

Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para los genes *HLA-A* y *HLA-B* y la prescripción de Carbamazepina, Oxcarbazepina y Eslicarbazepina

Fecha y versión del documento:

Versión 2, 20 mayo 2024

Versión 2.1, 3 de junio 2024

Versión 2.2, 10 de junio 2024

Versión 2.3, 31 de julio 2024

Versión 2.4, 16 de septiembre 2024

Versión 2.5, 10 de julio 2025

Versión 2.6, 1 de septiembre 2025

1. Introducción

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico con propiedades neurotrópicas y psicotrópicas, utilizado también como estabilizador del estado de ánimo. Se utiliza principalmente para controlar las crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple con o sin generalización secundaria, tónico-clónicas generalizadas o mixtas. Este fármaco es un anticonvulsivante relacionado químicamente con los antidepresivos tricíclicos. En algunas ocasiones se utiliza para tratar la esquizofrenia y la manía en el trastorno bipolar, y es la primera línea de tratamiento en la neuralgia del trigémino [1].

La carbamazepina estabiliza las membranas neuronales hiper-excitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos nerviosos por medio del bloqueo de canales de Na^+ voltaje-dependientes. Su efecto antiepiléptico puede ser explicado por la reducción en la liberación de glutamato y la estabilización de membranas neuronales. Y el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades antimaníacas [1]. Existen dos fármacos más modernos de la misma familia, la oxcarbazepina y el acetato de eslicarbazepina, con un mecanismo de acción similar, pero con un perfil de efectos adversos e interacciones diferente [2].

La oxcarbazepina, análogo de la carbamazepina (ceto-derivado), ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del metabolito MDH (monohidroxiderivado). Su mecanismo de acción se debe principalmente al bloqueo de canales de Na^+ voltaje-dependientes, de modo similar a la carbamazepina. Se produce, además, un incremento de la conductancia de K^+ y la modulación de canales de Ca^{2+} activados por alto voltaje, que pueden contribuir a los efectos anticonvulsivantes. Está indicada para el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas. Y puede ser utilizada tanto en monoterapia como en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores [3].

El acetato de eslicarbazepina, derivado de la carbamazepina y oxcarbazepina, presenta un mecanismo de acción desconocido, pero parece que estabiliza el estado inactivo de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan a su estado activado y de tal manera evitan el disparo neuronal repetitivo [4].

Sin embargo, el uso de la carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina está asociado con varios efectos adversos que pueden ser graves. Entre las toxicidades más preocupantes se encuentran las reacciones cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), así como síndrome DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y exantema maculopapular (MPE). Estas reacciones adversas están influenciadas por factores genéticos, y se ha identificado que la presencia de diferentes alelos asociados al gen *HLA* aumentan significativamente el riesgo de estas reacciones adversas.

2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas para carbamazepina han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. Las agencias reguladoras internacionales como son la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (FDA) [5], la Agencia Europea del Medicamento (EMA) [6] y la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swissmedic) [7] establecen una recomendación para carbamazepina con un nivel Test requerido. Se pone de manifiesto que se requieren pruebas genéticas para los alelos *HLA-A*31:01* y *HLA-B*15:02* antes de iniciar o reiniciar el tratamiento con carbamazepina debido a la asociación de esos alelos con un mayor riesgo de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Además, *HLA-*

A*31:01 se asocia con un mayor riesgo de reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y exantema maculopapular (MPE).

Con respecto a oxcarbazepina, la Swissmedic establece también una recomendación con un nivel Test requerido, con requerimiento de pruebas genéticas para el alelo *HLA-B*15:02* antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina en pacientes que tienen mayor riesgo de SSJ/NET y que en estos casos no debe utilizarse a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo [8]. La FDA y la Agencia de Salud Canadiense (HCSC) clasifican la oxcarbazepina con un nivel Test recomendado, considerando el análisis genético del alelo *HLA-B*15:02* en pacientes con ascendencia asiática debido a que es un factor de riesgo de SSJ/NET [9,10].

Por otra parte, la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) incluye en la Ficha Técnica (FT) información farmacogenética para carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina [1,3,4].

- En la FT de carbamazepina se indica que antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina en pacientes de origen chino Han y tailandés, cuando sea posible, deberán hacerse pruebas para buscar *HLA-B*15:02*, ya que este alelo está altamente relacionado con el riesgo grave de padecer SSJ. Hay algunos datos que sugieren que el alelo *HLA-A*31:01* se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, incluyendo SSJ, NET, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), o menos grave como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y japonesa. Sin embargo, no hay datos suficientes que apoyen una recomendación para detectar el alelo *HLA-A*31:01* antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina [1].
- Para oxcarbazepina, se recoge en su FT: 1) En los pacientes de origen chino Han o tailandés portadores del alelo *HLA-B*15:02* aumenta fuertemente el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como SSJ o NET. La prevalencia de portadores de *HLA-B*15:02* es alrededor del 10% en las poblaciones China Han y tailandesa y superior al 15% en Filipinas y Malasia. No obstante, se podría considerar el uso de oxcarbazepina si se piensa que los beneficios superan los riesgos. Cuando sea posible, en estos individuos se debe determinar este alelo antes de iniciar el tratamiento; 2) La prevalencia del alelo *HLA-B*15:02* es insignificante en descendientes de europeos, africanos, poblaciones de hispanos muestreadas, y en japoneses y coreanos (<1%); 3) Las personas que presenten uno o dos alelos de *HLA-B*15:02* pueden sufrir un aumento del riesgo de SSJ [3].
- La FT de eslicarbazepina recomienda que, siempre que sea posible, se realicen pruebas para detectar el alelo *HLA-B*15:02* en poblaciones de origen chino Han y tailandés antes de comenzar el tratamiento con principios activos químicamente relacionados a carbamazepina, como es el caso de eslicarbazepina. Si el resultado es positivo, se debe considerar el uso de eslicarbazepina sólo cuando los beneficios superen los riesgos. En cuanto al alelo *HLA-A*31:01*, no hay datos suficientes para respaldar una recomendación de detección antes de iniciar el tratamiento con eslicarbazepina [4].

Carbamazepina y oxcarbazepina aparecen asociadas al gen *HLA-B* con “clinical annotation” de nivel 1A por parte de PharmGKB. Las guías de implementación clínica del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) y la HCSC recomiendan que no se prescriba carbamazepina a pacientes que presenten al menos un alelo *HLA-A*31:01* o un alelo *HLA-B*15:02*. Mientras que para oxcarbazepina la guía de implementación clínica CPIC indica que se debe monitorizar cuidadosamente a todos los pacientes, dado que no todas las reacciones adversas cutáneas inducidas por oxcarbazepina pueden atribuirse al genotipo *HLA-B*15:02*. Además, indica que el genotipo *HLA-B*15:02* puede ser menos útil en pacientes previamente tratados [10,11].

Sin embargo, por el momento, no aparece ningún tipo de información en las agencias reguladoras internacionales, PharmGKB y guías de implementación clínica con respecto a eslicarbazepina.

Por otro lado, hay que tener en cuenta las interacciones farmacológicas asociadas a la combinación de carbamazepina con otros antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, primidona, etc.) o psicofármacos (clomipramina, clozapina, haloperidol, etc.), que pueden afectar los niveles plasmáticos de la carbamazepina y/o de estos fármacos. Además, el uso combinado de carbamazepina con otros anticonvulsivos puede alterar la función tiroidea.

3. Fármacos incluidos en la guía

- Carbamazepina
- Oxcarbazepina
- Eslicarbazepina

4. Genes implicados

HLA-A: antígeno leucocitario humano A.

- HGNC: 4931.
- NCBI Entrez Gene: 3105.
- Ensembl: ENSG00000206503.
- OMIM®: 142800.
- UniProtKB/Swiss-Prot: P04439.

HLA-B: antígeno leucocitario humano B.

- HGNC: 4932.
- NCBI Entrez Gene: 3106.
- Ensembl: ENSG00000234745.
- OMIM®: 142830.
- UniProtKB/Swiss-Prot: P01889.

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), conocido en humanos como antígeno leucocitario humano (HLA) es un componente fundamental del sistema inmunitario, controlado por genes localizados en el cromosoma 6. Su función principal es la de presentar antígenos virales o bacterianos en la superficie de la célula al receptor de linfocitos T (TCR); si el péptido presentado es reconocido como patogénico, se desencadena una respuesta que termina en la destrucción de la célula infectada. Las moléculas HLA de clase I están formadas por una cadena pesada alfa y una microglobulina beta-2. Dicha cadena pesada puede estar codificada por alguno de los siguientes genes: *HLA-A*, *HLA-B* o *HLA-C* [12,13]. La cadena pesada tiene un tamaño de aproximadamente 45 kDa y los genes que la codifican (*HLA-A*, *B* o *C*) tienen 8 exones. El exón 1 codifica el péptido líder, los exones 2 y 3 codifican los dominios alfa-1 y alfa-2, que se unen al péptido líder; el exón 4 codifica el dominio alfa-3, el exón 5 codifica la región transmembrana y los exones 6 y 7 codifican la cola citoplasmática. Los genes *HLA* son altamente polimórficos, y se han descrito cientos de alelos (<http://hla.alleles.org>) [14,15]. Algunos de ellos se han asociado a la respuesta a fármacos, entre ellos *HLA-B*57:01* relacionado con la reacción de hipersensibilidad a abacavir, o *HLA-B*15:02* y *HLA-A*31:01* relacionados con la aparición de reacciones adversas cutáneas durante el tratamiento con carbamazepina y oxcarbazepina.

5. Genotipificado de HLA

5.1. Definición de alelos y variantes a testar en el gen HLA

El Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF considera que, para la correcta estimación de los distintos fenotipos de HLA-A y HLA-B en relación con carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina es **imprescindible** determinar **HLA-B*15:02** para **carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina**, y **HLA-A*31:01** para **carbamazepina**, y es **recomendable** determinar **HLA-A*31:01** para **oxcarbazepina y eslicarbazepina**.

Con respecto a la frecuencia poblacional de estos alelos:

- **HLA-B*15:02** es muy frecuente en poblaciones asiáticas, con frecuencias desde 1.5% en Corea del Sur a 22% en Filipinas [16]; por otro lado, es poco frecuente en población caucásica (< 1%). Sin embargo, es importante resaltar que, existen determinados grupos como la población gitana en los que la frecuencia se estima en torno al 2% [17].
- **HLA-A*31:01** es muy frecuente en población europea, con una *minor allele frequency* (MAF) entre 2%-5% [16,18], siendo aún mayor en países del centro y sur de América, por ejemplo 28,8% en Argentina o 10% en México [16].

Existen otros alelos en **HLA-A** y **HLA-B**, que también han sido asociados con toxicidades cutáneas inducidas por carbamazepina y oxcarbazepina en varios estudios [19-22], así como con eosinofilia y síntomas sistémicos denominado “síndrome de DRESS” [23,24]. En población española, se han descrito alelos de riesgo de SJS/TEN, como por ejemplo **HLA-A*11:01**, para pacientes tratados con carbamazepina, o **HLA-A*02:01/Cw*15:02** en pacientes tratados con fenitoína [25]. Sin embargo, estas asociaciones se basan en un número reducido de estudios con una evidencia limitada, por lo que de momento no se han integrado en la práctica clínica. No obstante, estas evidencias refuerzan la importancia de un monitoreo continuo de las reacciones adversas cutáneas graves, en especial, durante los tres primeros meses del tratamiento con carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina y de evitar una falsa sensación de seguridad ante un resultado negativo de **HLA-B*15:02** y/o de **HLA-A*31:01**.

Por otro lado, existen algunas variantes que se encuentran en desequilibrio de ligamiento (LD) muy alto con estos alelos (incluso en LD completo en algunas poblaciones [26]). El GdT_MIA recomienda el genotipificado directo de **HLA-B*15:02** y **HLA-A*31:01**. No obstante, considera que en el caso de genotipificar variantes subrogadas: i) es imprescindible estudiar previamente el desequilibrio de ligamiento en la población de referencia de los individuos a estudio, ya que el origen biogeográfico puede modificar este dato; recopilar dicha evidencia es especialmente importante en regiones con heterogeneidad demográfica y ii) en el informe de resultados ha de especificarse que el marcador analizado no es **HLA-B*15:02** o **HLA-A*31:01** sino un marcador subrogado, lo que implica cierto grado de incertidumbre.

6. Fenotipos inferidos a partir del genotipo de **HLA-A** y **HLA-B**

Se establecen dos fenotipos inferidos de la genotipificación de **HLA-A** y **HLA-B**. La relevancia de estos es específica del fármaco ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Definición de los fenotipos de HLA-A y HLA-B a partir del genotipo.

Carbamazepina	
Fenotipo farmacogenético	Genotipo de HLA-A y HLA-B
No portador	Individuo no portador de HLA-B*15:02 ni HLA-A*31:01.
Portador	Individuo portador de uno o más alelos HLA-B*15:02 o HLA-A*31:01.

Oxcarbazepina y eslicarbazepina	
Fenotipo farmacogenético	Genotipo de HLA-B
No portador	Individuo no portador de HLA-B*15:02
Portador	Individuo portador de uno o más alelos HLA-B*15:02

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos inferidos de HLA-A y HLA-B

El Grupo de Trabajo de Recomendaciones Clínicas (GdT_RC) de la SEFF recomienda el genotipificado de los alelos HLA-A*31:01 y HLA-B*15:02 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina y del alelo HLA-B*15:02 antes de comenzar el tratamiento con oxcarbazepina y eslicarbazepina siguiendo las recomendaciones recogidas en la [Tabla 2](#).

No se recomienda el uso de carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina en los pacientes que no han recibido tratamiento previo con estos fármacos y son portadores del alelo **HLA-B*15:02**, ya que presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad (HSR) [27-35]. Así mismo, se desaconseja el uso de otros anticonvulsivantes aromáticos, ya que existe el riesgo de reactividad cruzada. Por lo tanto, se recomienda precaución al escoger un fármaco alternativo a carbamazepina, oxcarbazepina o eslicarbazepina en estos pacientes y, a poder ser, que no pertenezca al grupo de los anticonvulsivantes aromáticos (lamotrigina, fenitoína, fosfenitoína y fenobarbital) [11,36-38]. La mayoría de las HSR asociadas al tratamiento con carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina aparecen al inicio del tratamiento (3 primeros meses) [1,3,36,39]. Se considera poco probable el desarrollo de HSR pasados los 3 primeros meses de tratamiento con carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina en pacientes que no hayan experimentado alguna reacción adversa previa [11,36,39]. No obstante, se recomienda extremar las precauciones en los pacientes portadores del alelo HLA-B*15:02 tratados previamente con carbamazepina, oxcarbazepina o eslicarbazepina o en tratamiento desde hace más de 3 meses y usar estos tratamientos solo si los beneficios superan a los potenciales riesgos. Si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente, como se especifica en las FT [1,3].

No se recomienda prescribir carbamazepina en los pacientes que no han recibido tratamiento previo con este fármaco y que son portadores del alelo **HLA-A*31:01**, a menos que no exista otra alternativa

terapéutica y bajo un estricto control clínico para detectar el desarrollo de HSR graves como el SSJ, NET, DRESS o menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada y erupción maculopapular, debido a que estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar HSR [29,31,40-42]. Se recomienda precaución al escoger un fármaco alternativo a carbamazepina y se desaconseja el uso de otros anticonvulsivantes aromáticos como los mencionados en el párrafo anterior [11, 36,37]. Así mismo, las FT de oxcarbazepina y eslicarbazepina desaconsejan su uso en pacientes portadores del alelo *HLA-B*31:01* debido a su similitud química con carbamazepina y se aconseja su uso solo si los beneficios superan a los potenciales riesgos [1,3,4]. Se considera poco probable el desarrollo de HSR pasados los 3 primeros meses de tratamiento con carbamazepina en un paciente que no haya experimentado reacciones adversas previamente [1,36,39]. No obstante, se recomienda monitorizar a todos los pacientes portadores del alelo *HLA-B*31:01* que hayan recibido anteriormente o estén en tratamiento con carbamazepina por un tiempo superior a 3 meses, usar estos tratamientos solo si los beneficios superan a los potenciales riesgos y suspender el tratamiento ante la aparición de cualquier signo o síntoma de hipersensibilidad, como se especifica en la FT [1].

Los pacientes no portadores de los alelos ***HLA-A*31:01* o *HLA-B*15:02*** pueden recibir carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina según las condiciones de uso descritas en FT [1,3,4]. No obstante, los pacientes no portadores de los alelos *HLA-A*31:01* o *HLA-B*15:02* también pueden desarrollar HSR. Por lo tanto, se recomienda monitorizar a todos los pacientes que están recibiendo carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina y si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad, suspender el tratamiento [1,3,4].

Tabla 2. Recomendación de uso de carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina de acuerdo con presencia/ausencia de los alelos *HLA-A*31:01* y *HLA-B*15:02*

Genotipo	Implicaciones	Recomendaciones
Portador de <i>HLA-B*15:02</i> (portador o no portador del alelo <i>HLA-A*31:01</i>)	Mayor riesgo de HSR a carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina.	Pacientes naïves: no prescribir carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina. Utilizar un fármaco alternativo; se desaconseja el uso de otros anticonvulsivantes aromáticos ^a . Pacientes tratados >3 meses: monitorizar al paciente estrechamente; la mayoría de las reacciones adversas cutáneas aparecen durante los tres primeros meses de tratamiento. Se desaconseja su uso salvo que los beneficios superen los potenciales riesgos. Extremar la precaución al usar carbamazepina, oxcarbazepina o eslicarbazepina en estos pacientes.
Portador de <i>HLA-A*31:01</i> No portador de <i>HLA-B*15:02</i>	Mayor riesgo de HSR a carbamazepina. Ambas agencias la FDA y la EMA, aconsejan la evaluación de <i>HLA-A*31:01</i> como parte de la estrategia para minimizar	Pacientes naïves: no prescribir carbamazepina. Utilizar un fármaco alternativo; se desaconseja el uso de otros anticonvulsivantes aromáticos ^a .

	el riesgo de efectos adversos cutáneos en pacientes que inician tratamiento con oxcarbazepina y eslicarbazepina.	Pacientes tratados >3 meses: monitorizar al paciente estrechamente; la mayoría de las reacciones adversas cutáneas aparecen durante los tres primeros meses de tratamiento. Extremar la precaución al usar carbamazepina en estos pacientes. Se desaconseja su uso salvo que los beneficios superen los potenciales riesgos.
No portador de HLA-B*15:02 No portador de HLA-A*31:01	No presentan un riesgo aumentado de desarrollar HSR a carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina.	Prescribir según FT. Monitorizar al paciente y si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad, suspender inmediatamente el tratamiento.

^a Anticonvulsivantes aromáticos: carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, lamotrigina, fenitoína, fosfenitoína y fenobarbital.

8. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de *HLA-A* y *HLA-B*

La implementación clínica de la genotipificación de los alelos *HLA-B*15:02* y *HLA-A*31:01* permitirá identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas de hipersensibilidad durante el tratamiento con carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina. Por lo tanto, el principal beneficio de la genotipificación de estos alelos es la reducción de la incidencia de reacciones adversas graves, algunas de ellas muy graves o fatales, promoviendo el uso de fármacos alternativos a carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina en estos pacientes antes del inicio del tratamiento. Asimismo, desde los GdT de la SEFF no se recomienda el uso de otros anticonvulsivantes aromáticos (lamotrigina, fenitoína, fosfenitoína y fenobarbital) como alternativa a carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina en los portadores de los alelos *HLA-B*15:02* y *HLA-A*31:01* debido al riesgo de reactividad cruzada.

9. Conclusiones

La carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina son fármacos antiepilépticos con mecanismos de acción similares que incluyen la estabilización de las membranas neuronales y la reducción de la propagación de los impulsos nerviosos. Se emplean, principalmente, en el tratamiento de la epilepsia, pero también tienen aplicaciones en trastornos del estado de ánimo y neurológicos.

Este documento recoge las variantes genéticas más relevantes descritas hasta la fecha que están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas, como el SSJ y la NET, en respuesta al tratamiento con carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina. Estas variantes son: *HLA-B*15:02* y *HLA-A*31:01*. Estos genes presentan una “*clinical annotation*” de nivel 1A según PharmGKB, y, además, diversas agencias reguladoras recomiendan realizar las pruebas genéticas de estos alelos antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina y oxcarbazepina. En cuanto a eslicarbazepina, aunque los datos disponibles son más limitados, se trata de un metabolito activo estructuralmente relacionado con carbamazepina y oxcarbazepina. Los GdT de la SEFF recomiendan su genotipificación antes del inicio del tratamiento para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves si se trata de pacientes de origen

asiático, pacientes con antecedentes personales o familiares de toxicidad cutánea severa en la aplicación de otros fármacos, o pacientes con reacciones adversas severas cutáneas tras tratamiento con carbamazepina u otro agente estructuralmente relacionado que contenga un componente tricíclico, como indica la cartera de pruebas genéticas del Sistema Nacional de Salud.

El uso de carbamazepina, oxcarbazepina y eslicarbazepina puede ser complicado con medicamentos concomitantes, en especial con otros agentes antiepilépticos, por posibles interacciones farmacológicas que afecten los niveles plasmáticos y/o aumenten la incidencia de la toxicidad asociada.

10. Referencias

- [1] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha Técnica del Medicamento (Carbamazepina).
- [2] Listado de principios activos e incorporación del pictograma de la conducción. Grupo N- Sistema Nervioso. Subgrupo N03 - Antiepilépticos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/docs/grupo-N/subgrupo-N03.pdf>
- [3] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha Técnica del Medicamento (Oxcarbazepina).
- [4] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha Técnica del Medicamento (Eslicarbazepina).
- [5] Anotación de American Food & Drug Agency (FDA) para la ficha técnica de Carbamazepina.
- [6] Anotación de European Medicine Agency (EMA) para la ficha técnica de Carbamazepina.
- [7] Anotación de Swissmedic para la ficha técnica de Carbamazepina.
- [8] Anotación de Swissmedic para la ficha técnica de Oxcarbazepina.
- [9] Anotación de American Food & Drug Agency (FDA) para la ficha técnica de Oxcarbazepina.
- [10] Anotación de Health Canada (HCSC) para la ficha técnica de Carbamazepina y Oxcarbazepina.
- [11] Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(4):574-581.
- [12] Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. J Immunol Res. 2022 May 26;2022:9710376. doi: 10.1155/2022/9710376.
- [13] Kloypan C, Koomdee N, Satapornpong P, Tempark T, Biswas M, Sukasem C. A Comprehensive Review of HLA and Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Pharmacogenomics and Precision Medicine. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Oct 25;14(11):1077. doi: 10.3390/ph14111077.
- [14] Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Fernández-Viña M, Geraghty DE, Holdsworth R, Hurley CK, Lau M, Lee KW, Mach B, Maiers M, Mayr WR, Müller CR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI, Tiercy JM, Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. Tissue Antigens. 2010 Apr;75(4):291-455. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x.
- [15] Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. Nucleic Acids Res. 2020 Jan 8;48(D1):D948-D955. doi: 10.1093/nar/gkz950.
- [16] Zhou Y, Krebs K, Milani L, Lauschke VM. Global Frequencies of Clinically Important HLA Alleles and Their Implications For the Cost-Effectiveness of Preemptive Pharmacogenetic Testing. Clin Pharmacol Ther. 2021 Jan;109(1):160-174. doi: 10.1002/cpt.1944.
- [17] Bellón T, Ramírez E, Borobia AM, Lerma V, Moreno-Hidalgo MA, Laosa O, Aramburu JA, González-Herrada C, de Abajo FJ. The HLA-B*15:02 allele in a Spanish Romani patient with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. Pharmacogenomics. 2016 Apr;17(6):541-5. doi: 10.2217/pgs.16.10.

