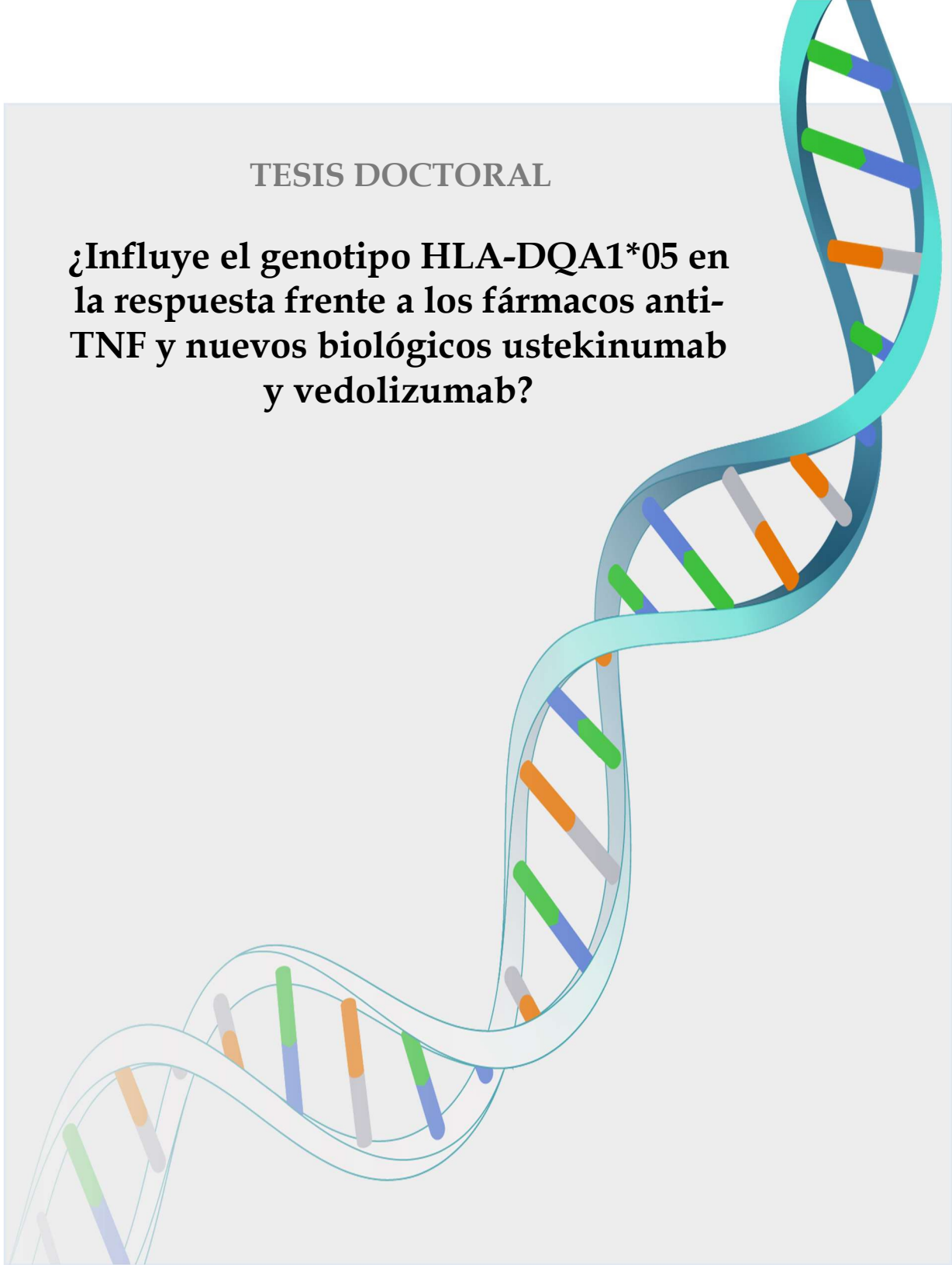


TESIS DOCTORAL

¿Influye el genotipo HLA-DQA1*05 en la respuesta frente a los fármacos anti-TNF y nuevos biológicos ustekinumab y vedolizumab?



PILAR NAVAJAS HERNÁNDEZ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA



Universidad de Sevilla

Facultad de Medicina



**¿Influye el genotipo HLA-DQA1*05 en la respuesta
frente a los fármacos anti-TNF y nuevos biológicos
ustekinumab y vedolizumab?**

TESIS DOCTORAL

Pilar Navajas Hernández

Director de Tesis

Federico Argüelles-Arias

Tutor de Tesis

Jesús Rodríguez Baño

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina



Departamento de Medicina

El Dr Federico Argüelles Arias, Profesor Contratado Doctor del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla, certifica:

Que el presente trabajo titulado “**¿Influye el genotipo HLA-DQA1*05 en la respuesta frente a los fármacos anti-TNF y nuevos biológicos ustekinumab y vedolizumab?**” ha sido desarrollado bajo mi dirección por Dña. Pilar Navajas Hernández, a fin de obtener el grado de Doctor.

La doctoranda reúne, a mi juicio, preparación y capacidad investigadora suficiente para su lectura y defensa ante el Tribunal, así como para obtener el mencionado título.

En Sevilla, a 22 de septiembre de 2023.

“El genio se hace con un 1 % de talento, y un 99 % de trabajo”.

Albert Einstein.

Agradecimientos

A mi familia y especialmente a mis padres, Carlos y Amparo, por su amor y apoyo absoluto. Gracias por educarme en el amor, la bondad, la curiosidad, la superación de uno mismo y que con fuerza de voluntad todo es posible.

A mis compañeros de la residencia: Carmen, Cristina y Samer. Gracias por ser mi familia sevillana, mi inspiración en seguir mejorando y mi grupo de terapia.

Al Dr. Bellido por haberme guiado como tutor durante estos cuatro años.

A mis compañeros del Servicio de Digestivo del Hospital Virgen Macarena, por su dedicación a su trabajo y también en la formación de nuevos especialistas. Gracias por todo lo aprendido y el cariño que he sentido durante estos años. Gracias especialmente a los residentes, que han sido y son, grandes compañeros y amigos que me han ofrecido cariño y ayuda en este camino.

A Antonia Sáez por su disposición para que este proyecto saliera adelante.

