

Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *CYP2C9* y *HLA-B* y la prescripción de fenitoína

Fecha y versión del documento:

V1. - 10 de febrero de 2026

V1.3. - 10 de abril de 2026

**Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica:
 Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen CYP2C9 y HLA-B y la prescripción de
 fenitoína**

Alberto M. Borobia¹, Ana Peiró², Luis Ramudo³, María Apellaniz⁴, Pau Riera⁵, Javier Muriel⁶, Xando Díaz Villamarín⁷, Francisco Abad-Santos⁸, Juliana Salazar⁹, en representación del SEFF GWG* (ver lista completa en el apéndice)

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario la Paz. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ, Madrid, España; alberto.borobia@salud.madrid.org

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández (UMH) peiro_ana@gva.es ORCID 0000-0002-2385-3749

³Grupo de Investigación de Farmacia Hospitalaria. Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC). Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), Universidad A Coruña (UDC), A Coruña, España

⁴Unidad de Medicina Genómica, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Navarrabiomed, Pamplona, España

⁵Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona, España

⁶Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

⁷Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. Instituto Biosanitario de Granada (Ibs.Granada), Granada, España

⁸Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, IIS-Princesa, Madrid; francisco.abad@salud.madrid.org

⁹Grupo de Oncología Médica Traslacional, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona; jsalazar@santpau.cat

*Correspondencia: secretariatecnica@seff.es

1. Introducción

La fenitoína es un fármaco perteneciente al grupo de antiepilépticos derivados de hidantoína (código ATC: N03AB02). Está indicado en el tratamiento de la epilepsia, para convulsiones tónico-clónicas generalizadas (convulsión de gran mal), crisis parciales complejas, y para el tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía¹⁻³.

En España, la fenitoína se comercializa para su administración por vía oral como comprimidos y cápsulas, y por vía intravenosa para uso hospitalario como solución inyectable (50 mg/mL).

Su lugar de acción principal es la corteza motora cerebral donde inhibe la propagación de la actividad convulsivante. Al modular la difusión de sodio desde las neuronas, la fenitoína tiende a estabilizar el umbral de hiperexcitabilidad causado por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio de membrana. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación post-tetánica en la sinapsis, lo cual impide la propagación del foco epileptógeno cortical a las zonas cerebrales adyacentes. La fenitoína disminuye la máxima actividad cerebral responsable de la fase tónica de las convulsiones tónico-clónicas.

Cuando se administra por vía oral la absorción de la fenitoína es limitada y variable, aunque su distribución es rápida y uniforme entre tejidos. Se transforma en el hígado mediante metabolismo oxidativo. La principal ruta metabólica se realiza a través del citocromo CYP2C9 (90% del aclaramiento intrínseco total) con una menor implicación de CYP2C19 (10% del aclaramiento neto intrínseco total), aunque la contribución relativa del CYP2C19 en el metabolismo de la fenitoína puede incrementarse con concentraciones más altas de este fármaco¹⁻³.

Las fichas técnicas aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁻³ para los medicamentos con fenitoína, indican que pacientes metabolizadores intermedios (MIs) o lentos (MLs) de CYP2C9 (portadores de las variantes CYP2C9*2 o CYP2C9*3) pueden tener riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad posterior. Además, recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y las concentraciones plasmáticas de fenitoína en pacientes que se sabe que son portadores de los alelos CYP2C9*2 o *3, asociados a una función disminuida de CYP2C9.

También la ficha técnica de la fenitoína¹⁻³ indica que existe evidencia de que el alelo HLA-B*15:02, en el gen HLA-B, puede ser un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SJS/TEN) en individuos que toman fenitoína. Y recomienda considerar evitar el uso de la fenitoína en pacientes portadores de uno o dos alelos HLA-B*15:02 cuando haya otras alternativas terapéuticas disponibles. El uso de fenitoína solo estaría justificado si los beneficios que se esperan superan a los riesgos potenciales.

2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas sobre fenitoína (*phenytoin*) han sido incorporadas, en distintos grados, por agencias reguladoras y guías internacionales. La evidencia clínica más sólida se centra en HLA-B (especialmente HLA-B*15:02, por el riesgo de SJS/TEN) y en CYP2C9 (por su impacto en el metabolismo y la exposición al fármaco).

