



*Better health through
laboratory medicine.*

CÁPSULAS EN MEDICINA DE LABORATORIO

Farmacogenética para las reacciones de hipersensibilidad a fármacos

Elsie Yu, PhD, DABCC, FACB

Geisinger Medical Laboratories

DOI: 10.15428/CCTC.2015.252858



Reacciones adversas a los medicamentos (RAM)

- Las reacciones adversas a los medicamentos son comunes y pueden ser provocadas por cualquier medicamento.
- En general, existen dos tipos de reacciones adversas a los medicamentos:
 - Tipo A
 - Predecibles según la farmacología del fármaco
 - Dependientes de la dosis
 - Tipo B
 - A menudo reacciones inmunológicas
 - No predecibles según la farmacología del fármaco
 - También llamadas reacciones de "hipersensibilidad a los medicamentos"



Reacciones de hipersensibilidad a fármacos

Aparición temprana

- Suelen ocurrir **dentro de la primera hora** de la exposición al fármaco
- Por lo general involucran **IgE**
- Pueden ser potencialmente mortales

Aparición tardía

- Generalmente ocurre **horas o días después** de la exposición al fármaco
- Generalmente involucran **células T**
- Pueden ser potencialmente mortales



Reacciones de hipersensibilidad a fármacos

Aparición temprana

- Reacciones leves en la piel
 - Rash
 - Angioedema

Aparición tardía

- Reacciones adversas cutáneas graves
 - Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)*
 - Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN)*
 - La reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)*
 - Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS)*
- Hipersensibilidad de un solo órgano al fármaco
 - Lesión hepática inducida por fármacos (DILI)*

Gueant et al (2), Daly et al (4).



Reacciones de hipersensibilidad de fase temprana

- La familia de fármacos más común que desencadena reacciones de hipersensibilidad de fase temprana son los **betalactámicos**.
- Los estudios han identificado una serie de genes que parecen asociarse con reacciones de hipersensibilidad a los betalactámicos. Estos genes afectan la **producción o la señalización de IgE**.

Gen	Cambios de aminoácido	Cambios Nucleotídicos
FcepsilonR1beta	E237G	
IL-4R alfa	I50V; S478P; Q551R	
IL-13	R130Q	-1055/-1111 C>T
TNF-alfa		-308 G>A

Gueant et al (2).



Asociaciones de HLA* con reacciones de hipersensibilidad a fármacos de fase tardía

- El enfoque de genes candidatos y el análisis de asociación del genoma completo (GWA)* han sugerido firmemente el rol del **antígeno leucocitario humano (HLA*)** en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos de fase tardía
- HLA-A, HLA-B, HLA-C codifican moléculas MHC* de clase I
- HLA-DR, HLA-DQ codifican moléculas MHC* de clase II
- Estas moléculas MHC* presentan y muestran péptidos (derivados de un fármaco) para que los reconozcan las células T



Ejemplos de asociaciones de HLA* con el síndrome de Steven-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Fármaco	Alelo	OR* de desarrollar RAMs
Alopurinol (anti ácido úrico)	<i>B*5801</i>	580 en población China Han 41 en población Japonesa 80 en población Europea
Carbamazepina (antiepiléptico)	<i>B*1502</i>	2504 en población China Han
Fenitoína (antiepiléptico)	<i>B*1502</i>	36 en población Tailandesa

OR*= Odds Ratio (Razón de probabilidades)

HLA*= Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitario Humano)



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

Fármaco	Alelo	OR* de desarrollar RAMs
Abacavir (antirretroviral)	<i>B*5701</i>	117 en población Australiana Occidental
Nevirapina (antirretroviral)	<i>Cw8-B14</i> <i>Cw8</i> <i>B*3505</i> <i>DRB1*0101</i>	15 en población Sarda Italiana 6.2 en población Japonesa 49 en población Tailandesa 18 en población Australiana Occidental



Ejemplos de asociaciones de HLA* con lesión hepática inducida por fármacos (DILI)*

Fármaco	Alelo	OR* de desarrollar RAMs
Amoxicilina-calvulanato (antibiótico)	<i>DRB1*1501-DQB1*0602 A*0201</i>	2.8 en Caucásicos 2.3 en Caucásicos
Flucloxacilina (antibiótico)	<i>B*5701</i>	81 en Caucásicos

OR*= Odds Ratio (Razón de probabilidades)

HLA*= Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitario Humano)

DILI= Drug-induced liver injury (Lesión hepática inducida por fármacos)

Wei et al (5).



Traducción de los hallazgos farmacogenéticos al uso clínico

- Establecer los **valores predictivos** positivos y negativos de la asociación genética con reacciones de hipersensibilidad a fármacos.
- Determinar si la asociación genética aplica solo a un grupo étnico específico o puede **generalizarse a otra etnia**.
- Determinar la **prevalencia** de reacciones de hipersensibilidad a fármacos y variantes genéticas de interés en diferentes grupos étnicos.



Aplicaciones clínicas

Reacción de hipersensibilidad a abacavir asociada a *HLA-B*5701*

- Valor predictivo negativo: 100%
- Valor predictivo positivo: 59%
- Número de pruebas requerido para prevenir 1 caso de reacción al fármaco: 13
- Como *HLA-B*5701* se encuentra predominantemente en Caucásicos, las pruebas pre-terapéuticas en otros grupos étnicos pueden no ser costo-efectivas



Aplicaciones clínicas

Reacción de hipersensibilidad a abacavir asociada a *HLA-B*5701*

- Las **guías internacionales sobre el VIH** recomiendan el uso de abacavir solo en pacientes que son *HLA-B*5701* negativos para prevenir una reacción de hipersensibilidad.
- La guía del **Consortio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica** (CPIC)* también recomienda que se realicen pruebas de *HLA-B*5701* en todas las personas que no hayan sido tratados previamente con Abacavir antes de iniciar la terapia con Abacavir. Esto es consistente con las recomendaciones de la **FDA*** de EE. UU. y la **Agencia Europea de Medicamentos**.