Al Servicio de Bioquímica de nuestro Hospital, en especial a la Dra. Concepción González, por todo su apoyo desde el principio de este proyecto.

A nuestro Servicio de Farmacia Hospitalaria, por ayudarnos siempre en todos los estudios que emprendemos con fármacos en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Al Dr. Rodríguez Baño por facilitar esta investigación.

Al Dr. Argüelles Arias por motivarme a iniciar mi camino en la investigación, sin su impulso y dedicación este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por confiar en mí, por la paciencia y por la ayuda en la realización de este trabajo.

Abreviaturas

EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
CU	Colitis ulcerosa
EC	Enfermedad de Crohn
CI	Colitis indeterminada o inclasificable
PCR	Proteína C reactiva
VSG	Velocidad de sedimentación globular
TC	Tomografía computarizada abdominal
RM	Resonancia magnética
CE	Cápsula endoscópica
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
Anti-TNF	Fármaco biológico inhibidor del factor necrosis tumoral
IS	Inmunosupresor
IFX	Infliximab
ADA	Adalimumab
UST	Ustekinumab
VDZ	Vedolizumab
Acs	Anticuerpos
CCR	Cáncer colorrectal
CDEIS	<i>Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity</i>
\bar{x}	Media aritmética
Me	Mediana
RIQ	Rango intercuartílico

INDICE

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1 *El sistema inmune en la génesis de la enfermedad inflamatoria intestinal*
- 1.2 *Clínica*
- 1.3 *Diagnóstico*
- 1.4 *Tratamiento*
- 1.5 *Predictores de respuesta*
- 1.6 *Hacia una medicina personalizada*
- 1.7 *Genética en la EII y su asociación con las terapias biológicas*
- 1.8 *Fallo de los fármacos biológicos*

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

3. OBJETIVOS

- 3.1 *Objetivos principales*
- 3.2 *Objetivos secundarios*

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- 4.1 *Diseño del estudio*
- 4.2 *Ámbito del estudio*
- 4.3 *Período del estudio*
- 4.4 *Población y muestra*
- 4.5 *VARIABLES del estudio*
- 4.6 *Indicación de tratamiento con fármacos biológicos*
- 4.7 *Análisis estadístico*
- 4.8 *Fuente de información*
- 4.9 *Aspectos éticos*

5. RESULTADOS

- 5.1 *Infliximab y adalimumab*
 - 5.1.1 *Características demográficas*
 - 5.1.2 *Características según la presencia de HLA DQ A1*05*
 - 5.1.3 *Características según el tipo de anti-TNF*
- 5.2 *Ustekinumab y vedolizumab*
 - 5.2.1 *Características demográficas*
 - 5.2.2 *Características según la presencia de HLA DQ-A1*05*
 - 5.2.3 *Características según el tipo de fármaco*

6. *DISCUSIÓN*

6.1 Limitaciones

6.2 Aplicabilidad del estudio

7. *CONCLUSIONES*

8. *BIBLIOGRAFÍA*

9. *ANEXOS*

10. *ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LA TESIS*

Índice de tablas

Tabla 1. Variables del estudio

Tabla 2. Características demográficas pacientes en tratamiento con anti-TNF

Tabla 3. Retirada del fármaco anti-TNF

Tabla 4. Tiempo de retirada primer fármaco anti-TNF

Tabla 5. Análisis de los pacientes según la presencia o no del alelo HLA DQ-A1*05

Tabla 6. Desarrollo de inmunogenicidad en función de ser portador o no del alelo

Tabla 7. Tiempo de desarrollo de anticuerpos en portadores/no portadores

Tabla 8. Intensificación del fármaco según la presencia del alelo

Tabla 9. Retirada del fármaco según la presencia del genotipo

Tabla 10. Tiempo de retirada del fármaco

Tablas 11 y 12. Valores analíticos (PCR y CPF) en función de la presencia del HLA DQ-A1*05

Tabla 13. Niveles séricos del fármaco anti-TNF (todos los pacientes)

Tabla 14. Niveles séricos del fármaco anti-TNF (solo pacientes con datos desde el inicio)

Tablas 15, 16 y 17. Regresión de Cox (tiempo de tratamiento hasta 24 meses)

Tabla 18. Análisis de los pacientes en función del fármaco anti-TNF empleado

Tabla 19. Edad según el tipo de fármaco

Tabla 20. Desarrollo de inmunogenicidad en función del tipo del fármaco

Tabla 21. Tratamiento inmunosupresor concomitante

Tabla 22. Intensificación del fármaco en función del tipo de anti-TNF

Tabla 23. Retirada del fármaco anti-TNF en función de ser portador o no del HLA-DQA1*05

Tabla 24. Respuesta según los índices de actividad para CU y EC (grupo IFX)

Tabla 25. Respuesta según los índices de actividad para CU y EC (ADA)

Tabla 26. Valores analíticos (PCR, CPF) grupo IFX

Tabla 27. Valores analíticos (PCR, CPF) grupo ADA

Tabla 28. Niveles séricos de ambos fármacos anti-TNF en función del genotipo HLA

Tabla 29. Características demográficas total pacientes (ustekinumab, vedolizumab)

Tabla 30. Características demográficas en función de la presencia del HLA-DQA1*05 (ustekinumab)

Tabla 31. Características demográficas en función de la presencia del HLA-DQA1*05 (vedolizumab)

Tabla 32. Respuesta y remisión de los pacientes en tratamiento con ustekinumab dependiendo de la presencia de HLA-DQA1*05

Tabla 33. Respuesta y remisión de los pacientes en tratamiento con vedolizumab dependiendo de la presencia de HLA-DQA1*05.

Tabla 34. Análisis multivariado COX con toda la cohorte para ajuste de factores de confusión.

Tabla 35. Intensificación de ustekinumab y vedolizumab en función del alelo HLA DQ A1:05

Índice de Figuras

Figura 1. Algoritmo desarrollo del estudio

Figura 2. Método de Kaplan-Meyer para análisis de supervivencia (INFLIXIMAB)

Figura 3. Método de Kaplan-Meyer para análisis de supervivencia (ADALIMUMAB)

Figura 4. Método de Kaplan-Meyer para análisis de supervivencia (IFX + ADA)

Figura 5. Respuesta biológica (IFX/ADA) para colitis ulcerosa según la presencia del alelo

Figura 6. Respuesta biológica (IFX/ADA) para enfermedad de Crohn según la presencia del alelo

Figura 7. Respuesta y remisión de los pacientes en tratamiento con ustekinumab dependiendo de la presencia de HLA-DQA1*05.

