



84 - ¿INFLUYE EL GENOTIPO HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA FRENTE A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF?

Pilar Navajas Hernández, Ana Caridad González Parra, Samer Alejandro Mouhtar El Halabi, Luisa Castro Laria, Belén Maldonado Pérez y Federico Argüelles Arias

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Resumen

Introducción: Los fármacos anti-TNF actúan bloqueando el TNF-alfa, una citocina que media en la cascada inflamatoria que acontece en la enfermedad inflamatoria intestinal. Infliximab (IFX) y adalimumab (ADA) fueron los primeros biológicos en aparecer empleados tanto en la inducción de la remisión como mantenimiento de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Numerosos estudios hablan a favor de un aumento del riesgo de desarrollo de inmunogenicidad frente a estos fármacos y peor respuesta en aquellos pacientes portadores del genotipo HLA-DQA1*05. El objetivo de nuestro estudio fue estudiar la asociación entre la presencia del alelo con la inmunogenicidad y respuesta de ambos fármacos.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes tratados con IFX y ADA desde su implementación hasta marzo del 2022. Se analizaron características demográficas, variables asociadas a la enfermedad, tratamientos previos recibidos, la respuesta según puntuación Harvey-Bradshaw y Mayo a los 6, 12 y 24 meses, así como la presencia o no del genotipo HLA-DQA1*05.

Resultados: Se estudiaron 109 pacientes tratados con IFX y 91 con ADA. Se analizaron las diferencias entre los portadores y no portadores de HLA-DQA1*05. Un 35% portaban el alelo. Ambos grupos eran homogéneos en sus características demográficas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el fenotipo, manifestaciones extraintestinales, enfermedad perianal y tratamientos previos o concomitantes (anti-TNF, inmunosupresor, corticoideo). El 35,7% de los pacientes HLA+ desarrollaron anticuerpos anti-TNF, frente al 12,3% de pacientes con anticuerpos HLA- ($p = 0,001$), siendo en su mayoría anticuerpos anti-IFX (65,4%) (tabla). De los 109 tratados con IFX, se retiró el fármaco en un 76,9% de los portadores (36 ± 14 meses); de los 91 pacientes con ADA, se retiró en un 66,7% (26 ± 12 meses), ambos resultados significativos ($p = 0,05$). Portar este HLA se asoció también con niveles infraterapéuticos del fármaco en sangre a los 6 meses en ambos grupos ($p = 0,05$) y con una peor respuesta al tratamiento con IFX a los 6 meses en EC (Harvey-Bradshaw = $6,0 \pm 2,2$; $p = 0,024$) y a los 2 años en CU (Mayo score = $4,8 \pm 2,5$; $p = 0,016$). Hallazgos similares ocurrieron en ADA: siendo también estadísticamente significativo a los 6 meses (Harvey-Bradshaw = $8,0 \pm 3,1$; $p = 0,013$) y al año (Harvey-Bradshaw = $5,4 \pm 2,5$; $p = 0,005$) de seguimiento, en los pacientes portadores.

	IFX					ADA				
	HLA									
	SI N=39 (35.8%)		NO N=70 (64.2%)			SI N=31 (34.1%)		NO N=60 (65.9%)		
	N	%	N	%	p	N	%	N	%	p
Intensificación del fármaco	25	64.1	39	55.7	0.259	17	54.8	21	35.0	0.056
Tipo de intensificación										
Dosis	9	40.9	18	45.0	0.484	3	17.6	4	19.0	0.624
Intervalo de tiempo	13	59.1	22	55.0		14	82.4	17	81.0	
Niveles de anti-TNF dentro de los primeros 6 meses de tratamiento					0.743					0.516
Supraterapéuticos	2	14.3	3	9.7		3	20.0	7	31.8	
Normoterapéuticos	6	42.9	11	35.5		7	46.7	11	50.0	
Infraterapéuticos	6	42.9	17	54.8		5	33.3	4	18.2	
Niveles de anti-TNF tras 6 meses de tratamiento					0.042					0.018
Supraterapéuticos	3	16.7	1	3.6		1	20.0	5	27.8	
Normoterapéuticos	4	22.2	16	57.1		0	0	10	55.6	
Infraterapéuticos	11	61.1	11	39.3		4	80.0	3	16.7	
Niveles de anti-TNF tras 1 año de tratamiento					0.061					0.886
Supraterapéuticos	4	17.4	8	17.8		4	26.7	8	33.3	
Normoterapéuticos	6	26.1	24	53.3		8	53.3	11	45.8	
Infraterapéuticos	13	56.5	13	28.9		3	20.0	5	20.8	
Niveles de anti-TNF tras 2 años del tratamiento					0.196					0.469
Supraterapéuticos	6	27.3	8	24.2		6	50.0	13	38.2	
Normoterapéuticos	5	22.7	15	45.5		4	33.3	18	52.9	
Infraterapéuticos	11	50.0	10	30.3		2	16.7	3	8.8	
Retirada fármaco	30	76.9	30	42.9	0.001	20	66.7	21	35.0	0.004
Motivo de retirada antes del año					0.966					0.146
Intolerancia	1	3.7	1	3.3		2	10.0	3	15.8	
Ineficacia	20	74.1	21	70.0		18	90.0	12	63.2	
Remisión	4	14.8	6	20.0		0	0	1	5.3	
Otros	2	7.4	2	6.7		0	0	3	15.8	

Conclusiones: En nuestro estudio se demuestra un aumento de la inmunogenidad frente a los fármacos IFX y ADA, una peor respuesta, así como mayor retirada del fármaco, hallazgos similares a los descritos en la literatura.