



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## 49 - PREDICCIÓN DEL RIESGO FARMACOGENÉTICO DE PANCREATITIS AGUDA POR TIOPURINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ESTUDIO CASO-CONTROL BASADO EN EL REGISTRO ENEIDA

Iván Guerra<sup>1</sup>, Francisco Barros<sup>2</sup>, María Chaparro<sup>3,4</sup>, José M. Benítez<sup>5</sup>, María Dolores Martín Arranz<sup>6</sup>, Ruth de Francisco<sup>7</sup>, Marta Piqueras<sup>8</sup>, Luisa de Castro<sup>9</sup>, Ana Y. Carbajo<sup>10</sup>, Fernando Bermejo<sup>1</sup>, Miguel Mínguez<sup>11</sup>, Ana Gutiérrez<sup>4,12</sup>, Francisco Mesonero<sup>13</sup>, Fiorella Cañete<sup>4,14</sup>, Carlos González-Muñoz<sup>15</sup>, Marta Calvo<sup>16</sup>, Beatriz Sicilia<sup>17</sup>, Erika Alfambra<sup>4,18</sup>, Carlos A. Tardillo<sup>19</sup>, Montserrat Rivero<sup>20</sup>, Alfredo J. Lucendo<sup>4,21</sup>, Luis Bujanda<sup>4,22</sup>, Manuel van Domselaar<sup>23</sup>, Pedro Almela<sup>24</sup>, Laura Ramos<sup>25</sup>, María Fernández Sánchez<sup>26</sup>, Esther Hinojosa<sup>27</sup>, Cristina Verdejo<sup>28</sup>, Anna Giménez<sup>29</sup>, Iago Rodríguez-Lago<sup>30</sup>, Noemí Manceñido<sup>31</sup>, José L. Pérez Calle<sup>32</sup>, Mónica del Pilar Moreno<sup>33</sup>, Pedro Genaro Delgado- Guillena<sup>34</sup>, Beatriz Antolín<sup>35</sup>, Patricia Ramírez de la Piscina<sup>36</sup>, M.J. Casanova<sup>3,4</sup>, Pilar Soto Escribano<sup>5</sup>, Eduardo Martín Arranz<sup>6</sup>, Isabel Pérez Martínez<sup>7</sup>, Raquel Mena<sup>8</sup>, Natalia García Morales<sup>9</sup>, Alicia Granja<sup>1</sup>, Marta Maia Bosca Watts<sup>11</sup>, Rubén Francés<sup>4,37</sup>, Cristina Fernández<sup>13</sup>, Margalida Calafat<sup>4,14</sup>, Cristina Roig-Ramos<sup>15</sup>, María Isabel Vera Mendoza<sup>16</sup>, Ángel Carracedo<sup>2</sup>, Eugeni Domènech<sup>4,14</sup> y Javier P. Gisbert<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada. <sup>2</sup>Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-Sergas, Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), UAM, Madrid. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>5</sup>Hospital Universitario Reina Sofía e Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. <sup>6</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>7</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. <sup>8</sup>Consorci Sanitari Terrassa. <sup>9</sup>Hospital Álvaro Cunqueiro-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Biomédica Galicia Sur. <sup>10</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>11</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>12</sup>Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, ISABIAL, Alicante. <sup>13</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>14</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>15</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>16</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. <sup>17</sup>Hospital Universitario de Burgos. <sup>18</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa e Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. <sup>19</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. <sup>20</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander. <sup>21</sup>Hospital General de Tomelloso. <sup>22</sup>Hospital Donostia/Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco UPV/EHU, San Sebastián. <sup>23</sup>Hospital Universitario de Torrejón y Universidad Francisco de Vitoria, Madrid. <sup>24</sup>Hospital General Universitari de Castelló. <sup>25</sup>Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. <sup>26</sup>Hospital General Universitario de Elche. <sup>27</sup>Hospital de Manises, Valencia. <sup>28</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real. <sup>29</sup>Hospital Sant Joan de Déu-Althaia, Manresa. <sup>30</sup>Hospital de Galdakao. <sup>31</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. <sup>32</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. <sup>33</sup>Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan. <sup>34</sup>Hospital General de Granollers. <sup>35</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. <sup>36</sup>Hospital Universitario de Áraba, Vitoria. <sup>37</sup>Grupo de Inmunobiología hepática e intestinal, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, ISABIAL Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante.

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento con tiopurinas puede ocasionar pancreatitis como efecto adverso. No están claramente identificados los factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis por tiopurinas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pudiendo haber una predisposición genética entre las posibles causas. Nuestro objetivo fue evaluar el riesgo farmacogenético de pancreatitis aguda secundaria a tiopurinas en pacientes con EII.

**Métodos:** Se identificaron a los pacientes con EII tratados con tiopurinas incluidos en el registro prospectivo ENEIDA de GETECCU. Aquellos pacientes que presentaron una pancreatitis aguda, según los criterios de Atlanta, secundaria al tratamiento con tiopurinas, y disponían de una prueba de imagen que descartara el origen biliar, fueron incluidos como casos. Se excluyeron a los pacientes con pancreatitis previas o

diagnóstico de pancreatitis crónica. Se tomaron como controles aquellos pacientes sin desarrollar pancreatitis aguda tras al menos 2 años de tratamiento con tiopurinas. Se obtuvieron muestras de sangre para la extracción de ADN de los leucocitos en ambos grupos, secuenciando posteriormente las muestras agrupadas. Se secuenció el panel de genes (CASR, CEL, CDLN2, CFTR, CPA1, CTRC, PRSS1 y SPINK1) en la plataforma NextSeq500 (Illumina, San Francisco, California, EE. UU.). Las variantes identificadas se clasificaron como patogénicas, benignas o de significado incierto siguiendo la guía de la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMGG).

**Resultados:** Se incluyeron 95 casos y 105 controles, 57% mujeres. La edad al diagnóstico de pancreatitis fue de  $39 \pm 13$  años. No hubo diferencias significativas en edad, sexo ni edad al diagnóstico de la EII entre ambos grupos. Identificamos 81 variantes benignas (50 en los casos y 67 los controles) y 35 variantes raras, patogénicas o de significado incierto (10 en CEL, 21 en CFTR, 1 en CDLN2 y 3 en CPA1). De estas variantes, 6 se clasificaron como patogénicas (1 en los casos y 5 en los controles), perteneciendo a los genes CEL y CFTR genes. Treinta variantes se clasificaron como de significado incierto (21 en los casos y 22 en controles). No hubo diferencias significativas entre casos y controles en las variantes de predisposición de pancreatitis, ni en el total de estas ni consideradas gen por gen. Ningún caso ni control presentó variantes predisponentes a pancreatitis en los genes CASR, CPA1, PRSS1 y SPINK1. Ninguna de las muestras analizadas de los casos tuvo mutación patogénica en el gen CFTR. Cuatro variantes distintas de significado incierto se detectaron en los genes CDLN y CPA1; una de ellas en el gen CDLN en un paciente con pancreatitis, y 3 variantes en el gen CPA1 en 5 pacientes controles.

**Conclusiones:** En pacientes con EII, la aparición de pancreatitis aguda secundaria al tratamiento con tiopurinas no se asocia con variantes genéticas relacionadas con pancreatitis.