La *Food and Drug Administration* (FDA) incluye en la ficha técnica de DILANTIN advertencias farmacogenéticas sobre HLA-B*15:02 y sobre variantes de CYP2C9 (p. ej. CYP2C9*3); el texto señala que HLA-B*15:02 se asocia con un mayor riesgo de SJS/TEN en pacientes de ascendencia asiática y recomienda considerar evitar fenitoína como alternativa a carbamazepina en portadores, y advierte que alelos de función disminuida de CYP2C9 se han relacionado con aclaramiento reducido y mayor riesgo de toxicidad (anotación clasificada como accionable)⁴.

El monográfico canadiense (*Health Care System of Canada, HCSC*) reconoce que, en poblaciones con riesgo genético (p. ej. ancestros del Sudeste Asiático / *Han Chinese*), *HLA-B*15:02* puede aumentar el riesgo de SJS/TEN y recomienda considerar la genotipificación como herramienta de cribado, esto se adopta en la práctica como un test recomendado en pacientes de riesgo, para informar la elección terapéutica y la necesidad de alternativas ⁵.

Swissmedic incluye en su ficha la asociación entre *HLA-B*15:02* y SJS/TEN con fenitoína en poblaciones asiáticas y aconseja valorar la genotipificación en pacientes con ascendencia de riesgo; esta advertencia se interpreta en la práctica como información accionable para la prescripción ⁶.

Las fichas técnicas nacionales (CIMA/AEMPS) de las presentaciones comerciales de fenitoína (100 mg comprimidos, 100 mg cápsulas duras y 50 mg/ml solución inyectable) advierten sobre reacciones cutáneas graves y recomiendan vigilancia. *HLA-B*15:02* se asocia fuertemente con riesgo de SJS/TEN en individuos de ascendencia china y tailandesa; si *HLA-B*15:02* es positivo, debe evitarse fenitoína cuando existan alternativas. La prevalencia de *HLA-B*15:02* es muy baja en poblaciones caucásicas y japonesas. Fenitoína se metaboliza por CYP2C9 y la presencia de los alelos CYP2C9*2 o *3 reducen el aclaramiento, elevan concentraciones y aumentan el riesgo de toxicidad, por lo que conviene monitorizar niveles y efectos clínicos ^{1,3}.

Las guías CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) disponen de una guía específica (actualización 2020/2021) para CYP2C9 y HLA-B en el manejo de fenitoína/fosfenitoína. La guía indica para los individuos positivos para *HLA-B*15:02*, la preferencia de un anticonvulsivante distinto a la fenitoína (si existen alternativas con eficacia similar), ya que la presencia del alelo aumentaría el riesgo de SJS/TEN. En caso de que la fenitoína fuera estrictamente necesaria, extremar la precaución. En relación al CYP2C9, recomienda ajustar la dosis inicial/mantenimiento en MIs y MLs (según la actividad global o *activity score*), y realizar monitorización de concentraciones plasmáticas y clínica ⁷.

La DPWG (*Dutch Pharmacogenetics Working Group/KNMP*) formula recomendaciones farmacoterapéuticas accionables sobre CYP2C9 y HLA-B para antiepilépticos (incluida fenitoína), y considera la genotipificación antes de tratamiento de mantenimiento como una medida relevante para la seguridad ⁸.

La plataforma ClinPGx clasifica la asociación HLA-B/fenitoína y CYP2C9/fenitoína con nivel 1A (evidencia alta; guías clínicas o fichas técnicas regulatorias que apoyan decisiones clínicas), lo que respalda su implementación clínica ⁹.

La pareja fenitoína – *HLA-B*, está incluida en la Cartera Común de Servicios Genéticos del Sistema Nacional de Salud publicada en junio del 2023 ¹⁰. Además, está dentro del listado de biomarcadores farmacogenómicos de la AEMPS ¹¹.

El Grupo de Regulación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF; GdT_R), tras evaluar la información disponible sobre fenitoína, decide asignar una recomendación de nivel prioritario al quedar establecida la evidencia en relación fármaco-gen.

3. Fármaco incluido en la guía

- Fenitoína

4. Genes implicados

Variantes genéticas en los genes CYP2C9 y HLA-B se han asociado al desarrollo de toxicidades en el tratamiento con fenitoína.

CYP2C9: Citocromo P450 familia 2, subfamilia C, miembro 9

- HGNC: 2623
- NCBI Entrez Gene: 1559
- Ensembl: ENSG00000138109
- OMIM®: 601130
- UniProtKB/Swiss-Prot: P11712

CYP2C9, isoforma de la enzima del citocromo P450 (CYP450) metabolizador de fármacos de fase I, desempeña un papel importante en la oxidación de compuestos xenobióticos y endógenos (incluyendo fenitoína, tolbutamida, ibuprofeno y S-warfarina) ¹². El CYP2C9 es una de las cuatro isoformas principales de la subfamilia CYP2C. Otros miembros de esta subfamilia son CYP2C8, CYP2C18 y CYP2C19. La proteína CYP2C9 está compuesta por 490 aminoácidos, con un tamaño de aproximadamente 55 kDa ¹³. El citocromo CYP2C9 humano se expresa principalmente en hígado ¹⁴. El gen *CYP2C9* es polimórfico y, hasta el momento, han sido descritas 85 variantes alélicas diferentes (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C9>). Este gen está situado en el cromosoma 10, en la región 10q.24 (GenBank: AH007329) ¹⁵. Su cDNA posee 9 exones y 6 sitios de reconocimiento de sustrato (SRSs) ¹⁶. El control de la expresión de *CYP2C9* ocurre principalmente a nivel de la transcripción. La región promotora del gen *CYP2C9* contiene una secuencia de 15 pb que presenta una alta homología con una secuencia consenso de inducción por barbitúricos descrita en los genes *CYP102*, *CYP2B1* y *CYP2B2* ^{13,17}. Se ha sugerido la posible implicación de los receptores PXR y/o CAR en la regulación de la expresión de *CYP2C9* ¹⁸.

Se han identificado numerosas variaciones de un único nucleótido (SNP, del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) en *CYP2C9*, la mayoría de ellas localizadas en los exones 3, 5 y 7, que podrían dar lugar a una alteración en la función de la proteína ¹⁹⁻²³. Dichas variantes han sido relacionadas con toxicidad asociada al uso de fármacos metabolizados por esta enzima ^{21,24,25}. La mayoría de variantes con un impacto funcional definen un alelo, indicados con la nomenclatura de asterisco (*), donde el alelo *1 es el alelo *wild-type* o referencia.

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* ^{26,27}. 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>) ^{28,29}. Algunos de ellos se han asociado a la respuesta a fármacos, como el alelo *HLA-B*15:02* relacionado con la aparición de reacciones adversas cutáneas durante el tratamiento con fenitoína ^{7,30-32}.

5. Genotipificado de CYP2C9 y HLA-B

5.1. Definición de alelos y variantes a testar en el gen CYP2C9

Las **Tablas Suplementarias 1 y 2** muestran los alelos y las variantes que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF recomienda evaluar para determinar el fenotipo metabólico de CYP2C9, su efecto en la capacidad metabólica de la enzima, posición en el genoma, las alteraciones asociadas en cDNA y proteína, así como las frecuencias alélicas en distintas poblaciones, incluida la población española. Por otra parte, es importante resaltar que la ausencia de estas variantes no garantiza una capacidad metabólica normal de esta enzima. Aunque las variantes descritas en este documento son hasta la fecha las más relevantes para explicar el déficit de esta enzima, también podría haber otras variantes de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada, y otros factores genéticos y ambientales que modifiquen la capacidad metabólica (p.ej. politerapia con otros sustratos o inhibidores del CYP2C9).

El criterio empleado para determinar qué alelos de CYP2C9 se recomienda genotipificar se basa en: i) el impacto funcional de los mismos y ii) su prevalencia en la población. Se establecen los siguientes tipos de alelos para el gen CYP2C9 en función de la actividad enzimática inferida a partir de los alelos (Actividad del Alelo, AA): alelos de pérdida completa de función (AA=0,0); alelos de función reducida (AA=0,5) y alelos de función normal (AA=1,0).

El GdT_MIA de la SEFF considera **imprescindible** que para la estimación de los distintos fenotipos metabólicos de CYP2C9 se determinen al menos los siguientes alelos del gen:

- ◆ **CYP2C9*2** – función reducida; AA= 0,5 (rs1799853).
- ◆ **CYP2C9*3** – pérdida completa de función; AA= 0,0 (rs1057910).

Adicionalmente, en base a los datos de la literatura que describen el impacto funcional y frecuencia poblacional de los alelos, bases de datos genéticas y las propuestas de CPIC, PharmVar y ClinPGx, el GdT_MIA considera **recomendable** que se determinen los siguientes alelos del gen CYP2C9: *6, *13 (de pérdida completa de función) y *5, *8, *11, *14 (de función reducida). Estos alelos, aun siendo de baja frecuencia en la población, también podrían contribuir a explicar la variabilidad en la capacidad metabólica de esta enzima.