Figura 8. Respuesta y remisión de los pacientes en tratamiento con vedolizumab dependiendo de la presencia de HLA-DQA1*05.

Resumen

Introducción: el éxito de las estrategias con fármacos anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ve alterado por el desarrollo de anticuerpos antifármaco que reducen su eficacia. Existen estudios que demuestran que el alelo HLA-DQA1*05 aumenta aproximadamente dos veces el riesgo de inmunogenicidad a los fármacos anti-TNF. El impacto negativo de este alelo no se ha investigado a fondo en el caso de los nuevos biológicos

Objetivo: analizar si la presencia del alelo HLA-DQA1*05 se asocia al desarrollo de inmunogenicidad y si afecta a la respuesta frente a los fármacos anti-TNF (infliximab (IFX) y adalimumab (ADA)), así como de los nuevos biológicos ustekinumab (UST) y vedolizumab (VDZ).

Material y métodos: se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, unicéntrico y observacional en el que se determinaba el impacto del HLA-DQA1*05 en la actividad de la enfermedad en pacientes con EII del Hospital Universitario Virgen Macarena. Se evaluó la respuesta- definida como mejoría- y la remisión- definida como desaparición de los síntomas y signos analíticos/endoscópicos- mediante los índices de actividad (Mayo parcial, Harvey-Bradshaw) en todos los pacientes. También se determinaron los niveles de los fármacos anti-TNF así como la presencia o no de anticuerpos anti-IFX y anti-ADA.

Resultados: se incluyeron 293 pacientes con EII: 109 tratados con IFX, 91 con ADA, 39 con UST y 54 con VDZ. El alelo HLA-DQA1*05 se encontró en el 35%, 35,9% y el 38,9% de los pacientes tratados con anti-TNF, UST y VDZ respectivamente. El riesgo de retirada, intensificación, así como desarrollo de anticuerpos, fue mayor en los pacientes que portaban el alelo y se encontraban en tratamiento con IFX o ADA. Sin embargo, no hallamos asociación en la respuesta clínica en el caso de UST y VDZ.

Conclusiones: en contraste con los fármacos anti-TNF, la portación de HLA-DQA1*05 no se correlaciona con la disminución de la respuesta a UST ni a VDZ.

1. *Introducción*

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un conjunto de trastornos de causas no totalmente conocidas en base a una respuesta inmune desmesurada que provoca lesiones intestinales. Se trata de una patología de carácter crónico, cursando en forma de brotes de enfermedad que alternan con períodos de respuesta o de remisión. La EII comprende la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada. Éstas presentan características clínicas distintas, aunque en ellas juega un papel fundamental el sistema inmune, constituyendo gran parte de la investigación sobre la patogenia de la EII. Su etiología no está bien definida¹, probablemente se deba a una interacción entre la genética -que confiere una susceptibilidad a la respuesta inmunitaria excesiva- en combinación con el ambiente y con una microbiota intestinal que se encuentra alterada. Incluso si se analiza la composición de ésta, existen grupos de microorganismos distintos en función de si se trata de EC o de CU².

1.1 El sistema inmune en la génesis de la enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha demostrado que existe una liberación de citoquinas como consecuencia de una respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños procedentes de la dieta o de la microbiota intestinal³, lo que favorecería el daño de la mucosa intestinal constituyendo la sintomatología de este grupo de enfermedades. En este proceso jugaría un papel importante tanto la inmunidad innata como la adaptativa.

La barrera inicial de defensa la conforma la inmunidad innata, compuesta de mucina, epitelio y células (monocitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células linfoides innatas, basófilos y eosinófilos). Su función principal es la de fagocitar células infectadas y microorganismos para posteriormente activar la inmunidad adaptativa. Algunas de estas células contienen receptores que reconocen bacterias que alcanzan la mucosa e inician una cascada inflamatoria al secretar citocinas y quimiocinas. Las mutaciones que ocurren a nivel de los receptores o los genes que producen estas proteínas, propician un aumento de la permeabilidad intestinal a bacterias exógenas, provocando una estimulación antigénica recurrente⁴. Por otro lado, la inmunidad adaptativa,

compuesta de los linfocitos B y T, contribuiría a esta cascada inflamatoria excesiva al producir citocinas proinflamatorias.

Actualmente, se conoce que el conjunto de citocinas mediadoras de la EC y en la CU es distinto, dado que en la primera entidad existe una activación desregulada y desmesurada de los linfocitos tipo Th1 con excreción de factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, interferón gamma e interleucinas 6, 12 y 1beta. En la CU, por otro lado, son los linfocitos Th2 los intermediarios principales del proceso inflamatorio, produciéndose interleucinas como la 4, 5 y 10, 1ra y TGF-beta, aunque actualmente se ha demostrado que además se activan paralelamente los linfocitos Th1 produciéndose también TNF α ⁵.

1.2 Clínica

Los síntomas en la EC pueden ser heterogéneos e insidiosos, dependiendo de la localización de la afectación, la gravedad de la inflamación y el comportamiento de la enfermedad. Suele presentarse con dolor abdominal y diarrea, sumándose otros síntomas sistémicos como la astenia, la pérdida de peso, la anorexia y a veces fiebre, lo que debe de hacer también sospechar que exista una complicación tipo infecciosa. Si la afectación es colónica, existirá probablemente un predominio de diarrea sanguinolenta. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentan enfermedad perianal y hasta la mitad, pueden aparecer manifestaciones extraintestinales (articulares, dermatológicos u oculares)⁶. En la colitis ulcerosa, la clínica también variará en función de la localización y gravedad, aunque por lo general predomina la diarrea asociada a rectorragia. En caso de existir afectación distal pueden aparecer síntomas como es el tenesmo rectal o la urgencia defecatoria. Las manifestaciones de tipo sistémico, no son tan comunes como en la EC, y de existir, suelen reflejar la existencia de un brote grave⁷.

