

# HLA-B\*5701 y reacción de hipersensibilidad a abacavir. Métodos de estudio y relevancia clínica

Mireia Arnedo Valero

Servicio de Infecciones. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

La reacción de hipersensibilidad al abacavir (ABC) es un efecto adverso que se produce entre el 5 y el 8% de aquellas personas que inician el tratamiento con este fármaco y que limita el tratamiento en el futuro. Algunos factores genéticos del huésped, en especial el alelo *HLA-B\*5701*, se han identificado como factores de riesgo para desarrollar la reacción de hipersensibilidad en la raza caucásica. Por esta razón se plantea la posibilidad de implementar en la práctica habitual un test genético que permita detectar la presencia de este alelo con la finalidad de conseguir un perfil terapéutico personalizado. En este capítulo se documenta toda la información relacionada con la hipersensibilidad al ABC y sus marcadores genéticos e inmunológicos, las distintas técnicas para la detección del alelo *HLA-B\*5701*, así como un resumen de los diferentes estudios realizados en el momento en distintas poblaciones.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad. HLA. *HLA-B\*5701*. Abacavir.

*HLA-B\*5701* and hypersensitivity reactions to abacavir. Study methods and clinical relevance

Hypersensitivity reactions to abacavir occur in 5-8% of patients starting treatment with this drug and limits future treatment. Some host genetic factors, especially the *HLA-B\*5701* allele, have been identified as risk factors for hypersensitivity reaction in Caucasians. Consequently, the possibility of routine implementation of a genetic test to rule out the presence of this allele has been proposed to achieve a personalized therapeutic profile. The present article discusses all the information related to hypersensitivity to abacavir and its genetic and immunological markers, as well as the distinct techniques for *HLA-B\*5701* allele detection. The various studies performed to date in distinct population are also discussed.

**Key words:** Hypersensitivity. HLA. *HLA-B\*5701*. Abacavir.

## Introducción

El arsenal terapéutico contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha ido mejorando en el transcurso de los últimos años, con el desarrollo de nuevas moléculas o familias de antirretrovirales, la mejora de los perfiles de tolerancia y una mejor utilización de éstas en las estrategias de tratamiento. Pero no debemos dejar de lado los efectos adversos de todos estos fármacos y especialmente las complicaciones metabólicas y cardiovasculares y las alergias.

## Hipersensibilidad al abacavir. Aspectos clínicos

Abacavir (ABC) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) que se prescribe de forma conjunta con otros fármacos para el tratamiento de la infección por el VIH. Sin embargo, y a pesar de su demostrada eficacia junto a un perfil de toxicidad favorable, se han descrito entre un 5 y un 8% de reacciones de hipersensibilidad a las 6 semanas en pacientes infectados por el VIH y que recibían ABC, estableciéndose una potencial relación entre el ABC y la reacción de hipersensibilidad<sup>1-6</sup>. El diagnóstico se establece en función de criterios clínicos que pueden ser potencialmente confusos debido al uso de otros fármacos (incluida nevirapina [NVP]) o a la presencia de infecciones. La clasificación clínica de la hipersensibilidad al ABC incluye al menos alguno de los siguientes signos: fiebre, exantema, vómitos, dolor de cabeza, síntomas respiratorios y gastrointestinales, letargia, mialgia o artralgia, que se manifiestan durante las primeras 6 semanas de exposición al fármaco, y que se resuelven a las 72 h de haber retirado la medicación<sup>1-6</sup>. Se ha comprobado en diferentes estudios la utilidad del test epicutáneo como método alternativo para la confirmación de la hipersensibilidad al ABC<sup>7,8</sup>.

## Marcadores genéticos e inmunológicos de hipersensibilidad al ABC

**Predisposición genética a la reacción de hipersensibilidad del ABC: asociación específica entre *HLA-B\*5701* y su asociación con el haplotipo MHC**

El papel de los factores genéticos en la patogenia de la reacción de hipersensibilidad al ABC se ha descrito en diferentes estudios clínicos, en los que se define a la reacción de hipersensibilidad al ABC como un síndrome inflamato-

Correspondencia: Dra. M. Arnedo.  
Servicio de Infecciones. Edificio Helios. Hospital Clínic. IDIBAPS.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: marnedo@clinic.ub.es

rio multisistémico que afecta aproximadamente entre el 5 y el 8% de los individuos que reciben ABC en las primeras fases del tratamiento. Determinados casos de susceptibilidad familiar y una frecuencia baja en determinados grupos étnicos podría estar relacionado también con éstos<sup>1-6</sup>. En 2002 se publicaron los primeros estudios que revelaban una fuerte asociación entre la reacción de hipersensibilidad al ABC y ser portadores del polimorfismo 5701 en el gen antígeno leucocitario humano (*HLA-B\*5701*) en los grupos étnicos de caucásicos e hispanicos<sup>9-13</sup>. Este alelo del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) parece ser un elemento de restricción que dicta el desarrollo de una respuesta inmunitaria aberrante al ABC y/o a sus derivados metabólicos.

El *HLA-B\*5701* pertenece a un grupo de subtipos del B17 que fue definido mediante técnicas serológicas, las cuales también incluyen el alelo *HLA-B\*58* y un mínimo de 9 subtipos diferentes del *HLA-B\*57* (*HLA-B\*5701* al *B\*5709*) que se identificaron mediante técnicas de alta resolución basadas en la secuenciación<sup>14,15</sup>. Se estudió la frecuencia de este genotipo en la población del oeste de Australia expuesta al ABC (n = 360), en individuos que no presentaron reacción de hipersensibilidad al ABC, y se demostró la presencia de distintos alelos del B17: *HLA-B\*5801* (n = 8), *HLA-B\*5702* (n = 2) y *HLA-B\*5703* (n = 1)<sup>16</sup>. Estos alelos se asemejan en más de un 90% y se diferencian a partir del residuo aminoácido 95, 97, 114 y 116 del bolsillo C y F del péptido de unión, con diferentes repertorios de péptidos de unión. Así se explica la especificidad del alelo *HLA-B\*5701* en relación con las reacciones de hipersensibilidad del ABC o de sus haptenos en el sitio interno del péptido de unión del bolsillo *HLA-B\*5701*. Estos hallazgos tienen varias implicaciones:

1. En primer lugar, destacan la importancia de técnicas de tipificación del HLA de alta resolución con la finalidad de identificar el alelo *HLA-B\*5701* entre el grupo serológico B17<sup>16</sup>. Esto es especialmente relevante en poblaciones con una elevada diversidad étnica<sup>15</sup>; así el alelo *HLA-B\*58* es común en las poblaciones asiáticas (aproximadamente un 10%), mientras que el alelo *HLA-B\*5703* es relativamente específico de las poblaciones de origen africano. En ambos casos estos alelos son más frecuentes que el *HLA-B\*5701* a nivel poblacional, lo cual aumenta la posible detección de falsos positivos cuando se utilizan los métodos de tipificación serológica<sup>16</sup>.

2. En segundo lugar, es posible que se describan nuevos marcadores genéticos asociados al *HLA-B\*5701* en el haplotipo CMH y que pueden también estar involucrados en la hipersensibilidad al ABC. Existe la posibilidad altamente específica (y con una elevada penetrancia) de que la asociación entre el *HLA-B\*5701* y la reacción al ABC no se deba únicamente a una respuesta inmunitaria específica de fármaco, sino que otros factores genéticos de la región CMH también estén implicados en la modulación de la respuesta inmunitaria, como pueden ser determinadas funciones de chaperonas celulares (p. ej., *heat-shock proteins* [Hsp]), y respuesta a citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) que están asociados específicamente con el alelo *HLA-B\*5701*.

Por todo ello se examinó el *locus* genético *HLA-B\*5701* asociado a la estructura del haplotipo del ancestro común (HA) del CMH<sup>9</sup>, y se señaló que la región del haplotipo con

más parsimonia incluía *HLA-B\*5701*, así como un alotipo específico de haplotipo del *locus* del complemento C4 (C4A6)<sup>9</sup>. A partir de un panel de pacientes recombinantes para el 57.1 HA, se consiguió delimitar la región susceptible que incluye el *cluster* del gen que codifica para las Hsp70 en el CMH. Esta asociación entre el *HLA-B\*5701* y una variante no sinónima de la proteína Hsp70 (resultado del cambio de una metionina por una treonina en el aminoácido de la posición 493) se observó en más del 90% de los pacientes que presentaron una reacción de hipersensibilidad respecto al 0,4% de la población control que toleraron el ABC (fig. 1)<sup>11</sup>. El significado funcional de este polimorfismo (SNP) M493T de Hsp70 en pacientes con hipersensibilidad al ABC es en parte desconocido, aunque se ha propuesto que esta variante podría modificar el dominio de unión al péptido, pudiendo verse facilitada la presentación de ligandos específicos al *HLA-B\*5701* a través de estas chaperonas celulares<sup>9</sup>.