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en CYP2C9 arriba descritas, éstas incluyen métodos basados en genotipificado (por ejemplo, paneles o arrays de SNPs) y métodos basados en secuenciación (por ejemplo, Sanger o secuenciación masiva). Para variantes trialélicas (por ejemplo, rs7900194: CYP2C9 g.9152G>A y g.9152G>T), hay que tener en cuenta si el tipo de ensayo utilizado para su determinación permite identificar todos los posibles alelos o sólo dos de las alternativas de acuerdo al diseño de las sondas empleadas.

5.2. Definición de alelos y variantes a testar en el gen HLA-B

El GdT_MIA de la SEFF considera que, para la estimación de los distintos fenotipos de HLA-B en relación con fenitoína, es **imprescindible determinar HLA-B*15:02**.

Es importante comentar que, con respecto a la frecuencia poblacional, el alelo HLA-B*15:02 es muy frecuente en poblaciones asiáticas, con frecuencias desde 1.5% en Corea del Sur a 22% en Filipinas³², 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%³³.

Dada la baja prevalencia de HLA-B*15:02 en población caucásica europea, se recomienda realizar este genotipo en la siguiente población:

- Población asiática.
- Pacientes con antecedentes de toxicodermias severas.
- Pacientes con familiares que han presentado toxicodermias severas.
- Población de etnia gitana.

Existen otros alelos en *HLAs* como *HLA-B:13:01*, que han sido asociados con toxicidades cutáneas inducidas por fenitoína en varios estudios^{32,34-36}. Así como con eosinofilia y síntomas sistémicos denominado “síndrome de DRESS”^{30,37}. En población española, se han descrito *HLA-A*02:01/Cw15:02* como alelos de riesgo de SJS/TEN en pacientes tratados con fenitoína³⁸. Sin embargo, estas asociaciones se basan en un número reducido de estudios con una evidencia limitada, para poder ser integradas en la práctica clínica. No obstante, estas evidencias refuerzan la importancia de un monitoreo continuo de las reacciones adversas cutáneas graves durante el tratamiento con fenitoína y de evitar una falsa sensación de seguridad ante un resultado negativo de *HLA-B*15:02*.

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,³⁹. El GdT_MIA de la SEFF recomienda el genotipificado directo de *HLA-B*15:02*. 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*15:02* sino un marcador subrogado, lo que implica cierto grado de incertidumbre.

Para más información sobre el proceso de definición de alelos e inferencia fenotípica, puede consultar el [Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos](#).

Puede consultar el documento de [Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas](#) donde se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas.

6. Fenotipos inferidos a partir del genotipo de CYP2C9 y HLA-B

Para *CYP2C9*, se establecen tres fenotipos metabólicos inferidos de la genotipificación: **metabolizador normal (MN)**, **metabolizador intermedio (MI)** y **metabolizador lento (ML)**. Estos grupos se establecen a partir de la actividad global (Actividad Global, AG) del individuo, que se calcula sumando las AA de ambos alelos *CYP2C9* ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Definición del fenotipo metabólico inferido a partir del genotipo de *CYP2C9*.

Fenotipo metabólico de CYP2C9	Actividad global (AG)	Genotipo del gen CYP2C9
Metabolizador normal (MN)	2,0	- Individuo con 2 alelos de función normal
Metabolizador intermedio (MI)	1,5	- Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de función reducida
	1,0	- Individuo con 1 alelo de función normal y 1 de pérdida completa de función - Individuo con 2 alelos de función reducida
Metabolizador lento (ML)	0,5	- Individuo con 1 alelo de pérdida completa de función y 1 de función reducida
	0,0	- Individuo con 2 alelos de pérdida completa de función

Para **HLA-B**, se establecen dos fenotipos inferidos de la genotipificación del gen *HLA-B* (**Tabla 2**).

Tabla 2. Definición de los fenotipos de HLA-B a partir del genotipo.

Fenotipo farmacogenético	Genotipo de <i>HLA-B</i>
No portador	Individuo no portador de <i>HLA-B*15:02</i>
Portador	Individuo portador de uno o más alelos <i>HLA-B*15:02</i>

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de *CYP2C9* y genotipo de *HLA-B*

Las recomendaciones clínicas de ajuste de dosis y selección de tratamiento están basadas en el genotipo de dos biomarcadores: *CYP2C9* y *HLA-B*. De este modo, en primer lugar, se debe realizar la selección del tratamiento en base al genotipo de *HLA-B* y, posteriormente, en aquellos pacientes a los que se haya decidido tratar, realizar el ajuste de dosis en base al genotipo del *CYP2C9*.

Se considera que el tratamiento con fenitoína está contraindicado en pacientes portadores del alelo *HLA-B*15:02*. En aquellos pacientes que no presenten este haplotipo, el tratamiento con fenitoína es posible.

Las recomendaciones de ajuste de dosis basadas únicamente en el genotipo de *CYP2C9* se realizan en función de la variabilidad observada en las concentraciones plasmáticas de fármaco que pueden afectar a su efectividad. En este contexto, aquellos pacientes pertenecientes a los grupos: a) MIs de *CYP2C9* o b) MLs de *CYP2C9*, presentarán concentraciones plasmáticas más elevadas de fármaco y, por tanto, un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas al medicamento (RAM), por lo que se recomienda una reducción de la dosis estándar (del 25% en MIs de *CYP2C9* y del 50% en MLs de *CYP2C9*). En MNs se recomienda en inicio con dosis estándar.

Posteriormente es necesario un seguimiento y monitorización de los pacientes en las primeras semanas de tratamiento ya que puede haber un porcentaje de pacientes de bajo riesgo que desarrollen RAM, bien por la presencia de alelos menos frecuentes no identificados o por otras causas. En cualquier caso, se recomienda la monitorización de los niveles séricos de fenitoína, una vez alcanzado el equilibrio estacionario. Se debe tener en cuenta para los ajustes de dosis posteriores la cinética no lineal de este fármaco.

Con base en los diferentes fenotipos metabólicos para *CYP2C9* y los diferentes genotipos de *HLA-B*, se establecen unas directrices de dosificación orientadas a fenitoína (**Tabla 3**).

Tabla 3. Recomendación de dosificación de fenitoína en base al fenotipo metabólico de CYP2C9, inferido del genotipo y al genotipo de HLA-B.

Fenotipo HLA-B	Fenotipo CYP2C9	Genotipo CYP2C9 (ejemplo)	Recomendación terapéutica
HLA-B*15:02 positivo	Cualquiera	*1/*1, *1/*2, *2/*3	Si el paciente no está a tratamiento con fenitoína, no se recomienda su prescripción. Evitar carbamazepina y oxcarbazepina. Recomendación opcional: Si el paciente ha recibido tratamiento previo con fenitoína durante más de tres meses sin evidencia de reacciones adversas cutáneas, considerar su prescripción con precaución. El periodo de latencia de las SJS/TEN inducidas por fármacos es corto con una dosificación continua y adherencia al tratamiento (4-28 días), y los casos suelen aparecer a los tres meses de la dosificación. Así mismo, deben prescribirse con cautela otros antiepilépticos de estructura aromática tales como eslicarbazepina, lamotrigina o fenobarbital. Sin embargo, la evidencia sobre la asociación entre SJS/TEN y el alelo HLA-B*15:02 es más limitada. La tolerancia previa a fenitoína no es indicativa de tolerancia a otros antiepilépticos aromáticos.
HLA-B*15:02 negativo	Metabolizador normal	*1/*1	Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis estándar. Las dosis de mantenimiento deben ajustarse en base a los niveles plasmáticos, la respuesta y los efectos adversos. ¹
HLA-B*15:02 negativo	Metabolizador intermedio	*1/*2, *2/*2, *1/*3	Se recomienda usar dosis iniciales o dosis de carga convencionales. Para las dosis de mantenimiento, se recomienda reducir aproximadamente un 25% menos de la dosis de mantenimiento habitual. Las dosis posteriores deben ajustarse en base a los niveles plasmáticos del fármaco, la respuesta y los efectos adversos. ¹
HLA-B*15:02 negativo	Metabolizador lento	*2/*3, *3/*3	Se recomienda usar dosis iniciales o dosis de carga convencionales. Para las dosis de mantenimiento, se recomienda reducir aproximadamente un 50% menos de la dosis de mantenimiento habitual. Las dosis posteriores deben ajustarse en base a los niveles plasmáticos del fármaco, la respuesta y los efectos adversos. ¹

¹Un resultado HLA-B*15:02 negativo no elimina el riesgo de SJS/TEN inducido por fenitoína, y se debe realizar igualmente un seguimiento estrecho conforme a la práctica habitual.

Justificación de las diferencias en las recomendaciones de las guías CPIC y DPWG

Nuestra guía clínica se diferencia de las recomendaciones del CPIC y el DPWG en la metodología empleada para traducir el genotipo *CYP2C9* en ajustes de dosis aplicables. Estas diferencias responden a una estrategia que prioriza la seguridad y aplicabilidad clínica en el contexto local, simplificando la implementación sin comprometer la efectividad del tratamiento.

El CPIC emplea un sistema de *Activity Score* (Actividad Global), que cuantifica la funcionalidad de las variantes de *CYP2C9* y su impacto en la capacidad metabólica⁷. Por su parte, el DPWG basa sus recomendaciones en ajustes porcentuales derivados de estudios sobre el área bajo la curva (AUC) y concentraciones plasmáticas, utilizando datos agregados de múltiples investigaciones⁸. En contraste, nuestra guía adopta un enfoque inicial pragmático y simplificado que busca minimizar el riesgo de toxicidad sin requerir ajustes más detallados de inmediato, dado que estos se realizarán posteriormente mediante la monitorización de niveles plasmáticos.

8. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de *CYP2C9* y *HLA-B*

La integración de la genotipificación de los genes *CYP2C9* y *HLA-B* en la práctica clínica para el tratamiento con fenitoína ofrece múltiples beneficios, orientados a optimizar la seguridad y eficacia del tratamiento antiepiléptico. Estas pruebas genéticas permiten identificar a individuos con variantes genéticas que los predisponen a eventos adversos, posibilitando una personalización del tratamiento farmacológico, especialmente en poblaciones con mayor riesgo genético^{7,8}.

El gen *CYP2C9* codifica una enzima clave en el metabolismo de la fenitoína. Los pacientes con variantes en este gen que resulten en fenotipos MIs y MLs, presentan una actividad enzimática reducida, lo que resulta en una mayor concentración plasmática de fenitoína y, por ende, en un mayor riesgo de toxicidad general. La identificación previa de estas variantes genéticas en los pacientes permite:

1. Ajuste de dosis: La genotipificación de *CYP2C9* permite ajustar la dosis inicial de mantenimiento de fenitoína en pacientes MIs y MLs, reduciendo así el riesgo de efectos adversos, principalmente relacionados con la toxicidad neurológica. En estos pacientes, se recomienda una reducción significativa de la dosis o la selección de fármacos alternativos^{7,8}.
2. Reducción de toxicidad general: Diversos estudios han demostrado que los alelos *2 y *3 de *CYP2C9* incrementan el riesgo de toxicidad general de la fenitoína, incluyendo efectos neurológicos como ataxia, nistagmo y diplopía^{40,41}.

El alelo *HLA-B*15:02* está fuertemente asociado con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas severas inducidas por fenitoína, como el síndrome de SJS/TEN, especialmente en poblaciones de ascendencia asiática, donde este alelo tiene una mayor prevalencia⁴². Los beneficios de la genotipificación de *HLA-B*15:02* incluyen:

1. Prevención de SJS/TEN: La identificación de portadores de *HLA-B*15:02* permite evitar el uso de fenitoína en estos pacientes, reduciendo significativamente el riesgo de reacciones cutáneas graves, que pueden ser fatales^{7,8}.
2. Selección de tratamientos alternativos: En pacientes portadores de *HLA-B*15:02*, se recomienda evitar el uso de fenitoína, optando por alternativas con una eficacia comparable y menor riesgo de eventos adversos cutáneos, como levetiracetam o ácido valproico^{7,8}.

Si bien la genotipificación proporciona información valiosa, también presenta ciertos desafíos. Uno de los riesgos potenciales es el error en el genotipificado, especialmente debido a que algunas pruebas comerciales no detectan todas las variantes conocidas o *de novo*, lo que puede generar incertidumbre en la

predicción fenotípica. Además, la exclusión de *HLA-B*15:02* no elimina por completo el riesgo de SJS/TEN, ya que otras variantes genéticas podrían estar involucradas⁴³. La genotipificación es más efectiva cuando se realiza antes de iniciar la terapia de mantenimiento con fenitoína. Obtener esta información después de meses de tratamiento es menos útil, ya que las dosis probablemente ya habrán sido ajustadas a través de la monitorización farmacológica terapéutica. Diversos estudios y metaanálisis han demostrado la relevancia clínica del genotipificado de *CYP2C9* y *HLA-B* para minimizar efectos adversos^{42,44}. En poblaciones asiáticas, el beneficio de la genotipificación de *HLA-B*15:02* es particularmente significativo, dado que la prevalencia de este alelo es considerable. Sin embargo, los análisis de coste-efectividad para individualizar el tratamiento con fenitoína según el genotipo muestran resultados variables, sugiriendo que la relación coste-beneficio depende de la prevalencia de estas variantes en cada población.

9. Conclusiones

La fenitoína es un fármaco antiepiléptico indicado en el tratamiento de la epilepsia, para convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales complejas, y para el tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía. El metabolismo de este fármaco se realiza principalmente a través del citocromo CYP2C9 (90% del aclaramiento intrínseco total).

Variantes genéticas en *CYP2C9* se han asociado al desarrollo de toxicidades en el tratamiento con fenitoína. Por otro lado, el alelo *HLA-B*15:02*, también se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome de SJS/TEN en individuos que toman este compuesto.

En pacientes portadores del alelo *HLA-B*15:02*, independientemente del fenotipo de *CYP2C9*, se recomienda no prescribir fenitoína cuando el paciente aún no está en tratamiento, y considerar su prescripción con precaución, si el paciente ha recibido tratamiento previo con fenitoína durante más de tres meses sin evidencia de reacciones adversas cutáneas.

En el caso de pacientes no portadores del alelo *HLA-B*15:02* e identificados como metabolizadores normales para *CYP2C9*, se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis habituales. Para pacientes metabolizadores intermedios o lentos para *CYP2C9*, se recomienda utilizar las dosis iniciales o de carga habituales y reducir aproximadamente un 25% o 50% las dosis de mantenimiento respectivamente. En cualquier caso, las dosis posteriores deben ajustarse en base a los niveles plasmáticos del fármaco, la respuesta y los efectos adversos.

10. Referencias

1. CIMA . FICHA TECNICA SINERGINA 100 MG COMPRIMIDOS. Accessed September 18, 2025. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/5970/FT_5970.html.
2. CIMA . FICHA TECNICA EPANUTIN 100 mg CAPSULAS DURAS. Accessed February 4, 2025. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/45695/FT_45695.html.
3. CIMA . FICHA TECNICA FENITOINA ALTAN 50 MG/ ML SOLUCION INYECTABLE. Accessed September 18, 2025. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65372/FT_65372.html.
4. Agencia de Alimentos y Fármacos Estadounidense (FDA) -Approved Drugs. Accessed September 18, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/084349s087lbl.pdf.
5. Agencia Canadiense del Medicamento (HCSC). Drugs@HCSC: Drug Product DILANTIN (phenytoin), BGP Pharma ULC. Accessed September 18, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071169.PDF.
6. Agencia Suiza del Medicamento (swissmedic). Accessed September 18, 2025. https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=25930&highlight=HLA-B*.

7. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(2):302-309. doi:10.1002/cpt.2008
8. Manson LEN, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2C9, HLA-A and HLA-B with anti-epileptic drugs. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(8):903-911. doi:10.1038/s41431-024-01572-4
9. ClinPGx. Drug: PA450947 (Phenytoin). ClinPGx. Accessed September 18, 2025. <https://www.clinpgx.org/drug/PA450947>.
10. Cartera Común de Servicios Genéticos del Sistema Nacional de Salud. <https://cgen.sanidad.gob.es/#/busqueda-avanzada>.
11. 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/>.
12. Van Booven D, Marsh S, McLeod H, et al. Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(4):277-281. doi:10.1097/FPC.0b013e3283349e84
13. Goldstein JA, De Morais SMF. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics.* 1994;4(6):285-299. doi:10.1097/00008571-199412000-00001
14. Wang SL, Huang JD, Lai MD, Tsai JJ. Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese. *Pharmacogenetics.* 1995;5(1):37-42. doi:10.1097/00008571-199502000-00004
15. Gray IC, Nobile C, Muresu R, Ford S, Spurr NK. A 2.4-megabase physical map spanning the CYP2C gene cluster on chromosome 10q24. *Genomics.* 1995;28(2):328-332. doi:10.1006/geno.1995.1149
16. Gotoh O. Substrate recognition sites in cytochrome P450 family 2 (CYP2) proteins inferred from comparative analyses of amino acid and coding nucleotide sequences. *Journal of Biological Chemistry.* 1992;267(1):83-90. doi:10.1016/s0021-9258(18)48462-1
17. Shintani M, Ieiri I, Inoue K, et al. Genetic polymorphisms and functional characterization of the 5'-flanking region of the human CYP2C9 gene: in vitro and in vivo studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(2):175-182. doi:10.1067/mcp.2001.117367
18. Gerbal-Chaloin S, Daujat M, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Vilarem MJ, Maurel P. Transcriptional Regulation of CYP2C9 Gene. *Journal of Biological Chemistry.* 2002;277(1):209-217. doi:10.1074/jbc.m107228200
19. Gardin A, Ufer M, Legangneux E, et al. Effect of Fluconazole Coadministration and CYP2C9 Genetic Polymorphism on Siponimod Pharmacokinetics in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(3):349-361. doi:10.1007/s40262-018-0700-3
20. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, et al. Recommendations for Clinical CYP2C9 Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *Journal of Molecular Diagnostics.* 2019;21(5):746-755. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.04.003
21. Thakkar AN, Bendkhale SR, Taur SR, Gogtay NJ, Thatte UM. Association of CYP2C9 polymorphisms with phenytoin toxicity in Indian patients. *Neurol India.* 2012;60(6):577-580. doi:10.4103/0028-3886.105189
22. Van der Weide J, Steijns LSW, Van Weelden MJM, De Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics.* 2001;11(4):287-291. doi:10.1097/00008571-200106000-00002
23. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens.* 2002;20(10):2089-2093. doi:10.1097/00004872-200210000-00030