1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la EII suele ser complejo. Inicialmente, y de acuerdo con la clínica comentada por el paciente, es indispensable descartar otras causas como son las infecciosas, intolerancias, patologías malabsortivas... De este modo, se solicitarán análisis de sangre que incluya hemograma, bioquímica, perfil nutricional y reactantes de fase aguda, entre otros, así como estudio de

heces para despistaje de microorganismos posibles causantes y la calprotectina fecal (CPF). Las pruebas que permitirán el diagnóstico de confirmación será la ileocolonoscopía con toma de biopsias que confirmen histológicamente el tipo de EII. Asimismo, se podrá solicitar pruebas de imagen como TAC, enteroRNM, ecoendoscopia anal o RNM pelvis para evaluar la extensión, así como complicaciones en caso de la EC⁸.

1.4 Tratamiento

El tratamiento para la EII actualmente no es específico ni tampoco es curativo. Permite mejorar la sintomatología al disminuir la inflamación mucosa evitando así hospitalizaciones y riesgos quirúrgicos. Los objetivos son:

- Mejorar los síntomas en períodos de brotes e inducir su remisión permitiendo que el paciente permanezca asintomático durante el resto de períodos de enfermedad y evitar la aparición de nuevas recaídas.
- Prevenir la presencia de complicaciones tipo abscesos, fístulas, estenosis...
- Reducir el consumo de esteroides.
- Tratar las manifestaciones extraintestinales.
- En general, mejorar la calidad de vida del paciente.

Existe un gran arsenal terapéutico cuya elección farmacológica se realizará en base a la gravedad de la clínica, a la enfermedad (tipo, localización, complicaciones), al paciente (edad, patologías asociadas) y a la toma de tratamientos previos⁹. Los principales fármacos empleados son los corticoides (más comúnmente empleados en los brotes), los salicilatos, las tiopurinas (azatioprina (AZA) y mercaptopurina), el metotrexato (MTX) y recientemente se han incorporado los fármacos biológicos. La aparición de éstos últimos ha supuesto una notable repercusión en la historia natural de la enfermedad, demostrando su eficacia en la disminución del daño intestinal ocasionado por la inflamación crónica. Dentro de este grupo, los primeros fármacos en aparecer fueron los anti-TNF, que actúan bloqueando el TNF α , uno de los mediadores de la cascada inflamatoria. Tanto el infliximab como el adalimumab constituyen los fármacos más empleados y están indicados para la inducción y el mantenimiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

El TNF α se produce como una proteína transmembrana, cuyo componente extracelular es posteriormente dividido por una enzima convertidora TNF (*TNF alpha convertase enzyme*) que genera el factor en su forma soluble. El TNF α tiene dos receptores ubicados en la superficie de las células diana y que, al unirse, activa una vía de señalización de apoptosis celular generándose factores de transcripción NF- κ B, que a su vez tienen un papel fundamental en la activación de la respuesta inmunitaria innata. Se concluye con todo este proceso, que el TNF α además de promover la expresión de proteínas inflamatorias, también actúa a nivel celular, generando la migración, la proliferación y la muerte celular¹⁰.

En 1993 se describió por primera vez infiximab (IFX), un anticuerpo monoclonal anti-TNF IgG1 quimérico formado por una región humana IgG1 y regiones de ratón que se une al TNF soluble y de membrana¹¹. Entre los años 2000 y 2001 se desarrollaron dos ensayos clínicos (ACCENT I¹² y ACCENT II¹³) que demostraron la eficacia, seguridad y dosificación de infiximab en la enfermedad de Crohn de tipo luminal y fistulizante¹⁴. Posteriormente, se demostró su efectividad en la colitis ulcerosa (ensayos ACT 1 y 2¹⁵). Se administra por vía intravenosa a dosis de 5mg/kg de peso en las semanas 0, 2 y 6 y, posteriormente, cada 8 semanas.

Años más tarde, fue aprobado adalimumab (ADA) como fármaco de inducción y mantenimiento en la EC (2007) y CU (2012) tras demostrarse su utilidad en varios ensayos clínicos^{16,17,18,19}. A diferencia del infiximab, adalimumab es una inmunoglobulina recombinante completamente humana IgG1, y en este caso, la terapia de inducción se realiza por vía subcutánea (sc) a dosis de 160 mg en las semanas 0 y 80 mg en la semana 2. La pauta de mantenimiento se basa en 40mg cada 2 semanas.

Golimumab es un anticuerpo monoclonal transgénico, que se une al TNF α soluble y de membrana incluso con mayor afinidad que los anteriores. Se autorizó en 2013 para la CU tras mostrar su eficacia en los estudios PURSUIT²⁰, cuya pauta de administración son 200mg sc en la semana 0, 100mg sc en la semana 2 y posteriormente, 50mg sc cada 4 semanas ajustado al peso del paciente.

Recientemente, se han incorporado a este arsenal terapéutico, nuevos fármacos que actúan sobre otras dianas terapéuticas: anti-interleucinas, anti-integrinas y pequeñas moléculas (anti-JAK). Aunque habitualmente se emplean en segunda y tercera línea, su perfil de seguridad es mayor al poseer un mecanismo de acción más selectivo. Es por esto que suelen emplearse cuando existen contraindicaciones a los anti-TNF (edad avanzada, antecedentes de cáncer reciente, infecciones graves, enfermedades desmielinizantes, insuficiencia cardíaca...)

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano completo tipo IgG1k, que actúa contra las interleucinas IL12 y 23, impidiendo su unión a receptores ubicados en la superficie de los linfocitos T CD4+, *natural killer* (NK) y de las células presentadoras de antígenos (APC). Ha demostrado eficacia frente a placebo en los ensayos clínicos UNITI 1 y 2²¹ en EC moderado-grave y recientemente comercializado en CU moderado a grave²². La pauta de tratamiento consiste en la administración intravenosa única en función del peso corporal (6 mg/kg), posteriormente se administra vía subcutánea cada 8 o cada 12 semanas.

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG1 que actúa bloqueando una integrina ($\alpha 4\beta 7$) que se encuentra en la superficie de aquellos linfocitos T colaboradores que se desplazan hacia la mucosa gastrointestinal que se unen a MadCAM-1 una proteína expresada en el endotelio de intestino y colon. De esta forma, impediría el reclutamiento de los leucocitos a nivel intestinal, por lo que se considera un fármaco muy selectivo y específico del intestino. Tras haber demostrado más eficacia que el placebo en estudios pivotaes (GEMINI I²³ y GEMINI II²⁴), se aprobó por la FDA y la EMA en el año 2014 en el tratamiento de pacientes con EC y CU que hayan presentado un fracaso previo, contraindicación o intolerancia a los tratamientos convencionales. Su presentación es a través de una solución inyectable de 300 mg vía intravenosa a las 0,2 y 6 semanas, posteriormente cada 8 de mantenimiento.

Ustekinumab y vedolizumab presentan muy buen perfil de seguridad, y están indicados ante fracaso de tratamiento con anti-TNF o en el caso de que éstos estén contraindicados (por ejemplo, en casos como antecedentes de

neoplasia o infección). Sus efectos adversos en general son leves: nasofaringitis, cefalea, náuseas, artralgias...

Recientemente, se han desarrollado un grupo de fármacos que no son considerados biológicos en sí, si no pequeñas moléculas de síntesis química. Forman parte de él, los inhibidores de la familia JAK. Tofacitinib actúa inhibiendo en concreto JAK 1, JAK 2, JAK 3 y en menor medida, TyK2. El bloqueo de estas proteínas, disminuye la activación de señales de transducción activadas por interleucinas e interferones de tipo I y II, consiguiendo atenuar la respuesta inflamatoria. Su uso está aprobado para la CU que no ha respondido a tratamiento convencional o que está contraindicado, tras demostrar eficacia en el estudio pivotal OCTAVE²⁵. Este fármaco tiene la ventaja de emplearse por vía oral, siendo la dosis inicial de 10mg en dos tomas diarias durante 8 meses, posteriormente será de 5mg cada 12 horas.

Filgotinib es otro fármaco perteneciente a este grupo que actúa bloqueando a la JAK-1. Fue autorizado en Europa en 2020 para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide (AR) y en 2021 para pacientes adultos con CU activa de moderada a grave con respuesta parcial, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento usual o a un fármaco biológico²⁶. En los pacientes con CU, también se administra vía oral siendo la dosis en la inducción y mantenimiento de 200mg una vez al día. En aquellos pacientes que no obtengan beneficio terapéutico durante las primeras 10 semanas de tratamiento, podrán continuar con esta pauta durante 12 semanas adicionales, y en caso de no mostrar beneficio terapéutico tras 22 semanas deberán interrumpir el tratamiento. El principal problema de seguridad es el riesgo de infecciones, aunque la mayoría de las notificadas fueron leves.

Los últimos fármacos aprobados para la EII son upadacitinib y risankizumab. Están aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en EII pero aún no están comercializados.

Upadacitinib es un inhibidor preferencialmente de la JAK-1 que se administra también vía oral y que se utiliza en dermatitis atópica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica. En los recientes estudios en fase 3, ha demostrado superioridad frente a placebo tanto en CU²⁷ como en EC²⁸ moderada-grave que no ha respondido a fármacos previos. En la CU, la dosis de

inducción es 45mg al día durante 8 semanas. Si no se ha conseguido beneficio clínico, podrán continuar esta dosis durante 8 semanas más, interrumpiendo el tratamiento si persiste la sintomatología en la semana 16. La dosis de mantenimiento será de 15 mg o 30 mg al día de acuerdo a la clínica del paciente:

- La dosis de 15 mg se recomienda en pacientes con mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), eventos cardiovasculares importantes o neoplasia maligna. También en aquellos mayores de 65 años.
- La dosis de 30 mg se indicaría en aquellos pacientes que presenten una enfermedad más agresiva o que requieran una terapia de inducción de 16 semanas y sin mayor riesgo de TEV, eventos cardiovasculares o neoplasia maligna. También se emplearía en pacientes que no muestren un beneficio clínico con la dosis de 15 mg.

En el caso de EC, se emplearía la misma dosis de inducción durante 12 semanas, y si no existiera beneficio clínico se ampliará durante 12 semanas más, interrumpiéndose a la semana 24 si persiste igual la sintomatología. La terapia de mantenimiento será la equivalente a la empleada en CU.

Risankizumab es un inhibidor selectivo de la IL-23 (subunidad p19) que demostró superioridad en estudios frente a placebo para EC activa de moderada a grave que habían presentado intolerancia o respuesta inadecuada a uno o más productos biológicos aprobados o terapia convencional (ADVANCE/MOTIVATE²⁹) y en mantenimiento (FORTIFY)³⁰. La dosis de inducción de risankizumab es 600mg vía intravenosa en la semana 0, 4 y 8, posteriormente se administraría 360mg vía subcutánea en la semana 12 y cada 8 semanas de mantenimiento. La dosis de 180mg subcutánea de mantenimiento se encuentra aún en revisión por la FDA (al presentar menos efectos adversos).

1.5 Predictores de respuesta al tratamiento para la EII

Existen numerosos estudios^{31,32,33,34} que establecen que los mecanismos que provocan una falta de respuesta primaria frente a los fármacos biológicos son multifactoriales, y están en relación a características del paciente, de la enfermedad en sí y de los fármacos. Se está implantando el concepto de *medicina personalizada*, haciendo referencia a la elección de aquella terapia más

adecuada para el paciente, lo que disminuiría el riesgo de efectos adversos y costes, y aumentaría la eficacia.

Los factores predictivos de respuesta a los fármacos anti-TNF se podrían dividir en tres categorías³⁵: factores relacionados con el paciente, factores relacionados con la enfermedad y los biomarcadores inmunoepiteliales.

1) Factores relacionados con el paciente

- Edad: existe controversia en la literatura: algunos hablan a favor de una mejor respuesta a menor edad³⁶ y otros defienden el esquema contrario³⁷.
- Género: la mayoría de los estudios no han hallado relación entre el sexo y la respuesta a los fármacos anti-TNF.
- Peso: la obesidad o, por el contrario, el bajo peso no parece tener un marcada respuesta a la terapia anti-TNF, aunque se necesitarían más estudios para evaluar esta asociación.
- Tabaco: se sabe que el tabaco afecta negativamente al curso de la EC³⁸ a diferencia de la CU, sin embargo, no hay evidencia clara en cuanto a la respuesta con respecto a la respuesta frente a las terapias biológicas.

2) Factores relacionados con la enfermedad

- Duración: hay estudios que hablan acerca de una mejor respuesta a los fármacos anti-TNF si se inician tempranamente que aquellos pacientes con EC que aquellos padecen la enfermedad durante más años de evolución³⁹. Esto es distinto a lo que se ha demostrado en algunos estudios con respecto a la CU, de manera que se ha sugerido que, a mayor duración de la enfermedad, mejor es la respuesta⁴⁰.
- Localización/extensión de la enfermedad: no parece existir un patrón consistente de respuesta relacionado con la localización o extensión de la enfermedad, ni en pacientes con EC ni con CU.

- Comportamiento/fenotipo de la enfermedad: la respuesta frente a la terapia biológica es mayor en el caso de EC fenotipo inflamatorio luminal a diferencia del fenotipo estenosante⁴¹.
- Gravedad de la enfermedad: en la EC, existe más controversia sobre la respuesta de los fármacos según su gravedad, a diferencia de la CU, en la que hay más estudios que apoyen que la respuesta es más favorable en aquellos pacientes con un curso más leve de la enfermedad⁴².

3) Factores analíticos

- Proteína C reactiva (PCR): varios estudios hablan de una asociación entre niveles elevados de PCR y su respuesta frente a los biológicos antiTNF; al contrario de la CU, en el que parece haber mejor respuesta cuando los niveles de PCR son más bajos.
- Albúmina: los valores de albúmina sérica disminuidos se han asociado consistentemente con una respuesta menos favorable en CU al tratamiento anti-TNF⁴³, no así para EC.
- Marcadores fecales: se especula en los diferentes estudios, que no existe un impacto claro del valor de la CPF como predictor de la respuesta al tratamiento antiTNF^{44,45}.

Para los fármacos vedolizumab y ustekinumab⁴⁶:

- La edad, el género, el hábito tabáquico o la duración de la enfermedad no parecen tener relación en la respuesta de vedolizumab. En cuanto a la extensión de la enfermedad, parece que la afectación colónica tiene una mejor respuesta. A diferencia del tratamiento con anti-TNF, el fenotipo tipo inflamatorio de la enfermedad en EC, no ha demostrado presentar mejor comportamiento al tratamiento con vedolizumab. Existen resultados controvertidos en el caso del grado de gravedad. En cuanto a los marcadores analíticos: en la EC, la PCR elevada se ha sugerido que pudiera predecir peor respuesta al contrario de lo ocurrido en la CU. La CPF no se ha relacionado con una mejor o peor respuesta a vedolizumab⁴⁷.

- Para ustekinumab, al igual que con vedolizumab, la edad, el género y el tabaquismo no se han relacionado con mejor o peor respuesta, tampoco la duración o la localización de la enfermedad. A diferencia de lo descrito para los anti-TNF y similar a vedolizumab, el comportamiento tipo inflamatorio de la EC no se ha relacionado con una respuesta beneficiosa. Existe un único estudio que habla sobre una mayor respuesta cuando la gravedad de la enfermedad es mayor en la EC⁴⁸. Tampoco existe consistencia sólida en cuanto los marcadores analíticos nombrados y la eficacia al tratamiento con ustekinumab.

1.6 Hacia una medicina personalizada

Hace años la elección del fármaco se encontraba limitada a la disponibilidad de ese momento, y si existía un fallo a este fármaco, no se concebía otra opción o existían pocas alternativas. Cada vez más disponemos de más fármacos dirigidos a diferentes dianas, lo que nos permite elegir entre un abanico de posibilidades con el objetivo principal de conseguir una remisión de la enfermedad. Esto permite crear una terapia individualizada a cada paciente, lo que supondría una práctica utópica en la que el especialista pueda elegir de acuerdo al fenotipo e interés personal del paciente, el fármaco que mejor se ajuste y que consiga el objetivo final.

Actualmente las herramientas que nos permiten adecuar el fármaco a cada paciente son escasas, no obstante, se están desarrollando cada vez más métodos que nos orientan a este conocimiento. La genética constituye un papel fundamental al ser inherente e inamovible al paciente. Conocer qué genes están involucrados con una mejor o peor respuesta a la enfermedad aproximaría a este ideal terapéutico.

1.7 Genética en la EII y su asociación a las terapias biológicas

El conocimiento de la genética en la EII podría ayudar a identificar los pacientes con un curso de la enfermedad más grave o personalizar una estrategia terapéutica que mejor beneficiaría a un paciente con EC o con CU. Los biomarcadores genéticos, a diferencia de otros mecanismos voluntarios

como el tabaco, tienen la ventaja de que son innatos y no se modifican a lo largo del tiempo. La mayoría de la evidencia actual se centra en genes que expresan citocinas, receptores de éstas o receptores de inmunoglobulinas.

Los estudios de asociación del genoma completo [GWAS] han sugerido que existen ciertas formas genéticas que predicen la probabilidad de respuesta frente a los fármacos anti-TNF⁴⁹, es decir, se ha descrito la relación entre determinados genes y la respuesta frente a infliximab y adalimumab y su eficacia tanto en EC como en CU. Sin embargo, existen otros muchos estudios que no han demostrado esta asociación^{50,51}.

1.8 Fallo de los fármacos biológicos

El nacimiento de los fármacos biológicos ha supuesto una revolución en el tratamiento de la EII. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben terapia con antiTNF (10-30%) no responde a la fase de inducción -conocidos como no respondedores primarios o fallo primario- y otro subgrupo (23-46%) que respondieron inicialmente, acaban perdiendo eficacia con el tiempo, lo que se denomina fallo secundario o no respondedores secundarios⁵². En este último caso, se puede optar por intensificar el tratamiento, añadir un fármaco inmunosupresor o directamente, cambiar de terapia biológica a otro fármaco de la misma familia anti-TNF (*switch*) o por otro con distinta diana farmacológica (*swap*). Actualmente, no existe una indicación certera sobre qué terapia de segunda línea es más adecuada en caso de fracaso previo a un anti-TNF y, en ausencia de estudios comparativos directos, la elección dependerá en la mayoría de las ocasiones, en la experiencia profesional del facultativo especialista, la disponibilidad del centro y el coste. Existen estudios que demuestran que el fracaso a un primer antiTNF supone un aumento de riesgo de suspender a otro fármaco de la misma familia⁵³.

Será fundamental comprobar que realmente se trate de una falta de respuesta inicial o una pérdida de la misma a largo plazo. Habrá que confirmar la persistencia de afectación inflamatoria y descartar otras causas que expliquen una sintomatología parecida (sobreinfecciones, complicaciones como abscesos o estenosis...).

Uno de los problemas derivado del empleo de los fármacos anti-TNF, es que su administración repetida induce la formación de anticuerpos frente al fármaco. Se conoce que el desarrollo de anticuerpos frente al fármaco puede alterar su eficacia⁵⁴ o provocar hipersensibilidad (riesgo de reacción tras su administración), por lo que hoy en día es posible la medición de los niveles de fármaco en sangre, así como la existencia de estos anticuerpos.

La presencia de anticuerpos no siempre se traduce en niveles disminuidos de fármaco y un peor resultado. Esto se explicaría por la existencia de dos tipos de anticuerpos⁵⁵: transitorios, cuando son débiles y no afectan a la cantidad sérica de fármaco; y persistentes en caso de ser duraderos en el tiempo. A su vez pueden ser detectables o no en sangre. La concentración del biológico en sangre puede ser también terapéutico o infraterapéutico. Estas clasificaciones se emplean para discernir si la pérdida de respuesta es debido a un fallo farmacocinético o farmacodinámico no inmunomediado.

Los mecanismos descritos por lo que se produce fracaso a los biológicos anti-TNF son tres⁵⁶:

- Fallo farmacodinámico: los niveles séricos del fármaco se encuentran en rango o son supraterapéuticos. Esto probablemente se deba a que el mecanismo inflamatorio predominante sea diferente a la citocina TNF y, por tanto, se recomendaría el cambio a otra diana terapéutica.
- Fallo farmacocinético inmunomediado: los niveles serán infraterapéuticos y existen anticuerpos antifármaco. Si el valor de estos anticuerpos es bajo, entonces podrá intentarse intensificar la pauta del biológico o bien añadir un fármaco inmunosupresor. En general, la mayoría no responderán a la intensificación del fármaco, sobre todo si el número de anticuerpos es elevado, por lo que se podría optar por cambio a otro fármaco anti-TNF.
- Fallo farmacocinético no inmunomediado: los niveles se encontrarán infraterapéuticos. Si se confirma que el paciente presenta una correcta adherencia al tratamiento, se aconseja intensificar la pauta del anti-TNF.

Actualmente no se disponen de herramientas que posibiliten predecir aquellos pacientes que desarrollarán inmunogenicidad, perderán respuesta o presentarán una reacción de hipersensibilidad. Los conocimientos sobre los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la inmunogenicidad de los biológicos son limitados. Es por ello, que el manejo terapéutico de estos pacientes no es proactivo, ajustando el tratamiento una vez se obtengan los niveles del fármaco y según la presencia de estos anticuerpos. Estudios retrospectivos^{57,58,59} han demostrado que uno de los factores que confieren riesgo inmunogénico tiene una base genética. En concreto, el estudio Personalising Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease (PANTS), publicado recientemente⁶⁰, reveló que la presencia de una variación genética en la región del antígeno leucocitario humano de clase II que se encuentra en el 20-40% de la población europea⁶¹ (HLA-DQA1*05:01 y HLA-DQA1*05:05) confiere al menos el doble de riesgo de inmunogenicidad a los fármacos anti-TNF, provocando un aumento de los niveles de anticuerpos y una menor biodisponibilidad del fármaco. La evidencia más llamativa de este fenómeno se observó entre los pacientes tratados con infliximab en monoterapia, el 92% de los cuales desarrollaron anticuerpos al año, siendo el riesgo menor en los pacientes en tratamiento con adalimumab administrado junto con un inmunosupresor.

En este contexto, podría plantearse el cambio a otro fármaco anti-TNF, sin embargo, existen estudios que defienden una menor respuesta en pacientes en los que reciben un segundo anti-TNF tras fallo a uno previo. Roblin et al⁶², demostraron que en pacientes con pérdida de respuesta a un primer anti-TNF optimizado, el cambio a un segundo anti-TNF produce fracaso clínico en la mayoría de los pacientes en los que se han alcanzado los niveles mínimos terapéuticos del primer anti-TNF o en los que se detectan anticuerpos contra éste. Por el contrario, cuando los niveles del primer anti-TNF son bajos o indetectables y sin la presencia de anticuerpos, los pacientes en este caso sí podrían beneficiarse de un segundo anti-TNF.

El uso de una terapia combinada de factor anti-TNF con inmunosupresores se ha asociado a mejores resultados en pacientes con EII, conllevando un menor desarrollo de anticuerpos antifármaco y aumentando la eficacia que el tratamiento en monoterapia a corto plazo. También se ha

demostrado una pérdida de respuesta más tardía, así como una menor intensificación con la terapia combinada⁶³. En el estudio SONIC⁶⁴, los pacientes recibieron terapia con IFX, AZA o combinación de ambos. Aquellos que recibieron tratamiento combinado, presentaban mayor remisión libre de esteroides, así como niveles séricos superiores con respecto a los que se encontraban en monoterapia, lo que demuestra el beneficio de asociar ambos fármacos. En la misma línea, se publicó otro estudio en el que se empleaba adalimumab⁶⁵. En este caso, no se demostró una mayor remisión libre de esteroides de manera estadísticamente significativa, aunque sí se evidenció una mejoría endoscópica en los pacientes que se encontraban bajo terapia combinada.

De acuerdo con esto, todos aquellos pacientes tratados con terapia anti-TNF que portaran alguno de estos alelos, deberían recibir conjuntamente un inmunomodulador. En aquellos en los que esté contraindicado o no sea tolerado el fármaco inmunomodulador, podría plantearse no emplear infliximab. En contraposición, los pacientes no portadores del alelo podrían recibir indistintamente, terapia mediante infliximab o adalimumab.

