersensibilidad al fármaco de fase temprana sigue siendo incierto. Además, la reactividad de la inmunoglobulina E (IgE) tiende a cambiar a lo

largo de la vida. Por ejemplo, en el caso de la penicilina, hasta el 90% de las personas que tienen antecedentes de alergia pueden tolerar posteriormente la penicilina. Por lo tanto, es poco probable que las pruebas farmacogenéticas desempeñen un papel significativo en la selección de fármacos para este tipo de reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

De acuerdo a la guía "Alergia a medicamentos: un parámetro de práctica actualizado" desarrollada en el 2010 por un Grupo de Trabajo Conjunto con expertos en Alergia, Asma e Inmunología, los pacientes con sospecha de alergia a la penicilina deben ser evaluados primero mediante pruebas cutáneas y recibir una dosis más baja de penicilina (si no hay medicamentos alternativos disponibles).

### **Diapositiva 17: Resumen**

A la fecha, las pruebas farmacogenéticas pre terapéuticas no se han adoptado ampliamente. La prueba para detectar el alelo *HLA-B\*1502* para la reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina y la prueba para el alelo *HLA-B\*5701* para la reacción de hipersensibilidad al abacavir son dos adopciones exitosas de la farmacogenética. Como el uso de estas pruebas es muy específico, el volumen de pruebas suele ser bajo en la mayoría de los hospitales y clínicas. Muchos refieren las pruebas a laboratorios de referencia en los EE.UU.

A medida que continuamos aprendiendo sobre las asociaciones genéticas con las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos, la esperanza se basa en implementar más pruebas farmacogenéticas pre terapéuticas para prevenir reacciones de hipersensibilidad graves a los medicamentos. Las recomendaciones de dosificación y medicamentos alternativos se han vuelto más disponibles según la información farmacogenética. Una de las buenas fuentes de esta información es el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC). Se puede acceder fácilmente a la información a través del hipervínculo de esta diapositiva: <https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do?source=CPIC>.

### **Diapositiva 18: Referencias**

Además de los ejemplos proporcionados en esta Cápsula, existen muchas más asociaciones genéticas con reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos. Consulte los excelentes artículos de revisión sobre este tema para obtener más información.

### **Diapositiva 19: Declaraciones**

Las declaraciones y/o posibles conflictos de interés se muestran en esta diapositiva.

**Diapositiva: Gracias en nombre de [www.TraineeCouncil.org](http://www.TraineeCouncil.org)**

Gracias por acompañarme, soy Elsie Yu, en esta Cápsula en Medicina de Laboratorio sobre la "Farmacogenética para las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos".