

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 y Oxcarbazepina

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

1. Introducción

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico, neurotrópico y psicótropo y es estabilizador del estado del 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 Ca²⁺ 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].

Sin embargo, el uso de la carbamazepina y oxcarbazepina 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) [4], la Agencia Europea del Medicamento (EMA) [5] y la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swissmedic) [6] 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 [7]. 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 [8,9].

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

- En la FT de carbamazepina se indica que antes de iniciar el tratamiento de 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 en su FT se recoge: 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 del portador de *HLA-B*15:02* es alrededor del 10% en las poblaciones China Han y tailandesa y mayor del 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].

Carbamazepina y oxcarbazepina aparecen asociadas al gen *HLA-B* con “*clinical annotation*” de nivel 1A por parte de PharmGKB. Las guías de implementación clínica 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* conocido puede ser menos útil en pacientes previamente tratados [9,10].

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

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*. 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. Se han descrito cientos de alelos, varios de ellos asociados 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 y oxcarbazepina, es **imprescindible determinar *HLA-B*15:02*** (carbamazepina y oxcarbazepina) y ***HLA-A*31:01*** (carbamazepina).

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 [11]). 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 (Ver 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	
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 metabólicos 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 siguiendo las recomendaciones recogidas en la Tabla 2. Los escenarios clínicos en los que se realizará el genotipificado antes de iniciar el tratamiento por riesgo de reacción adversa severa son: 1) poblaciones asiáticas; 2) pacientes con antecedentes personales o familiares de toxicidad cutánea severa en la aplicación de otros fármacos; y 3) pacientes con reacciones adversas severas cutáneas tras tratamiento con carbamazepina.

No se recomienda el uso de carbamazepina u oxcarbazepina 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) [12-20]. 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 u oxcarbazepina en estos pacientes [10,21-23] La mayoría de las HSR asociadas al tratamiento con carbamazepina u oxcarbazepina aparecen al inicio del tratamiento (3 primeros meses) [1,3,21,24]. Se considera poco probable el desarrollo de HSR pasados los 3 primeros meses de tratamiento con carbamazepina u oxcarbazepina en pacientes que no hayan experimentado alguna reacción adversa previa [10,21,24] No obstante, se recomienda extremar las precauciones en los pacientes portadores del alelo HLA-B*15:02 tratados previamente con carbamazepina u

oxcarbazepina o en tratamiento desde hace más de 3 meses. 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 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 [14, 16, 25-27]. Se recomienda precaución al escoger un fármaco alternativo a carbamazepina y se desaconseja el uso de otros anticonvulsivantes aromáticos [10, 21,22]. 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 [1,21,24]. 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 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 y oxcarbazepina según las condiciones de uso descritas en FT [1,3]. 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 u oxcarbazepina y si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad, suspender el tratamiento [1,3].

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

Genotipo	Implicaciones	Recomendaciones
Portador de HLA-B*15:02 (portador o no portador del alelo HLA-A*31:01)	Mayor riesgo de HSR a carbamazepina y oxcarbazepina.	Pacientes naïves: no prescribir carbamazepina u oxcarbazepina. 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. Extremar la precaución al usar carbamazepina u oxcarbazepina en estos pacientes.
Portador de HLA-A*31:01 No portador de HLA-B*15:02	Mayor riesgo de HSR a carbamazepina.	Pacientes naïves: no prescribir carbamazepina. 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. Extremar la precaución al usar carbamazepina en estos pacientes.
No portador de HLA-B*15:02 No portador de HLA-A*31:01	No presentan un riesgo aumentado de desarrollar HSR a carbamazepina y oxcarbazepina.	Prescribir carbamazepina y oxcarbazepina según FT. Monitorizar al paciente y si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad, suspender 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 y oxcarbazepina. 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, promovándose el uso de fármacos alternativos a carbamazepina y oxcarbazepina en estos pacientes antes del inicio del tratamiento.

9. Conclusiones

La carbamazepina y la oxcarbazepina son dos 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 y oxcarbazepina. 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. 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.

El uso de carbamazepina y oxcarbazepina 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] Anotación de American Food & Drug Agency (FDA) para la ficha técnica de Carbamazepina.
- [5] Anotación de European Medicine Agency (EMA) para la ficha técnica de Carbamazepina.
- [6] Anotación de Swissmedic para la ficha técnica de Carbamazepina.
- [7] Anotación de Swissmedic para la ficha técnica de Oxcarbazepina.
- [8] Anotación de American Food & Drug Agency (FDA) para la ficha técnica de Oxcarbazepina.
- [9] Anotación de Health Canada (HCSC) para la ficha técnica de Carbamazepina y Oxcarbazepina.
- [10] 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.
- [11] 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
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.00000000000003453.
- [18] 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.
- [19] Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsih 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.
- [20] 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.
- [21] 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.

[22] Guía de carbamazepina de la Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Disponible en: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/DPWG_HLA_carbamazepine_6237-6238-6239.pdf

[23] Guía de oxcarbazepina de la Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Disponible en: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/DPWG_HLA_oxcarbazepine_6931.pdf

[24] 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.

[25] 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.

[26] 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.

[27] 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.](#)