

Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *HLA-B* y la prescripción de Alopurinol

Fecha y versión del documento:

V1, 30 de abril de 2025

V2, 16 de junio de 2025; V2.1, 16 julio de 2025

1. Introducción

El alopurinol es un análogo estructural de la base púrica natural hipoxantina, que **inhibe la conversión de hipoxantina y xantina a ácido úrico por la xantina oxidasa** (xantina oxido-reductasa). Se utiliza para reducir las concentraciones de urato en los líquidos corporales y/o en la orina para prevenir o eliminar los depósitos de ácido úrico y uratos y, por ello, tiene indicación para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos. Estas manifestaciones incluyen la artritis gotosa, tofos cutáneos y/o afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos, enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas con alta frecuencia de recambio celular (donde se producen elevados niveles de urato, tanto de manera espontánea como posteriormente a la administración de los tratamientos citotóxicos) [1]. También sirve para las alteraciones enzimáticas que impliquen una sobreproducción de urato: hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa, incluyendo el síndrome de Lesch-Nyhan; glucosa-6-fosfatasa, incluyendo enfermedad de almacenamiento de glucógeno; fosforribosilpirofosfato sintetasa; fosforribosilpirofosfato amido-transferasa; adenina fosforribosiltransferasa; glutatión reductasa o glutamato deshidrogenasa.

Además, está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2,8-dihidroxiadenina, relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosil-transferasa y para el tratamiento de litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado medidas tales como la dieta, ingesta de líquidos u otras medidas terapéuticas [2].

2. Marco regulatorio

Alopurinol y HLA.

Las recomendaciones farmacogenéticas para el alopurinol han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. Tanto la Agencia de Alimentos y Fármacos Estadounidense (FDA) como la Agencia de Salud Canadiense (HCSC) establecen una recomendación con un nivel de test recomendado [3, 4]. Ambas agencias indican que el alelo *HLA-B*58:01* es un marcador genético de reacciones cutáneas graves, conocidas en conjunto como **síndrome de hipersensibilidad a alopurinol (AHS)**, que incluye: síndrome de Stevens-Johnson por alopurinol (SJS), necrólisis epidérmica tóxica por alopurinol (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacción adversa cutánea grave por alopurinol (SCAR-alopurinol) y erupción maculopapular por alopurinol (MPE) [5]. Por ello, recomiendan la detección de *HLA-B*58:01* antes de iniciar el tratamiento en subgrupos de poblaciones donde la frecuencia de este alelo es elevada. Según la HCSC la frecuencia de este alelo varía ampliamente entre poblaciones, siendo de hasta un 20% en la población china Han, entre un 8-15% en población tailandesa, alrededor del 12% en la población coreana y entre un 1-2% en individuos de origen japonés o europeo. Además, la enfermedad renal crónica puede aumentar el riesgo de hipersensibilidad en estos pacientes. No recomiendan el uso de alopurinol en pacientes con *HLA-B*58:01* positivo a menos que los beneficios superen claramente los riesgos. Además, informan que se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que no portan este alelo.

Por otro lado, la Agencia Suiza del Medicamento (Swissmedic) establece con un nivel accionable que si se conoce que el paciente es portador de *HLA-B*58:01*, se puede considerar el uso de alopurinol siempre y cuando los beneficios superen los riesgos [6]. Sin embargo, se requiere prestar más atención ante signos de hipersensibilidad a alopurinol y se debe informar al paciente que debe interrumpir inmediatamente el tratamiento ante la primera aparición de síntomas.

Por último, la agencia japonesa de medicamentos y productos sanitarios (PMDA) lo menciona sólo a nivel informativo [7].

El alopurinol está incluido en la Cartera Común de Servicios Genéticos del Sistema Nacional de Salud publicada en junio del 2023 (<https://cgen.salud.gob.es/#/busqueda-avanzada>). Además, está dentro del listado de biomarcadores farmacogenómicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/>).

La AEMPS recomienda la detección del alelo *HLA-B*58:01* antes de iniciar el tratamiento con alopurinol en subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta [2]. Además, padecer enfermedad renal crónica puede aumentar el riesgo en estos pacientes. En caso de que la determinación del genotipo de *HLA-B*58:01* no esté disponible se deben evaluar detenidamente los beneficios y considerar si estos superan los posibles riesgos antes de iniciar el tratamiento.

El alopurinol se encuentra asociado al gen *HLA-B* con un nivel de evidencia 1A según la base de datos PharmGKB. Además, existen tres guías farmacogenéticas publicadas que ofrecen **recomendaciones** para el uso de alopurinol en función de la presencia del alelo *HLA-B*58:01*: la guía del CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) [8], las recomendaciones del grupo de trabajo neerlandés en farmacogenética (DPWG, *The Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group*) [9], y las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR, *American College of Rheumatology*) [10, 11].

3. Fármaco incluido en la guía

- Alopurinol

4. Genes implicados

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, acrónimo en inglés de *human leukocyte antigen*) 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, acrónimo en inglés de *T cell receptor*); 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*58:01*, asociado con el síndrome de hipersensibilidad a alopurinol [5]. En este caso, la presencia de *HLA-B*58:01* aumenta el riesgo de sufrir reacciones adversas como SJS, TEN, DRESS, SCAR-alopurinol y MPE. No obstante, menos del

10% de los individuos portadores del alelo *HLA-B*58:01* tratados con alopurinol sufren un AHS, indicando que otras variables también contribuyen a su etiología. En esta línea, se ha descrito que otras variantes en los genes *HLA* incrementan el riesgo en pacientes portadores de *HLA-B*58:01*, aunque todavía no alcanzan un nivel suficiente de evidencia [12].

5. Genotipificado de *HLA-B*

5.1. Definición de alelos y variantes a testar

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-B* en relación con alopurinol, es **imprescindible determinar el alelo *HLA-B*58:01*** [13].

Se han identificado diversos polimorfismos con una asociación significativa a hipersensibilidad por alopurinol, los cuales se encuentran en desequilibrio de ligamiento con el alelo *HLA-B*58:01*. Entre ellos, el polimorfismo más ampliamente estudiado es el rs9263726, localizado en el gen *PSORS1C1*. Esta variante fue detectada en un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) realizado en una población japonesa, donde se observó una asociación significativa con reacciones cutáneas graves inducidas por alopurinol [14]. La asociación de este polimorfismo con toxicidad cutánea ha sido posteriormente confirmada en otros estudios realizados en diferentes poblaciones asiáticas [15-18]. Sin embargo, existen estudios con otras poblaciones que sugieren que el desequilibrio de ligamiento podría no ser completo [18] y, por tanto, se considera que no existe evidencia suficiente en población europea para que el polimorfismo rs9263726 pueda ser considerado como un marcador subrogado.

Por otro lado, en población europea, existen estudios que sugieren otras variantes, como rs2844665, rs3815087, rs3130931, rs3130501, rs3094188 y rs9469003, por estar asociadas con reacciones adversas cutáneas y con cierto desequilibrio de ligamiento con el alelo *HLA-B*58:01* [19]. Sin embargo, muchas de estas asociaciones no han podido replicarse posteriormente o la evidencia existente todavía es muy limitada [8, 20, 21].

El GdT_MIA de la SEFF recomienda el genotipificado directo de *HLA-B*58:01*. No obstante, en caso de genotipificar variantes subrogadas, considera que: 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*58:01* sino un marcador subrogado, lo que implica cierto grado de incertidumbre.

5.2. Tecnologías genéticas

Se pueden emplear diferentes técnicas para el genotipificado de *HLA-B*58:01* directo como PCR alelo específica de *HLA-B*58:01* seguida de curva de *melting* o PCR alelo específica con sondas TaqMan [22-24].

También se podrían emplear técnicas de tipaje HLA, como pueden ser las técnicas basadas en metodología SSO (*sequence-specific oligonucleotide*) o técnicas de secuenciación Sanger o secuenciación masiva. En función de la técnica empleada se dispondrá de un mayor o menor grado de resolución, por lo que es importante conocer las limitaciones asociadas a cada tecnología [25].

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

Se establecen dos fenotipos inferidos de la genotipificación de *HLA-B* (ver tabla 1).

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

Fenotipo	Genotipo de <i>HLA-B</i>
No portador	Individuo no portador del alelo <i>HLA-B*58:01</i>
Portador	Individuo portador de uno o más alelos <i>HLA-B*58:01</i>

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de *HLA-B*

La **dosis** de alopurinol se debe ajustar mediante el control, a intervalos adecuados, de las concentraciones séricas de uratos y los niveles urinarios de uratos/ácido úrico. Las dosis recomendadas de acuerdo a la ficha técnica van de 2 a 10 mg/kg peso corporal/día o 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves; 300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas y 700 a 900 mg diarios en alteraciones graves.

El uso en niños está raramente indicado, excepto en procesos malignos (especialmente, leucemia) y ciertas alteraciones enzimáticas tales como el síndrome de Lesch-Nyhan. En esta población, la dosis recomendada de acuerdo a la ficha técnica es de 10 a 20 mg/kg de peso corporal/día o 100 a 400 mg diarios.

Se debe prestar atención especial a la dosis en los casos de alteración de la función renal. Alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, por lo que la alteración de la función renal puede conducir a la retención del fármaco y/o sus metabolitos con la consiguiente prolongación de su semivida plasmática. En presencia de alteración de la función renal, se deberá tener especial consideración al iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar solo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos no es satisfactoria. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg por día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores de un día. Si en el contexto asistencial se dispone de la posibilidad de medir concentraciones plasmáticas de oxipurinol, se deberán controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos por debajo de 100 µmol/litro (15,5 µg/ml).

La **ficha técnica** de alopurinol incluye información farmacogenética sobre la asociación entre el alelo *HLA-B*58:01* y el riesgo de desarrollar síndrome de hipersensibilidad a alopurinol [26, 27]. En base a esto, la ficha técnica indica que debe considerarse la detección del alelo *HLA-B*58:01* antes de iniciar el tratamiento con alopurinol en subgrupos de pacientes en los que se sabe que la prevalencia de este alelo es alta, pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana. En caso de no encontrarse disponible la determinación del genotipo de *HLA-B*58:01*, la ficha técnica señala que en pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana, se debe valorar el balance beneficio-riesgo detenidamente de manera previa al inicio del tratamiento con alopurinol. En caso de que la persona sea portadora de *HLA-B*58:01*, especialmente en caso de presentar ascendencia china Han, tailandesa o coreana, no debe iniciarse el tratamiento con alopurinol excepto que no existan otras opciones terapéuticas aceptables y que los beneficios potenciales superen a los posibles riesgos.

Actualmente, existen tres guías de farmacogenética que recomiendan el uso de alopurinol en función de la detección del alelo *HLA-B*58:01*: la guía del CPIC [8], las recomendaciones del grupo de trabajo neerlandés en farmacogenética [9], y las recomendaciones del colegio Americano de Reumatología [10, 11]. El grupo de trabajo neerlandés cuenta también con recomendaciones en base al genotipo de *ABCG2*.

La guía de dosificación del consorcio **CPIC** basándose en un trabajo de revisión de la literatura, establece sus recomendaciones en función de los dos posibles resultados que se pueden obtener al realizar el genotipado de *HLA-B*58:01* positivo (personas que son portadoras de al menos una copia de *HLA-B*58:01*) o negativo (personas donde no se detecta ninguna copia del alelo *HLA-B*58:01*) [8, 28]. En el caso de personas portadoras de *HLA-B*58:01*, la guía contraindica la prescripción de alopurinol; mientras que para las que no presenten ninguna copia de *HLA-B*58:01*, se puede dosificar de la manera habitual.

La guía del grupo neerlandés **DPWG**, al igual que CPIC, contraindica el uso de alopurinol en personas portadoras del gen *HLA-B*58:01* y recomienda que en estas personas se prescriban fármacos alternativos (ejemplo: febuxostat) [9]. Además, la guía del grupo neerlandés también considera “potencialmente beneficioso” el genotipado para *ABCG2*, ya que se ha observado que personas con hiperuricemia y gota presentan con mayor frecuencia la variante *ABCG2* p.(Gln141Lys), que parece reducir la excreción de ácido úrico a nivel renal e intestinal [29]. Por ello, la guía recomienda que en aquellas personas que presenten la variante *ABCG2* p.(Gln141Lys) se aumente la dosis de alopurinol.

El **colegio Americano de Reumatología** publicó en 2012 una guía para manejo de la gota que fue actualizada en 2020 [10, 11], en la cual hay un apartado sobre dosificación de alopurinol que recomienda que el genotipado de *HLA-B*58:01* se realice únicamente en poblaciones concretas con riesgo elevado de hipersensibilidad a alopurinol; esto es, pacientes de ascendencia del sudeste asiático (por ejemplo: chinos Han, coreanos, tailandeses) y pacientes afroamericanos. Sin embargo, en esa guía no recomiendan realizar el genotipado de *HLA-B*58:01* en caso de pacientes de otro origen étnico.

Además, existen numerosas publicaciones que describen la asociación entre el alelo y la aparición de hipersensibilidad a alopurinol [14, 23, 30-37].

En concordancia con la ficha técnica, los estudios publicados y las guías farmacogenéticas señaladas anteriormente, el Grupo de Trabajo de Recomendaciones Clínicas (GdT_RC) de la SEFF recomienda unas directrices a la hora de prescribir alopurinol orientadas a minimizar el riesgo de toxicidad del tratamiento (Tabla 2). En base a la frecuencia alélica de *HLA-B*58:01*, **la SEFF recomienda realizar el genotipificado del alelo *HLA-B*58:01* previamente a la prescripción de alopurinol para pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana y afro-americana y en pacientes con riesgo aumentado de reacciones adversas graves durante el tratamiento con alopurinol, por ejemplo, pacientes que tengan familiares que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.** Para el gen *ABCG2*, las evidencias actualmente disponibles no son suficientes para emitir recomendaciones de genotipificación antes de iniciar el tratamiento.

Tabla 2. Recomendación de tratamiento con alopurinol en base a la presencia de *HLA-B*58:01*.

Genotipo	Implicaciones	Recomendación de dosis
Portador de <i>HLA-B*58:01</i>	Riesgo significativamente aumentado de síndrome de hipersensibilidad a alopurinol durante el tratamiento.	Se contraindica el uso de alopurinol. Se recomienda considerar el empleo de otros fármacos alternativos (ejemplo: febuxostat). En caso de que se desee mantener el tratamiento con alopurinol, deberá derivarse al paciente al servicio de Alergología para evaluar la opción alternativa de inducir la tolerancia al fármaco.
No portador de <i>HLA-B*58:01</i>	Riesgo bajo o reducido de síndrome de hipersensibilidad a alopurinol durante el tratamiento.	Uso de alopurinol de acuerdo con la Ficha Técnica

Es además importante tener en cuenta que el síndrome de hipersensibilidad a alopurinol puede aparecer también en pacientes con resultado negativo en la prueba de *HLA-B*58:01*, independientemente de su origen étnico.

Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente la aparición de signos del síndrome de hipersensibilidad, y se debe informar al paciente sobre la necesidad de interrumpir el tratamiento ante la primera manifestación de dichos síntomas.

Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, especialmente en aquellos que reciben alopurinol a dosis > 300 mg/día, en pacientes de edad avanzada o con determinada medicación concomitante (por ejemplo, diuréticos tiazídicos o penicilina/cefalosporina) y en aquellos con determinadas patologías de base, como la enfermedad renal crónica, que aumentan el riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el alopurinol independientes del genotipo para *HLA-B*58:01*.

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

El alopurinol es un fármaco inhibidor de la síntesis de ácido úrico que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antigotosos. El alopurinol tiene indicación en el tratamiento de todas aquellas manifestaciones clínicas que cursen con depósito de ácido úrico/uratos.

Existen múltiples publicaciones que describen la asociación entre el alelo *HLA-B*58:01* y la aparición de hipersensibilidad a alopurinol, como son el SSJ/NET [14, 23, 30-37]; ambas son reacciones adversas cutáneas graves cuya mortalidad puede alcanzar hasta un 30% [38].

En un estudio de cohortes prospectivo realizado en Taiwan (donde la prevalencia del alelo *HLA-B*58:01* en la población china Han se calculó en un 20%) se demostró que el cribado del alelo *HLA-B*58:01*, combinado con un tratamiento alternativo para los portadores, reducía la incidencia de reacciones adversas cutáneas graves inducidas por alopurinol en esta población respecto a datos históricos [30].

La implementación clínica de la genotipificación del alelo *HLA-B*58:01* puede resultar de utilidad para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad a alopurinol durante el tratamiento y, de esta manera, permitir la selección de un tratamiento alternativo.

El principal beneficio de la genotipificación de este alelo es por lo tanto la reducción de la incidencia de este tipo de reacciones cutáneas graves que, en algunas ocasiones pueden llegar a ser incluso mortales.

9. Conclusiones

El alopurinol es un fármaco análogo de las purinas con indicación para el tratamiento de la gota y para tratamiento/prevenición de otras condiciones que conlleven depósito de ácido úrico/uratos.

Los pacientes portadores del alelo *HLA-B*58:01* tienen alto riesgo de hipersensibilidad a alopurinol. Dentro del síndrome de hipersensibilidad, destacan la NET y el SSJ, que pueden alcanzar hasta un 30% de mortalidad.

La SEFF recomienda realizar el genotipificado del alelo *HLA-B*58:01* previamente a la prescripción de alopurinol para pacientes con ascendencia china Han, tailandesa o coreana y afro-americana y en pacientes que tengan familiares que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad a alopurinol. En los pacientes portadores del alelo *HLA-B*58:01* está contraindicado el tratamiento con alopurinol.

Debe recordarse que el resultado del genotipado de *HLA-B*58:01* con relación a alopurinol es útil únicamente para predecir la aparición del síndrome de hipersensibilidad a alopurinol; sin embargo, no sirve para predecir la aparición de otras reacciones adversas relacionadas con alopurinol, como puede ser la aparición de erupciones cutáneas leves. El resultado tampoco sirve para predecir la eficacia del tratamiento con alopurinol.

Debido a ello, se recomienda que el personal médico realice una monitorización estrecha de la evolución de las personas a las que han prescrito tratamiento con alopurinol, independientemente de los resultados del genotipado.

10. Referencias

1. Cheung WL, Hon KL, Fung CM, Leung AK. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context* 2020; 9.
2. CIMA. Ficha técnica de alopurinol. Accessed March 18, 2025. <https://cima.aemps.es/cima/>.
3. Agencia de Alimentos y Fármacos Estadounidense (FDA) -Approved Drugs. Accessed March 18, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020298s012lbl.pdf.
4. Agencia Canadiense del Medicamento (HCSC). Accessed March 18, 2025. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=4724>.
5. Stamp LK, Chapman PT. Allopurinol hypersensitivity: Pathogenesis and prevention. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 34: 101501.
6. Agencia Suiza del Medicamento (Swissmedic). Accessed March 18, 2025. https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=32917&highlight=HLA-B*5801.
7. Agencia japonesa de medicamentos y productos sanitarios (PMDA). Accessed March 18, 2025. <https://www.pmda.go.jp/english/index.html>.
8. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushiroda T, Thorn CF, Klein TE, Lee MT. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 153-8.
9. van der Pol KH, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, Risselada A, van Schaik RHN, Swen JJ, Touw D, van der Weide J, van Westrhenen R, Deneer VHM, Houwink EJJ, Rongen GA. Dutch pharmacogenetics working group guideline for the gene-drug interaction of ABCG2, HLA-B and Allopurinol, and MTHFR, folic acid and methotrexate. *Eur J Hum Genet* 2024; 32: 155-62.
10. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Liote F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R, American College of R. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1431-46.
11. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, Gelber AC, Harrold LR, Khanna D, King C, Levy G, Libbey C, Mount D, Pillinger MH, Rosenthal A, Singh JA, Sims JE, Smith BJ, Wenger NS, Bae SS, Danve A, Khanna PP, Kim SC, Lenert A, Poon S, Qasim A, Sehra ST, Sharma TSK, Toprover M, Turgunbaev M, Zeng L, Zhang MA, Turner AS, Neogi T. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72: 744-60.
12. Shim JS, Yun J, Kim MY, Chung SJ, Oh JH, Kang DY, Jung JW, Cho SH, Kang HR. The Presence of HLA-B*58:01, DR13 Homozygosity, or DR14 Additionally Increases the Risk of Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions in HLA-B*58:01 Carriers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1261-70.
13. Dean L, Kane M. Allopurinol Therapy and HLA-B*58:01 Genotype. In: *Medical Genetics Summaries*, eds Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, Bethesda (MD), 2012.
14. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z, Japan Pharmacogenomics Data Science C. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 60-9.

15. Chen Z, Zhang S, Zhang J, Zhang Y, Xue L, Miao L. rs9263726 is a specific genetic marker for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Chinese patients. *Per Med* 2015; 12: 585-92.
16. Sornsamdang G, Satapornpong P, Jinda P, Jantararoungtong T, Koomdee N, Tempark T, Klaewsongkram J, Rerkpattanapipat T, Rerknimitr P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Tovanabutra N, Chanprapaph K, Disphanurat W, Chakkavittumrong P, Srisuttiyakorn C, Srinoulprasert Y, John S, Biswas M, Sukasem C. Influence of pharmacogenomic polymorphisms on allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions in Thai patients. *BMC Med Genomics* 2024; 17: 101.
17. Dou Y, Peng P, Cai C, Ye A, Kong L, Zhang R. HLA-B*58:01 and rs9263726 have a linkage, but not absolute linkage disequilibrium in Han Chinese population. *Drug Metab Pharmacokinet* 2018; 33: 228-31.
18. Saksit N, Nakkam N, Konyoung P, Khunarkornsiri U, Tassaneeyakul W, Chumworathayi P, Kanjanawart S, Sukasem C, Sangviroon A, Pattanacheewapull O, Tassaneeyakul W. Comparison between the HLA-B(*)58 : 01 Allele and Single-Nucleotide Polymorphisms in Chromosome 6 for Prediction of Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 2738784.
19. Genin E, Schumacher M, Roujeau JC, Naldi L, Liss Y, Kazma R, Sekula P, Hovnanian A, Mockenhaupt M. Genome-wide association study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 52.
20. Liu X, Sun J, Yu H, Chen H, Wang J, Zou H, Lu D, Xu J, Zheng SL. Tag SNPs for HLA-B alleles that are associated with drug response and disease risk in the Chinese Han population. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 467-72.
21. He Y, Hoskins JM, Clark S, Campbell NH, Wagner K, Motsinger-Reif AA, McLeod HL. Accuracy of SNPs to predict risk of HLA alleles associated with drug-induced hypersensitivity events across racial groups. *Pharmacogenomics* 2015; 16: 817-24.
22. Nguyen DV, Vida C, Chu HC, Fulton R, Li J, Fernando SL. Validation of a Rapid, Robust, Inexpensive Screening Method for Detecting the HLA-B*58:01 Allele in the Prevention of Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 79-84.
23. Zhang X, Ma H, Hu C, Yu B, Ma W, Wu Z, Luo X, Zou H, Guan M. Detection of HLA-B*58:01 with TaqMan assay and its association with allopurinol-induced sCADR. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 383-90.
24. Taladriz-Sender I, Hernandez-Osio G, Zapata-Cobo P, Salvador-Martin S, Garcia-Gonzalez X, Balas A, Sanjurjo-Saez M, Lopez-Fernandez LA. An Inexpensive and Quick Method for Genotyping of HLA Variants Included in the Spanish Pharmacogenomic Portfolio of National Health System. *Int J Mol Sci* 2024; 25.
25. Mayor NP, Marsh SGE. HLA typing: A review of methodologies and clinical impact on haematopoietic cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2024; 37: 101562.
26. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 4134-9.
27. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, Chucherd P, Konyoung P, Vannaprasaht S, Choonhakarn C, Pisuttimarn P, Sangviroon A, Tassaneeyakul W. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 704-9.
28. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, Hershfield MS, McDonagh EM, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushiroda T, Kamatani N, Goldspiel BR, Phillips EJ, Klein TE, Lee MT, Clinical Pharmacogenetics Implementation C. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 36-7.
29. Li R, Miao L, Qin L, Xiang Y, Zhang X, Peng H, Mailamuguli, Sun Y, Yao H. A meta-analysis of the associations between the Q141K and Q126X ABCG2 gene variants and gout risk. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 9812-23.
30. Ko TM, Tsai CY, Chen SY, Chen KS, Yu KH, Chu CS, Huang CM, Wang CR, Weng CT, Yu CL, Hsieh SC, Tsai JC, Lai WT, Tsai WC, Yin GD, Ou TT, Cheng KH, Yen JH, Liou TL, Lin TH, Chen DY, Hsiao PJ, Weng MY, Chen YM,

GdTSEFF – Recomendaciones HLA-B-Alopurinol

Chen CH, Liu MF, Yen HW, Lee JJ, Kuo MC, Wu CC, Hung SY, Luo SF, Yang YH, Chuang HP, Chou YC, Liao HT, Wang CW, Huang CL, Chang CS, Lee MT, Chen P, Wong CS, Chen CH, Wu JY, Chen YT, Shen CY, Taiwan Allopurinol SC. Use of HLA-B*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ* 2015; 351: h4848.

31. Park HJ, Kim SR, Leem DW, Moon IJ, Koh BS, Park KH, Park JW, Lee JH. Clinical features of and genetic predisposition to drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a single Korean tertiary institution patients-investigating the relation between the HLA -B*4403 allele and lamotrigine. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 35-41.

32. Jung JW, Kim JY, Yoon SS, Cho SH, Park SY, Kang HR. HLA-DR9 and DR14 are associated with the allopurinol-induced hypersensitivity in hematologic malignancy. *Tohoku J Exp Med* 2014; 233: 95-102.

33. Yun J, Mattsson J, Schnyder K, Fontana S, Largiader CR, Pichler WJ, Yerly D. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 1246-55.

34. Goncalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro AR, Brites MM, Nunes R, Martinho A. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *Br J Dermatol* 2013; 169: 660-5.

35. Niihara H, Kaneko S, Ito T, Sugamori T, Takahashi N, Kohno K, Morita E. HLA-B*58:01 strongly associates with allopurinol-induced adverse drug reactions in a Japanese sample population. *J Dermatol Sci* 2013; 71: 150-2.

36. Lee MH, Stocker SL, Williams KM, Day RO. HLA-B*5801 should be used to screen for risk of Stevens-Johnson syndrome in family members of Han Chinese patients commencing allopurinol therapy. *J Rheumatol* 2013; 40: 96-7.

37. Lavu A, Thiriveedi S, Thomas L, Khera K, Saravu K, Rao M. Clinical Utility of HLA-B*58:01 Genotyping to Prevent Allopurinol-Induced SJS/TEN. *Hosp Pharm* 2021; 56: 660-63.

38. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2020; 9: 426-39.

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/>

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

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

11. Datos suplementarios

Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplotipos-y-fenotipos_v2.pdf

Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas_v5.pdf