Aplicaciones clínicas

Reacción de hipersensibilidad a carbamazepina asociada a *HLA-B*1502*

- Valor predictivo negativo: **100% en China**
- Valor predictivo positivo: **3%**
- Número de pruebas requerido para prevenir 1 caso de reacción al fármaco: **442 en Hong Kong**
- En Hong Kong, la política de detección para *HLA-B*1502* de rutina se ha implementado desde el 2008

Phillips et al (7), Chen et al (8).



Aplicaciones clínicas

Reacción de hipersensibilidad a carbamazepina asociada a *HLA-B*1502*

- Las **guías** del CPIC* recomiendan que la carbamazepina no se use en personas que tienen el alelo *HLA-B*1502*.
- Desde 2007, la FDA* ha recomendado **la detección de *HLA-B*1502* en todos los pacientes asiáticos antes del uso de carbamazepina** para prevenir la reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina.
- No se recomienda la detección generalizada en caucásicos por varias razones:
 - El valor predictivo negativo **no** es del 100% en las poblaciones europeas
 - La prevalencia de *HLA-B*1502* es **<0,1%** en la población europea
 - La prevalencia de la reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina es de **1/10,000** en poblaciones europeas.

Phillips et al (7)



Aplicaciones clínicas

Reacción de hipersensibilidad a flucloxacilina asociada a *HLA-B*5701*

- Valor predictivo negativo: **99.99%**
- Valor predictivo positivo: **0.12%**
- Número de pruebas requerido para prevenir 1 caso de reacción al fármaco: **13,819**
- Es poco probable que el tamizaje farmacogenético sea eficaz



Aplicaciones clínicas

Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos de fase temprana

- Aunque se han identificado algunas variantes genéticas, no es clara la relación causal entre estas variantes genéticas y las reacciones de hipersensibilidad a fármacos de fase temprana.
- La reactividad de la IgE puede **desaparecer** a lo largo de la vida.
- En el caso de la alergia a la penicilina, hasta el **90%** de las personas que tienen antecedentes de alergia pueden tolerar posteriormente la penicilina.
- De acuerdo a la guía "Alergia a medicamentos: un parámetro de práctica actualizado" desarrollada en el 2010 (por un Grupo de Trabajo Conjunto de los EE.UU), 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).

Solensky et al (9).



Resumen

- Actualmente, las pruebas farmacogenéticas preterapéuticas no se han adoptado ampliamente. A medida que aprendamos más sobre las asociaciones genéticas con las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos, la esperanza es que se puedan implementar más pruebas farmacogenéticas preterapéuticas (por ejemplo, abacavir, carbamazepina) para prevenir reacciones de hipersensibilidad graves a los medicamentos.
- El CPIC* está compilando y publicando recomendaciones de dosificación y medicamentos alternativos.

<https://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do?source=CPIC>



Referencias

1. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012; 13: 1285-306.
2. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Aimone Gastin I, Cornejo-Garcia JA, Barbaud MVA, Mertes PM, et al. Pharmacogenetic Determinants of Immediate and Delayed Reactions of Drug Hypersensitivity. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14: 2770-7.
3. Stone SF, Phillips EJ, Wiese MD, Heddle RJ, Brown SGA. Immediate-type hypersensitivity drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 78: 1-13.
4. Daly AK. Pharmacogenomics of adverse drug reactions. *Genome Medicine* 2013; 5: 5-12.
5. Wei C-Y, Lee MM, Chem Y-T. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: implementing personalized medicine. *Human Molecular Genetics* 2012; R1-R8.
6. McMillin GA. Pharmacogenetics. In Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5th Ed. St Louis (MO): Elsevier Saunders; 2012. p. 1339-1370.
7. Phillips EJ, Chung W-H, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Mallal SA. Drug Hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: S60-6.
8. Chen Z, Liew D, Kwan P. Real-World Efficiency of Pharmacogenetic Screening for Carbamazepine-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *PLoS ONE* 2014; 9: e96990.
9. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, Bloomberg GR, Castells MC, Mendelson LM, Weiss ME, et al. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 259-73.

Declaraciones/Posibles Conflictos de Interés

Previa presentación de esta cápsula, el ponente completó el formulario de declaraciones de Clinical Chemistry. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

- **Empleo o Liderazgo:** Ninguno declarado
- **Consultor or rol consultivo:** Ninguno declarado
- **Propiedad de acciones:** Ninguno declarado
- **Honorarios:** Ninguno declarado
- **Financiamiento para la investigación:** Ninguno declarado
- **Testimonio de Expertos:** Ninguno declarado
- **Patentes:** Ninguno declarado



Agradecemos su participación en esta Cápsula
en Medicina de Laboratorio Clínico del *Clinical
Chemistry* Trainee Council

Puede encontrar nuestras próximas Cápsulas y
más información del Trainee Council en:

www.traineecouncil.org

Descargue la app gratuita de *Clinical Chemistry*
en iTunes para obtener contenido adicional

Síguenos en:

