



## 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 ( $36 \pm 14$  meses); de los 91 pacientes con ADA, se retiró en un 66,7% ( $26 \pm 12$  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
<b>Intensificación del fármaco</b>	25	64.1	39	55.7	0.259	17	54.8	21	35.0	0.056
<b>Tipo de intensificación</b>										
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	
<b>Niveles de anti-TNF dentro de los primeros 6 meses de tratamiento</b>	2	14.3	3	9.7	0.743	3	20.0	7	31.8	0.516
Supraterapéuticos	6	42.9	11	35.5		7	46.7	11	50.0	
Normoterapéuticos	6	42.9	17	54.8		5	33.3	4	18.2	
Infraterapéuticos										
<b>Niveles de anti-TNF tras 6 meses de tratamiento</b>	3	16.7	1	3.6	0.042	1	20.0	5	27.8	0.018
Supraterapéuticos	4	22.2	16	57.1		0	0	10	55.6	
Normoterapéuticos	11	61.1	11	39.3		4	80.0	3	16.7	
Infraterapéuticos										
<b>Niveles de anti-TNF tras 1 año de tratamiento</b>	4	17.4	8	17.8	0.061	4	26.7	8	33.3	0.886
Supraterapéuticos	6	26.1	24	53.3		8	53.3	11	45.8	
Normoterapéuticos	13	56.5	13	28.9		3	20.0	5	20.8	
Infraterapéuticos										
<b>Niveles de anti-TNF tras 2 años del tratamiento</b>	6	27.3	8	24.2	0.196	6	50.0	13	38.2	0.469
Supraterapéuticos	5	22.7	15	45.5		4	33.3	18	52.9	
Normoterapéuticos	11	50.0	10	30.3		2	16.7	3	8.8	
Infraterapéuticos										
<b>Retirada fármaco</b>	30	76.9	30	42.9	0.001	20	66.7	21	35.0	0.004
<b>Motivo de retirada antes del año</b>	1	3.7	1	3.3		2	10.0	3	15.8	
Intolerancia	20	74.1	21	70.0	0.966	18	90.0	12	63.2	0.146
Ineficacia	4	14.8	6	20.0		0	0	1	5.3	
Remisión	2	7.4	2	6.7		0	0	3	15.8	
Otros										

**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.