



## P-78 - IMPACTO DEL GENOTIPO HLA-DQA1\*05 EN LA INMUNOGENICIDAD Y FALLO AL TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-ALFA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Leticia Rodríguez Alcolado<sup>1,2</sup>, Elena Grueso Navarro<sup>1,3</sup>, Ángel Arias<sup>3,4</sup>, Alfredo José Lucendo<sup>3,5,6,7</sup> y Emilio José Laserna Mendieta<sup>1,3,6</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Hospital General de Tomelloso. <sup>2</sup>Departamento de Cirugía, Medicina y Ciencias Sociales, Universidad de Alcalá de Henares. <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Castilla-La Mancha (IDISCAM), Toledo. <sup>4</sup>Unidad de Investigación, Hospital General Mancha-Centro, Alcázar de San Juan.

<sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital General de Tomelloso. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid. <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas.

### Resumen

**Introducción:** El genotipo HLA-DQA1\*05 se ha asociado con un incremento del riesgo de inmunogenicidad en pacientes con enfermedades inmunomediadas tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral &alpha; (TNF&alpha;). Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes en lo referente a la pérdida de respuesta secundaria (PRS) y a la interrupción del tratamiento (IT) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Además, la monitorización terapéutica (MT) proactiva y/o el uso concomitante de inmunosupresores (IS) podrían modificar el efecto del HLA-DQA1\*05. Nuestro objetivo fue realizar una revisión sistemática y diferentes metanálisis para evaluar la asociación del HLA-DQA1\*05 con la inmunogenicidad, PRS e IT de los agentes anti-TNF&alpha;.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE y SCOPUS hasta agosto de 2023. El riesgo de sesgo se evaluó usando la herramienta Robins-E. El marco GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) se utilizó para evaluar la calidad de la evidencia.

**Resultados:** Se encontraron 24 estudios: 12 artículos completos, 11 comunicaciones a congresos y 1 carta de investigación, que incluyeron 5727 pacientes con EII. En el metanálisis de los que evaluaron inmunogenicidad, se incluyeron 10 estudios (2.984 pacientes, 41,9% portadores de HLA-DQA1\*05) y el riesgo fue mayor para los portadores (riesgo relativo = 1,54, IC95%: 1,23-1,94, I<sup>2</sup> = 67%) (bajo nivel de evidencia). La MT proactiva modificó esta asociación en los 4 estudios que siguieron esta estrategia (riesgo relativo = 1,24, IC95%: 0,93-1,64, I<sup>2</sup> = 47%) (muy bajo nivel de evidencia). Un metanálisis de los cocientes de riesgo (*hazard ratios*, HR) de 6 estudios (765 pacientes) mostró que el riesgo de PRS era mayor para los portadores del HLA-DQA1\*05 (HR = 2,21, IC95%: 1,69–2,88; I<sup>2</sup> = 0%) (muy bajo nivel de evidencia), aunque la definición de PRS y el tiempo de evaluación varió ampliamente entre estudios. Otros 6 estudios con resultados de HR para

IT (1,096 pacientes), mostraron un mayor riesgo para pacientes con el genotipo HLA-DQA1\*05 (HR = 1,72, IC95%: 1,10–2,70;  $I^2 = 68\%$ ) (muy bajo nivel de evidencia). Sin embargo, esta asociación para IT perdió la significación en un metanálisis de subgrupos donde se incluyó solo los artículos completos y si se descartaba un estudio con alto riesgo de sesgo. La evaluación del efecto del tratamiento concomitante con IS en los portadores de HLA-DQA1\*05 no pudo realizarse debido a las limitaciones en el diseño de los estudios originales y en la pobre sistematización de sus datos.

**Conclusiones:** Los pacientes con EII portadores de HLA-DQA1\*05 podrían presentar un riesgo aumentado de inmunogenicidad durante el tratamiento con fármacos anti-TNF $\alpha$ ; aunque este efecto podría revertirse con una MT proactiva. Un mayor riesgo de PRS y de IT también se asoció con la presencia del genotipo HLA-DQA1\*05. En todos los casos, el nivel de evidencia fue bajo o muy bajo según el marco GRADE, por lo que se requieren más estudios.