### Marcadores inmunológicos de hipersensibilidad al ABC: respuestas inmunitarias específicas relacionadas con fármacos

Los factores que median y controlan las respuestas inmunitarias frente a antígenos externos son complejos y no se conoce por completo cómo se integran éstos en las respuestas inmunológicas. Sin embargo, la medición de las respuestas de citocinas ofrece una herramienta que puede ayudar a discernir estas interacciones antígeno-hospedador. Las citocinas son pequeñas proteínas no estructurales sintetizadas por la mayoría de células nucleadas después de la activación de procesos de regulación y desarrollo<sup>17</sup>. En particular, en las enfermedades crónicas y agudas, los valores de citocinas en suero y plasma se han utilizado como medida indirecta para la monitorización de la progresión natural de la infección o los efectos del tratamiento<sup>17-20</sup>. Los niveles de citocinas como reguladores de la respuesta inmunitaria pueden también utilizarse para la investigación de la patogenia y categorías de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos<sup>21</sup>.

Fármacos como los antibióticos beta lactámicos, sulfonamidas o antiepilépticos se asocian frecuentemente a reacciones de hipersensibilidad en humanos<sup>22</sup>, mientras en el campo del VIH el ABC y la NVP son los responsables de la mayoría de estas reacciones<sup>23</sup>. La mayoría de fármacos tienen un peso molecular inferior a 1 kDa y se consideran no activadores del sistema inmunitario<sup>24,25</sup>,

Hipersensibilidad al ABC y <i>HLA-B*5701</i> frente a <i>HLA-B*5701</i> + Hsp70hom493T						
Sensibilidad	<i>HLA-B*5701</i>		Sens 93,8% Espec 97,8%	<i>HLA-B*5701</i> + Hsp70hom493T		Sens 93,8% Espec 99,5%
	Pos	Neg		Pos	Neg	
	15	1		15	1	
Otros	4	180		4	183	
	Pos VP 78,9%	Neg VP 99,4%		Pos VP 93,8%	Neg VP 99,5%	

**Figura 1.** Comparación de los valores predictivos para los alelos de hipersensibilidad a abacavir (ABC) descritos actualmente. (Adaptada de Martin et al<sup>11</sup>.) HLA: antígeno leucocitario de histocompatibilidad; Hsp: proteínas de choque térmico; VP: valor predictivo; Sens: sensibilidad; Espec: especificidad.

aunque químicamente inertes, la conjugación de proteínas endógenas puede conducir al reconocimiento y presentación del complejo hapteno-péptido del sistema inmunitario<sup>26</sup>. La respuesta inmunitaria restringida del CMH y mediada por células T puede ser contra el propio hapteno o contra el péptido y es regulada por citocinas<sup>22-24,27</sup>. Por ejemplo, en exantemas maculopapulares, la interleucina 5 (IL-5), la perforina y la «granzyme» pueden ser secretados por las células T CD4, mientras que los linfocitos T CD8 citotóxicos son en primer lugar responsables de las reacciones ampollas y de la necrólisis epidérmica tóxica<sup>28</sup>.

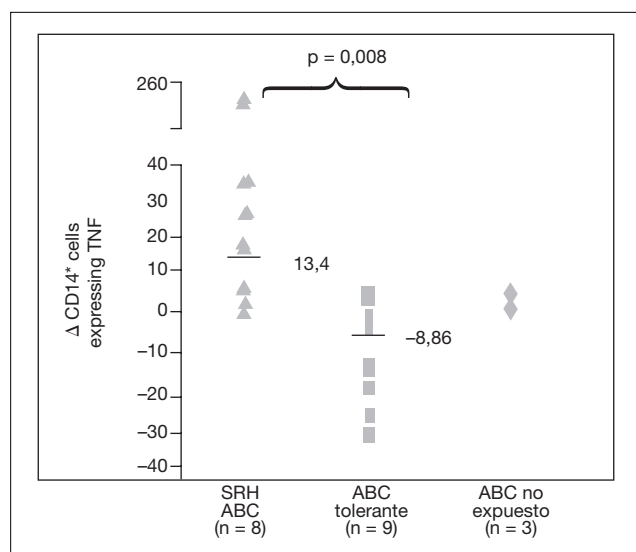
Desde el punto de vista funcional, los linfocitos T se han categorizado en células de tipo 1 (T1) y de tipo 2 (T2) dependiendo de las citocinas que ellas secretan y su papel en la inducción de la respuesta inflamatoria o la producción de anticuerpos<sup>29,30</sup>. En primer lugar, las células T1 producen interferón gamma (INF- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$  e IL-2, lo que estimula a los macrófagos conduciendo al desarrollo de respuestas inmunes específicas celulares. Un número de citocinas antiinflamatorias, como IL-4, 5, 10 y 13, son secretadas por los linfocitos T2 e inducen respuestas humerales contra los patógenos extracelulares<sup>31-33</sup>. Las citocinas producidas por las células T1 y T2 se inhiben mutuamente y como consecuencia la respuesta inmunitaria es dirigida tanto por las células CD8-citotóxicas como por las CD4-dependientes de anticuerpos. Desde la caracterización de estos distintos tipos de células, algunos estudios han correlacionado cada tipo con la presentación de determinadas reacciones de hipersensibilidad en ratones<sup>32</sup>. En estudios realizados in vitro con células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de pacientes sensibles a la amoxicilina se observó una producción de IL-5, IL-10 y TNF- $\gamma$  (fig. 2). La producción de IL-5 como marcador de sensibilidad al fármaco fue del 92%, comparado con el 55 y 75% de la prueba del parche y de la de transformación de linfocitos, respectivamente<sup>34</sup>. También se detectaron elevados

valores de citocinas en los cultivos de CD4 y CD8 expuestos a sulfamidas, fenitoína y carbamacepina<sup>35</sup>. Nolan et al<sup>11</sup> demostraron que los pacientes con reacción de hipersensibilidad al ABC presentaban un aumento de los niveles TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  después de la exposición ex vivo al fármaco (fig. 1) como resultado de una estimulación continua por ABC de CMSP en cultivo<sup>10</sup>. Además también demostraron in vitro que la exposición de las CMSP al ABC en pacientes crónicos susceptibles a este fármaco es suficiente para activar una respuesta inmunitaria caracterizada por una elevada producción de INF- $\gamma$ . A partir de estos resultados fue posible plantear la determinación de los niveles de citocinas como marcadores de diagnóstico clínico en la identificación de pacientes potencialmente susceptibles.

Mientras la liberación de estas citocinas a partir de CMSP de pacientes sensibilizados actúa como marcador de células T específicas activadas por fármacos, éstas por sí mismas no se han utilizado como indicadores de reacción de hipersensibilidad<sup>34</sup>. En cultivos a largo plazo los valores de citocinas pueden también verse afectados por la concentración de fármaco<sup>36</sup>. Por último, la susceptibilidad in vitro se reduce a lo largo del tiempo desde el inicio de la reacción, tal y como se ha observado en las diferencias entre pacientes que reaccionaron a metabolitos de la clozapina y sujetos control<sup>37</sup>. Como se ha comentado anteriormente, un método adicional de medición del efecto específico del ABC en las células T se basa en la aplicación de la prueba del parche epicutáneo. Dos estudios han demostrado que el uso retrospectivo de la prueba del parche epicutáneo en los 3 años siguientes desde la reacción inicial puede ser de gran utilidad a la hora de diagnosticar de forma correcta una reacción de hipersensibilidad<sup>11,38</sup>. Esta técnica la desarrolló por primera vez Elizabeth Phillips en Canadá<sup>7</sup>, y recientemente ha demostrado ser muy específica para la asociación del *HLA-B\*5701* y las reacciones de hipersensibilidad en las cohortes de VIH del Oeste de Australia y Canadá<sup>11</sup>. Dado que la clasificación de hipersensibilidad al ABC se basa en la presencia de 2 o más síntomas clínicos que pueden también darse como reacción a otros fármacos (p. ej., NVP o sulfametoxazol), o debido a enfermedades no relacionadas (p. ej., infecciones virales, síndrome de reconstitución inmunitaria), el uso de esta estrategia de diagnóstico en casos de sospecha de hipersensibilidad al ABC ofrece la evidencia de que es la respuesta inmunitaria específica debida a fármacos la que da soporte al diagnóstico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que un resultado positivo para el test del parche epicutáneo requiere de la presencia de una respuesta inmunitaria que ha sido activada como respuesta a la exposición de un fármaco y (a pesar del test genético *HLA-B\*5701*) no es predictivo para las reacciones de hipersensibilidad al ABC.

## Métodos farmacogenéticos para la detección del *HLA-B\*5701*

Generalmente la tipificación del antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA) es una técnica muy especializada además de costosa que se ofrece en un número limitado de laboratorios que están involucrados en programas de trasplante de órganos. La identificación del *HLA*-



**Figura 2.** La expresión intracelular de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) se ve incrementada tras la estimulación continua con abacavir (ABC) en células mononucleadas de sangre periférica. SRH: síndrome de reacción de hipersensibilidad. (Adaptada de Martin et al<sup>11</sup>)

*B\*5701* como marcador clínico de la susceptibilidad para desarrollar una reacción de hipersensibilidad al ABC es una de las aplicaciones de la farmacogenética en el área del VIH. En este sentido, se han realizado estudios recientes basados en:

1. Validación de esta técnica en estudios prospectivos, que permitan mejorar la clasificación de los casos en los que se sospecha una reacción de hipersensibilidad.
2. Desarrollo de métodos precisos, robustos y coste-efectivos para la identificación del *HLA-B\*5701*, que permitan su realización de forma habitual en laboratorios VIH y su aplicabilidad en la práctica clínica.