24. Kesavan R, Narayan SK, Adithan C. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(7):689-696. doi:10.1007/s00228-010-0817-2
25. Higashi MK, Veenstra DL, Midori Kondo L, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA.* 2002;287(13):1690-1698. doi:10.1001/jama.287.13.1690
26. Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. *J Immunol Res.* 2022;2022. doi:10.1155/2022/9710376
27. 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;14(11). doi:10.3390/ph14111077
28. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens.* 2010;75(4):291-455. doi:10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x
29. Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D948-D955. doi:10.1093/nar/gkz950
30. Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, et al. 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;26(5):225-234. doi:10.1097/FPC.0000000000000211
31. Man CBL, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48(5):1015-1018. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x
32. Su SC, Chen CB, Chang WC, et al. HLA Alleles and CYP2C9*3 as Predictors of Phenytoin Hypersensitivity in East Asians. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(2):476-485. doi:10.1002/cpt.1190
33. Bellón T, Ramírez E, Borobia AM, et al. The HLA-B*15:02 allele in a Spanish Romani patient with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenomics.* 2016;17(6):541-545. doi:10.2217/pgs.16.10
34. Yampayon K, Sukasem C, Limwongse C, et al. Influence of genetic and non-genetic factors on phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(7):855-865. doi:10.1007/s00228-017-2250-2
35. Chang CC, Ng CC, Too CL, et al. 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;17(2):170-173. doi:10.1038/tpj.2016.10
36. Shi YW, Min FL, Zhou D, et al. HLA-A*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology.* 2017;88(23):2183-2191. doi:10.1212/WNL.0000000000004008
37. Ihtisham K, Ramanujam B, Srivastava S, et al. Association of cutaneous adverse drug reactions due to antiepileptic drugs with HLA alleles in a North Indian population. *Seizure.* 2019;66:99-103. doi:10.1016/j.seizure.2019.02.011
38. Ramírez E, Bellón T, Tong HY, et al. 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;115:168-178. doi:10.1016/j.phrs.2016.11.027
39. 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;10. doi:10.3389/fphar.2019.00149
40. Silvado CE, Terra VC, Twardowschy CA. CYP2C9 polymorphisms in epilepsy: influence on phenytoin treatment. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:51-58. doi:10.2147/PGPM.S108113

41. Chang WC, Hung SI, Carleton BC, Chung WH. An update on CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(8):723-734. doi:10.1080/17425255.2020.1780209
42. Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA*. 2014;312(5):525-535. doi:10.1001/jama.2014.7859
43. Yang SC, Chen CB, Lin MY, et al. Genetics of Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.652091
44. Milosavljević F, Manojlović M, Matković L, et al. Pharmacogenetic Variants and Plasma Concentrations of Antiseizure Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2425593. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.25593

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

PharmVar: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C9>

CPIC: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-phenytoin-and-cyp2c9-and-hla-b/>

ClinPGx: <https://www.clinpgx.org/>

ClinPGx - fenitoína: <https://www.clinpgx.org/drug/PA450947/overview>

Cartera Común de Servicios Genéticos del Sistema Nacional de Salud: <https://cgen.sanidad.gob.es/#/busqueda-avanzada>

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/>

11. Datos suplementarios

Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2C9.

https://seff.es/download/72/fenitoina/3977/tabla-suplementaria-1_cyp2c9-alelos_2026.xlsx

Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2C9.

https://seff.es/download/72/fenitoina/3978/tabla-suplementaria-2_cyp2c9-variantes_2026.xlsx

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



12. Apéndice

Listado de autores de la **SEFF Guidelines Working Group (SEFF GWG)** en orden alfabético por apellido:

https://seff.es/download/73/miembros-seff-gwg/4085/apendice-seff-gwg_fase-ii_2026-05-11.pdf