- [18] McCormack M, Alfievic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, Sills GJ, Marson T, Jia X, de Bakker PI, Chinthapalli K, Molokhia M, Johnson MR, O'Connor GD, Chaila E, Alhusaini S, Shianna KV, Radtke RA, Heinzen EL, Walley N, Pandolfo M, Pichler W, Park BK, Depondt C, Sisodiya SM, Goldstein DB, Deloukas P, Delanty N, Cavalleri GL, Pirmohamed M. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1134-43. doi: 10.1056/NEJMoa1013297.
- [19] Su SC, Chen CB, Chang WC, Wang CW, Fan WL, Lu LY, Nakamura R, Saito Y, Ueta M, Kinoshita S, Sukasem C, Yampayon K, Kijsanayotin P, Nakkam N, Saksit N, Tassaneeyakul W, Aihara M, Lin YJ, Chang CJ, Wu T, Hung SI, Chung WH. HLA Alleles and CYP2C9*3 as Predictors of Phenytoin Hypersensitivity in East Asians. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Feb;105(2):476-485. doi: 10.1002/cpt.1190.
- [20] Yampayon K, Sukasem C, Limwongse C, Chinvarun Y, Tempark T, Rerkpattanapipat T, Kijsanayotin P. Influence of genetic and non-genetic factors on phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jul;73(7):855-865. doi: 10.1007/s00228-017-2250-2.
- [21] Chang CC, Ng CC, Too CL, Choon SE, Lee CK, Chung WH, Hussein SH, Lim KS, Murad S. Association of HLA-B*15:13 and HLA-B*15:02 with phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions in a Malay population. *Pharmacogenomics J*. 2017 Mar;17(2):170-173. doi: 10.1038/tpj.2016.10.
- [22] Shi YW, Min FL, Zhou D, Qin B, Wang J, Hu FY, Cheung YK, Zhou JH, Hu XS, Zhou JQ, Zhou LM, Zheng ZZ, Pan J, He N, Liu ZS, Hou YQ, Lim KS, Ou YM, Hui-Ping Khor A, Ng CC, Mao BJ, Liu XR, Li BM, Kuan YY, Yi YH, He XL, Deng XY, Su T, Kwan P, Liao WP. HLA-A*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology*. 2017 Jun 6;88(23):2183-2191. doi: 10.1212/WNL.0000000000004008.
- [23] Ihtisham K, Ramanujam B, Srivastava S, Mehra NK, Kaur G, Khanna N, Jain S, Kumar S, Kaul B, Samudrala R, Tripathi M. Association of cutaneous adverse drug reactions due to antiepileptic drugs with HLA alleles in a North Indian population. *Seizure*. 2019 Mar;66:99-103. doi: 10.1016/j.seizure.2019.02.011.
- [24] Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, Kongpan T, Konyoung P, Chumworathayi P, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, Kulkantrakorn K, Saksit N, Nakkam N, Satapornpong P, Vannaprasaht S, Sangviroon A, Mahasirimongkol S, Wichukchinda N, Rerkpattanapipat T, Tassaneeyakul W. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 May;26(5):225-34. doi: 10.1097/FPC.0000000000000211.
- [25] Ramírez E, Bellón T, Tong HY, Borobia AM, de Abajo FJ, Lerma V, Moreno Hidalgo MA, Castañer JL, Cabañas R, Fiandor A, González-Ramos J, Herranz P, Cachafeiro L, González-Herrada C, González O, Aramburu JA, Laosa O, Hernández R, Carcas AJ, Frías J. Significant HLA class I type associations with aromatic antiepileptic drug (AED)-induced SJS/TEN are different from those found for the same AED-induced DRESS in the Spanish population. *Pharmacol Res*. 2017 Jan;115:168-178. doi: 10.1016/j.phrs.2016.11.027.
- [26] Fang H, Xu X, Kaur K, et al. A Screening Test for HLA-B*15:02 in a Large United States Patient Cohort Identifies Broader Risk of Carbamazepine-Induced Adverse Events. *Front Pharmacol*. 2019 Mar 26;10:149
- [27] Sukasem C, Sririttha S, Chaichan C, et al.. Spectrum of cutaneous adverse reactions to aromatic antiepileptic drugs and human leukocyte antigen genotypes in Thai patients and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2021 Dec;21(6):682-690. doi: 10.1038/s41397-021-00247-3.
- [28] Chouchi M, Kaabachi W, Tizaoui K, Daghfous R, Aidli SE, Hila L. The HLA-B*15:02 polymorphism and Tegretol®-induced serious cutaneous reactions in epilepsy: An updated systematic review and meta-analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 May;174(5):278-291. doi: 10.1016/j.neurol.2017.11.006.
- [29] Grover S, Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 Feb;24(2):94-112. doi: 10.1097/FPC.0000000000000021.
- [30] Bloch KM, Sills GJ, Pirmohamed M, Alfievic A. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2014 Apr;15(6):857-68. doi: 10.2217/pgs.14.65.

- [31] Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Dec;92(6):757-65. doi: 10.1038/clpt.2012.189.
- [32] Chen CB, Hsiao YH, Wu T, et al. Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology.* 2017 Jan 3;88(1):78-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000003453.
- [33] Chen YC, Chu CY, Hsiao CH. Oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with HLA-B*1502 genotype. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Jun;23(6):702-3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02988.x.
- [34] Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsieh MS, Hui RC, Chu CY, Chen YT. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics.* 2010 Mar;11(3):349-56. doi: 10.2217/pgs.09.162.
- [35] Shankarkumar U, Shah KN, Ghosh K. Letter: HLA B*1502 allele association with oxcarbamazepine-induced skin reactions in epilepsy patient from India. *Epilepsia.* 2009 Jul;50(7):1837-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02096.x.
- [36] Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, Connolly MB, Ito S, Carleton BC; CPNDS clinical recommendation group. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4):496-506. doi: 10.1111/epi.12564.
- [37] Guía de carbamazepina de la Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Disponible en: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/DPWG_HLA_carbamazepine_6237-6238-6239.pdf
- [38] Guía de oxcarbazepina de la Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Disponible en: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/DPWG_HLA_oxcarbazepine_6931.pdf
- [39] Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology.* 1997 Aug;49(2):542-6. doi: 10.1212/wnl.49.2.542.
- [40] Nicoletti P, Barrett S, McEvoy L, et al. Shared Genetic Risk Factors Across Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Nov;106(5):1028-1036. doi: 10.1002/cpt.1493.
- [41] Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2014 Jun;14(3):281-8. doi: 10.1038/tpj.2013.40.
- [42] Bloch KM, Sills GJ, Pirmohamed M, Alfirevic A. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2014 Apr;15(6):857-68. doi: 10.2217/pgs.14.65.

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/>

PharmVar: <https://www.pharmvar.org/>

CPIC: <https://cpicpgx.org/>

11. Datos suplementarios

Los siguientes documentos se encuentran accesibles en <https://seff.es/documentos-comunes/>.

Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.