### Métodos moleculares para el cribado del HLA

Los tests genéticos de alta resolución utilizan un *primer* específico de secuencia (PCR-SSP) para la identificación del *HLA-B\*5701*, desarrollado para un uso fácil en la práctica diaria de los laboratorios de biología molecular<sup>14</sup>. Este ensayo de PCR-multiplex permite la diferenciación entre alelos similares al *HLA-B\*5701*, que incluyen el alelo *HLA-B\*5702* y el *HLA-B\*5703*, no involucrados en el desarrollo de la reacción de hipersensibilidad al ABC<sup>15</sup>. Este ensayo requiere la extracción de ADN a partir de la muestra, y puede realizarse de varias muestras a la vez para conseguir una mejor relación coste-eficacia, y generalmente se puede llevar a cabo en 3-4 h.

Recientemente, Hammond et al<sup>39</sup> publicaron unos resultados basados en la implementación de un control de calidad externo para los resultados del test *HLA-B\*5701*. Con la idea de implementar el test del *HLA-B\*5701* para la reacción de hipersensibilidad al ABC de forma práctica y precisa generaron 2 paneles de muestras de ADN para que fueran tipificadas empleando la técnica de PCR-SSP en un total de 4 laboratorios diferentes. El panel 1 de muestras de ADN fue tipificado correctamente por la totalidad de los laboratorios y el alelo *HLA-B\*5701* se detectó en el 100% de los casos. Lo mismo sucedió para el panel 2 en 3 de los 4 laboratorios, con una sensibilidad y especificidad del test del 100%. En el cuarto laboratorio se detectó un falso positivo debido a un error de identificación de la muestra. Por lo tanto, el test para la detección del alelo *HLA-B\*5701* es 100% específico y 99,4% sensible e indica que la prueba de cribado es efectiva para prevenir el riesgo de hipersensibilidad al ABC.

### Métodos inmunofenotípicos

El cribado del HLA con métodos serológicos se puede realizar mediante citometría de flujo, a partir de la hibridación de anticuerpos monoclonales B17 (mAb) a los antígenos HLA de la superficie en una población de leucocitos CD45+ procedentes de sangre total, después de lisar las células que se hallan en la sangre<sup>16</sup>. El mAb B17 se une a los alelos *HLA-B\*57* y *HLA-B\*58* y a sus subtipos, y además se requiere de un test molecular de confirmación para descartar posibles alelos que puedan conferir tolerancia. Esta tecnología permite el cribado rápido de los individuos y la identificación de los pacientes potencialmente susceptibles de presentar una reacción de hipersensibilidad al ABC. Es, además, especialmente valioso desde el punto de vista de una rápida identificación de

los pacientes «de bajo riesgo» que pueden presentar un resultado negativo en el test (p. ej., más del 90% de los testados). Además, la citometría de flujo puede implementarse fácilmente en la mayoría de laboratorios de VIH de forma diaria, lo cual permite un análisis rápido de la muestra y un coste económico razonable.

## Experiencia de estudios clínicos

En un metaanálisis que englobó 34 ensayos clínicos con un total de 8.000 individuos analizados, se evaluaron los factores clínicos de riesgo relacionados con la hipersensibilidad al ABC. Se describió una protección relativa asociada a la raza de origen africano, al sexo masculino y a estar en una etapa más avanzada de la infección por el VIH<sup>40</sup>. Un mayor número de CD8 en el momento de iniciar el tratamiento con ABC podría también estar asociado con una reacción de hipersensibilidad a éste<sup>41</sup>. Sin embargo, la susceptibilidad genética conferida por la presencia del alelo HLA específico (*HLA-B\*5701*) parece ser el mayor factor de riesgo relacionado con la hipersensibilidad al ABC<sup>7,9,12</sup>. Epidemiológicamente, la distribución de este marcador genético difiere entre las distintas poblaciones en función de su base racial, lo que define diferencias en la susceptibilidad de padecer un cuadro de hipersensibilidad al fármaco<sup>12,15</sup>. Mientras el *HLA-B\*5701* tiene un papel crítico para generar y dirigir una respuesta CD8 dependiente de células, las respuestas inmunitarias restringidas al HLA sugieren una función clave para esta variante genética en la patogenia de la respuesta inmunitaria específica para el ABC<sup>7,11</sup>.

### Experiencia de un estudio prospectivo de cribado en el oeste de Australia en una cohorte de pacientes VIH con una reducida reacción de hipersensibilidad

Se trata de un estudio prospectivo de un único centro donde se incluyeron a 260 individuos que no habían sido tratados previamente infectados por el VIH y tratados con ABC, todos ellos de raza blanca, de los que el 7,7% fueron positivos para el *HLA-B\*5701*. Para la determinación de los alelos HLA se utilizó un método de tipaje de alta resolución lo cual permitió diferenciar el alelo *HLA-B\*5701* de otros alelos próximos como el *HLA-B\*5702* (detectado en 2 casos), *HLA-B\*5703* (detectado en un caso) y *HLA-B\*5801/5802* (detectado en 9 casos). Se les prescribió ABC a los individuos con estos alelos HLA (que incluían 2 casos con *HLA-B\*5702*, un caso con *HLA-B\*5703*, y 3 casos con *HLA-B\*5801*) sin que se observara ningún efecto adverso, hecho que indica que la hipersensibilidad al ABC está asociada de forma específica al alelo *HLA-B\*5701* y su relación con el haplotipo del CMH<sup>15</sup>. Estos resultados demostraron la utilidad de la estratificación del riesgo genético, sin que se detectara ningún caso de hipersensibilidad entre los 148 individuos infectados por el VIH y negativos para el *HLA-B\*5701*. En este estudio de cribado genético prospectivo, Rauch et al<sup>42</sup> observaron una considerable reducción de la incidencia de hipersensibilidad al ABC en la cohorte de VIH del oeste de Australia cuando se evitaba la prescripción de ABC en pacientes portadores del marcador *HLA-B\*5701*, y una dis-

minución mediante la implementación del test *HLA-B\*5701* del porcentaje de reacciones de hipersensibilidad al ABC del 8,5 al 2%.

### Test del *HLA-B\*5701* en una cohorte de negros africanos infectados por el VIH en el Reino Unido

La asociación entre *HLA-B\*5701* y la reacción de hipersensibilidad no se ha investigado con profundidad en la raza negra africana, que conforma un porcentaje importante de los pacientes infectados por el VIH en el Reino Unido. El principal problema se basa en la estimación del número requerido para realizar el cribado. Sadiq et al<sup>43</sup> describieron en su trabajo que, a pesar del reducido número de pacientes de raza negra residentes en Brighton, el porcentaje de portadores del alelo *HLA-B\*5701* fue del 5,3%<sup>43</sup>. Estas discrepancias pudieron deberse a la metodología utilizada para realizar el test de HLA, que en este caso no permitía diferenciar entre los distintos *HLA-B\*57*. Únicamente uno de los 4 pacientes negros africanos a los que se les asignó un alelo *HLA-B\*5701* fue realmente positivo, tras realizar retrospectivamente la secuencia del ADN de alta resolución. De este modo la incidencia de portadores del alelo *HLA-B\*5701* disminuyó hasta el 1,3%. Los otros 3 pacientes fueron positivos para el *HLA-B\*5703*, más comúnmente hallado entre la población africana<sup>44</sup>. Sadiq et al concluyeron con este estudio que los facultativos pueden prescribir ABC a la raza negra africana sin necesidad de realizar ningún test *HLA-B\*5701*, lógicamente sin prescindir de una vigilancia adecuada de la posible reacción de hipersensibilidad, mientras se consiguen tests más adecuados y se dispone de estudios de casos y controles.

### Test clínico *HLA-B\*5701*: experiencia en Estados Unidos

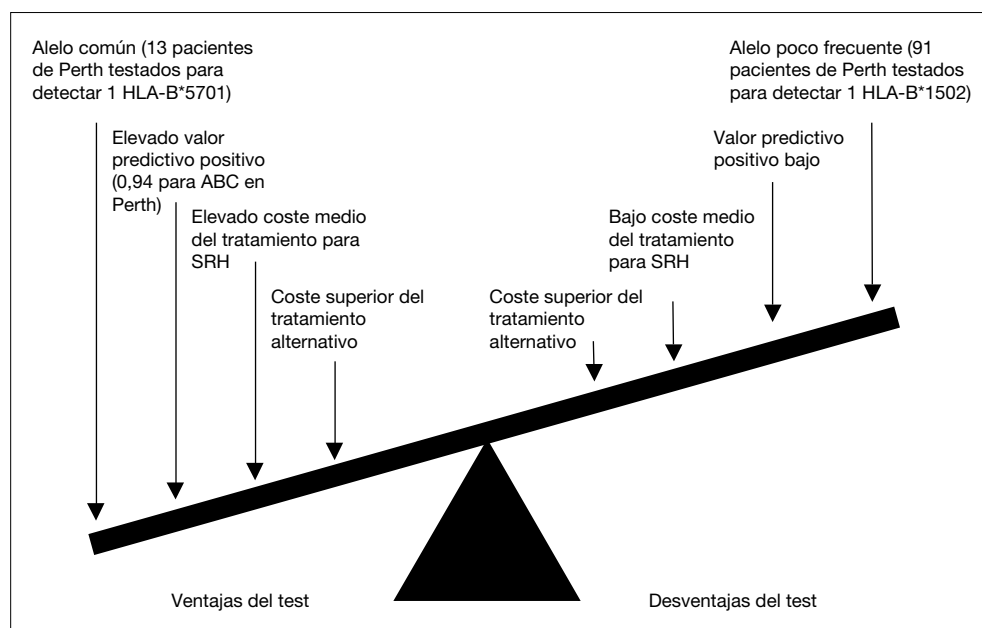
En un estudio de Faruki et al<sup>45</sup> se incluyeron un total de 100 muestras de sangre en las que se realizó el test *HLA-B\*5701* (se disponía de información de distribución racial de 75 de las 100 muestras: 84% caucásicos (63/75),

13% hispanicos (10/75), y 3% africanos americanos (2/75). Las muestras fueron genotipificadas en 2 pasos, un primer paso que permitió la rápida identificación de la mayoría de muestras negativas para el alelo *HLA-B\*5701* y un segundo paso que se basaba en la secuenciación del ADN de alta resolución para identificar específicamente B\*5701, así como otros subtipos B57. De las 100 muestras genotipificadas, 92 (92%) fueron negativas para el alelo *HLA-B\*5701* y un 8 (8%) positivas para el alelo *HLA-B\*5701*. Con la excepción de una de las muestras de las que no se pudo obtener la información de la raza, todas las muestras positivas para el alelo fueron pacientes de raza caucásica. A tenor de los resultados de este estudio, los autores concluyen que el impacto de la implementación del test en una población tan diversa como la estadounidense debe ser estudiado en mayor profundidad. En contraste, en un reciente estudio francés publicado por Zucman et al<sup>46</sup> se concluyó que en una población heterogénea como la francesa, el hecho de utilizar el test del HLA reducía los casos de hipersensibilidad del 12 al 0%, lo cual demostraba la aplicabilidad de este test.

En conclusión, a pesar de la mayor importancia que actualmente otorgamos a la utilidad del test *HLA-B\*5701*, se requieren más estudios y mayor información sobre la aplicabilidad de éste en distintas poblaciones infectadas por el VIH, tanto en el aspecto étnico como racial. Estudios como el PREDICT-1 (estudio prospectivo en pacientes VIH en Europa)<sup>47</sup> y SHAPE (estudio prospectivo en la raza africana) aportan información adicional (fig. 3). El asesoramiento tras el test y la interpretación del resultado de éste se irá adaptando a medida que se disponga de más información sobre la asociación entre el alelo *HLA-B\*5701* y la reacción de hipersensibilidad.

### Agradecimientos

La Dra. Mireia Arnedo es Investigador FIS-IDIBAPS del Hospital Clínic de Barcelona.



**Figura 3.** ¿Dónde está el equilibrio del test de evaluación farmacogenético? ABC: abacavir; SRH: síndrome de reacción de hipersensibilidad. (Adaptada de Lucas et al. J Antimicrob Chemoter. 2007;4:591-3.)

# Bibliografía

1. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis*. 2002;8: 1137-42.
2. Peyriere H, Guillemin V, Lotthe A, Baillat V, Fabre J, Favier C, et al. Reasons for early abacavir discontinuation in HIV-infected patients. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1392-7.
3. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*. 2001;23:1603-14.
4. Escaut L, Liotier JY, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D. Abacavir rechallenging has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS*. 1999;13: 1419-20.
5. Peyrière H, Nicolas J, Siffert M, Demoly P, Hillaire-Buys D, Reynes J. Hypersensitivity related to abacavir in two members of a family. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1291-2.
6. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G, et al. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther*. 2002; 24:565-73.
7. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, Shear NH. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS*. 2002;16:2223-5.
8. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomised prospective study to determine the clinical utility of *HLA-B\*5701* screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. July 22-25, 2007. Sydney. Abstract WESS101.
9. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of *HLA-B\*5701*, *HLA-DR7*, and *HLA-DQ3* and hypersensitivity to HIV-1 reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002; 359:727-32.
10. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002;359:1121-2.
11. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by *HLA-B\*5701* and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:4180-5.
12. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al; CNA30027 Study Team; CNA30032 Study Team. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004;5:203-11.
13. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfrevic A, Park BK, Pirmohamed M. Cost-effectiveness analysis of *HLA-B\*5701* genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics*. 2004;14:335-42.
14. Martin AM, Nolan D, Mallal S. *HLA-B\*5701* typing by sequence-specific amplification: validation and comparison with sequence-based typing. *Tissue Antigens*. 2005;65:571-4.
15. Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther*. 2003;8:36-41.
16. Martin AM, Krueger R, Almeida CA, Nolan D, Phillips E, Mallal S. A sensitive and rapid alternative to HLA typing as a genetic screening test for abacavir hypersensitivity syndrome. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16 :353-7.
17. Foster JR. The functions of cytokines and their uses in toxicology. *Int J Exp Pathol*. 2001;82:171-92.
18. Aziz N, Nishanian P, Taylor JM, Mitsuyasu RT, Jacobson JM, Dezube BJ, et al. Stability of plasma levels of cytokines and soluble activation markers in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1999; 179:843-8.
19. Breen EC, McDonald M, Fan J, Boscardin J, Fahey JL. Cytokine gene expression occurs more rapidly in stimulated peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000;7:769-73.
20. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Bell M, Jensen RJ, Gunter E, et al. The effects of iron deficiency on lymphocyte cytokine production and activation: preservation of hepatic iron but not at all cost. *Clin Exp Immunol*. 2001;126:466-73.
21. House RV. Cytokine measurement techniques for assessing hypersensitivity. *Toxicology*. 2001;158:51-8.
22. Britschgi M, von Greyerz S, Burkhardt C, Pichler WJ. Molecular aspects of drug recognition by specific T cells. *Curr Drug Targets*. 2003;4:1-11.
23. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Phillips E, Mallal S. Pharmacogenetics of antiretroviral therapy: genetic variation of response and toxicity. *Pharmacogenomics*. 2004;5:643-55.
24. Manchanda T, Hess D, Dale L, Ferguson SG, Rieder MJ. Haptenation of sulfonamide reactive metabolites to cellular proteins. *Mol Pharmacol*. 2002; 62:1011-26.
25. Zanni MP, Schnyder B, von Greyerz S, Pichler WJ. Involvement of T cells in drug-induced allergies. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19:308-10.
26. Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. The danger hypothesis—potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology*. 2002;181: 182:55-63.
27. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today*. 1998;19:568-74.
28. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. *Mol Pharmacol*. 2003;63:732-41.
29. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001;357: 1777-89.
30. Jarnicki AG, Fallon PG. T helper type-2 cytokine responses: potential therapeutic targets. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3:449-55.
31. Lebrech H, Kerdine S, Gaspard I, Pallardy M. Th1/Th2 responses to drugs. *Toxicology*. 2001;158:25-9.
32. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:532-62.
33. Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2001;32:76-102.
34. Merk HF. Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and cytokines. *Toxicology*. 2005;209:217-20.
35. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol*. 1995;155:462-72.
36. Padovan E, von Greyerz S, Pichler WJ, Weltzien HU. Antigen-dependent and -independent IFN-gamma modulation by penicillins. *J Immunol*. 1999;162:1171-7.
37. Guest I, Sokoluk B, MacCrimmon J, Uetrecht J. Examination of possible toxic and immune mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Toxicology*. 1998;131:53-65.
38. Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, Shahabi K, Nolan DA, Knowles SR, et al. Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS*. 2005;19:979-81.
39. Hammond E, Almeida CA, Mamotte C, Nolan D, Phillips E, Schollaardt TA, et al. External quality assessment of *HLA-B\*5701* reporting: an international multicentre survey. *Antiviral Ther*. 2007;12:1027-32.
40. Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, Ives N, Taylor C, King D, et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med*. 2003;4:321-4.
41. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, Edwards MT, Moore MA, Brothers CH, et al. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother*. 2004;38:2171-2.
42. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:99-102.
43. Sadiq ST, Pakianathan M. Uncertainties of routine *HLA-B\*5701* testing in black African HIV cohorts in the UK. *Sex Transm Inf*. 2007;83:181-2.
44. Cao K, Moormann AM, Lyke KE, Masaberg C, Sumba OP, Doumbo OK, et al. Differentiation between African populations is evidenced by the diversity of alleles and haplotypes of HLA class I loci. *Tissue Antigens*. 2004;63:293-325.
45. Faruki H, Heine U, Brown T, Koester R, Lai-Goldman M. *HLA-B\*5701* clinical testing: early experience in the United States. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:857-60.
46. Zucman D, Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B\*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:1-3.
47. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al; PREDICT-1 Study Team. *HLA-B\*5701* screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-79.