Con respecto a los nuevos fármacos biológicos, en el caso de ustekinumab, el porcentaje de formación de anticuerpos contra el fármaco en el estudio IM-UNITI a través de un ensayo tolerante a fármacos fue de sólo el 2,3%⁶⁶. En el estudio de extensión a largo plazo UNIFI⁶⁷, la tasa fue del 5,5% (22/400) y a menudo de carácter transitorio. Los títulos en la mayoría (18/22) fueron muy bajos (por debajo de 1:800) y sólo en cuatro pacientes fueron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación entre los pacientes en remisión clínica o las reacciones en el lugar de inyección y la presencia de anticuerpos contra ustekinumab. Estos resultados contrastan con la mayor tasa de anticuerpos (entre el 14-73% dependiendo de los tipos de ensayos utilizados y la influencia de factores relacionados con el paciente/fármaco) evidenciada con los fármacos anti-TNF. Existen otros estudios sobre la farmacocinética del fármaco, como el publicado por Yan Xu et al⁶⁸, en el que de, 823 pacientes, 45 (5.5%) desarrollaron anticuerpos antifármaco siendo la mediana de tiempo hasta su desarrollo de 141 días (intervalo de 26 a 351 días). El peso corporal, la albúmina sérica basal, el sexo y los anticuerpos contra ustekinumab influyeron

en la farmacocinética del biológico, pero la magnitud de los efectos de estas covariables no fue clínicamente relevante y no justificarían un ajuste de la dosis.

En relación a vedolizumab, los datos disponibles sugieren que la incidencia y el impacto clínico de los anticuerpos contra la VDZ es limitada: aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con VDZ en ensayos clínicos (GEMINI-1²³ y GEMINI-2²⁴) presentaban anticuerpos detectables en cualquier momento, y el 1% eran persistentemente detectables. Sin embargo, estos resultados podrían ser una subestimación teniendo en cuenta que el ensayo utilizado era un ensayo sensible a fármacos. Para superar esto, los anticuerpos también se midieron 14 semanas después de la última administración de VDZ y se demostraron tasas de hasta el 10%⁶⁹. Aquellos pacientes que presentaban anticuerpos de forma persistentemente positivo, no alcanzaron la remisión clínica al final del tratamiento.

A diferencia de los agentes antiTNF, el uso de inmunomoduladores no afectó al aclaramiento de VDZ ni de UST, al desarrollo de anticuerpos ni la eficacia de estos fármacos.

Se necesitan más ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que definan umbrales en cuanto a los niveles del fármaco para permitir una optimización del ajuste de dosis o los intervalos de administración de estos fármacos.

La capacidad de determinar aquellos pacientes con un riesgo elevado de inmunogenicidad influenciaría en la elección de la terapia con anti-TNF y, por tanto, el uso de medidas preventivas como es la combinación de éste con un fármaco inmunosupresor. Afortunadamente, el conocimiento continuo de los mecanismos inflamatorios involucrados en el desarrollo de la EII ha permitido el desarrollo de tratamientos cuyo mecanismo de acción es diferente al bloqueo de TNF α , surgiendo otros fármacos como vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib.

Actualmente, a diferencia de los descrito con los fármacos anti-TNF, no hay datos en la literatura que establezcan una relación con el HLA-DQA1*05 con ustekinumab y vedolizumab. Solo en el caso de ustekinumab, se han publicado resultados similares en algunos resúmenes de artículos^{70, 71}.

2. *Justificación del estudio*

Debido a la incidencia creciente de la enfermedad inflamatoria intestinal, así como el aumento constante del repertorio farmacológico que abarca distintas dianas terapéuticas, resultaría ideal la correcta elección de la terapia que mejor se adapte a las características de cada paciente, es decir, lograr una personalización de la terapia.

En base a lo descrito en la introducción, numerosos estudios abarcan los distintos mecanismos que podrían influir en la respuesta del paciente al tratamiento. En concreto, existen algunos que relacionan el genotipo HLA-DQA1*05, con un aumento de desarrollo de inmunogenicidad frente a los fármacos antiTNF y, por tanto, una peor respuesta a los mismos. No obstante, aún existen dudas sobre su utilización en la práctica clínica.

La finalidad de nuestro estudio es, por tanto, confirmar si existe una asociación a nivel de respuesta clínica y desarrollo de inmunogenicidad entre el alelo HLA-DQA1*05 con los fármacos antiTNF (infiximab y adalimumab) y los nuevos fármacos biológicos ustekinumab y vedolizumab en nuestros pacientes. De esta forma, se podrían definir aquellos pacientes que precisen de comboterapia (añadir un inmunosupresor al fármaco biológicos) o emplear otra diana terapéutica distinta, con el objetivo de realizar una prescripción más personalizada a los pacientes con EII, lo que constituiría un avance muy importante en el tratamiento de esta patología.

3. *Objetivos*

- Analizar el impacto de la presencia del haplotipo HLA-DQA1*05 en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que hayan recibido o estén recibiendo tratamiento biológico.

3.1. Primarios:

- En pacientes con anti-TNF:
 - o Analizar el desarrollo de anticuerpos y los niveles de fármaco.
 - o Analizar la tasa de intensificación
 - o Analizar la respuesta biológica y retirada del fármaco.
- En pacientes con ustekinumab y vedolizumab:
 - o Analizar la respuesta y remisión

3.2 Secundarios

- Analizar la relación entre la presencia de IS y el desarrollo de inmunogenicidad en los pacientes con HLA.

3. *Material y métodos*

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, desarrollado en el Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. Incluye a pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal que habían estado o estaban en tratamiento con algún anti-TNF (infliximab o adalimumab) o con algún biológico nuevo (ustekinumab o vedolizumab). Se comparó la remisión, respuesta, tasa de intensificación, inmunogenicidad y retirada del fármaco en aquellos que eran portadores del genotipo HLA-DQA1*05 frente a los que no. La [figura 1](#) muestra el algoritmo de desarrollo de este estudio.

4.2 Ámbito del estudio

Pacientes en seguimiento en consultas del ámbito hospitalario Virgen Macarena de Sevilla, España.

4.3 Período del estudio

El estudio se llevó a cabo entre enero 2021 y marzo del 2022.

En el caso de los pacientes en tratamiento con ustekinumab y vedolizumab, seleccionamos aquéllos que habían estado o estaban con este fármaco durante al menos un año y se recogieron hasta enero del 2022.

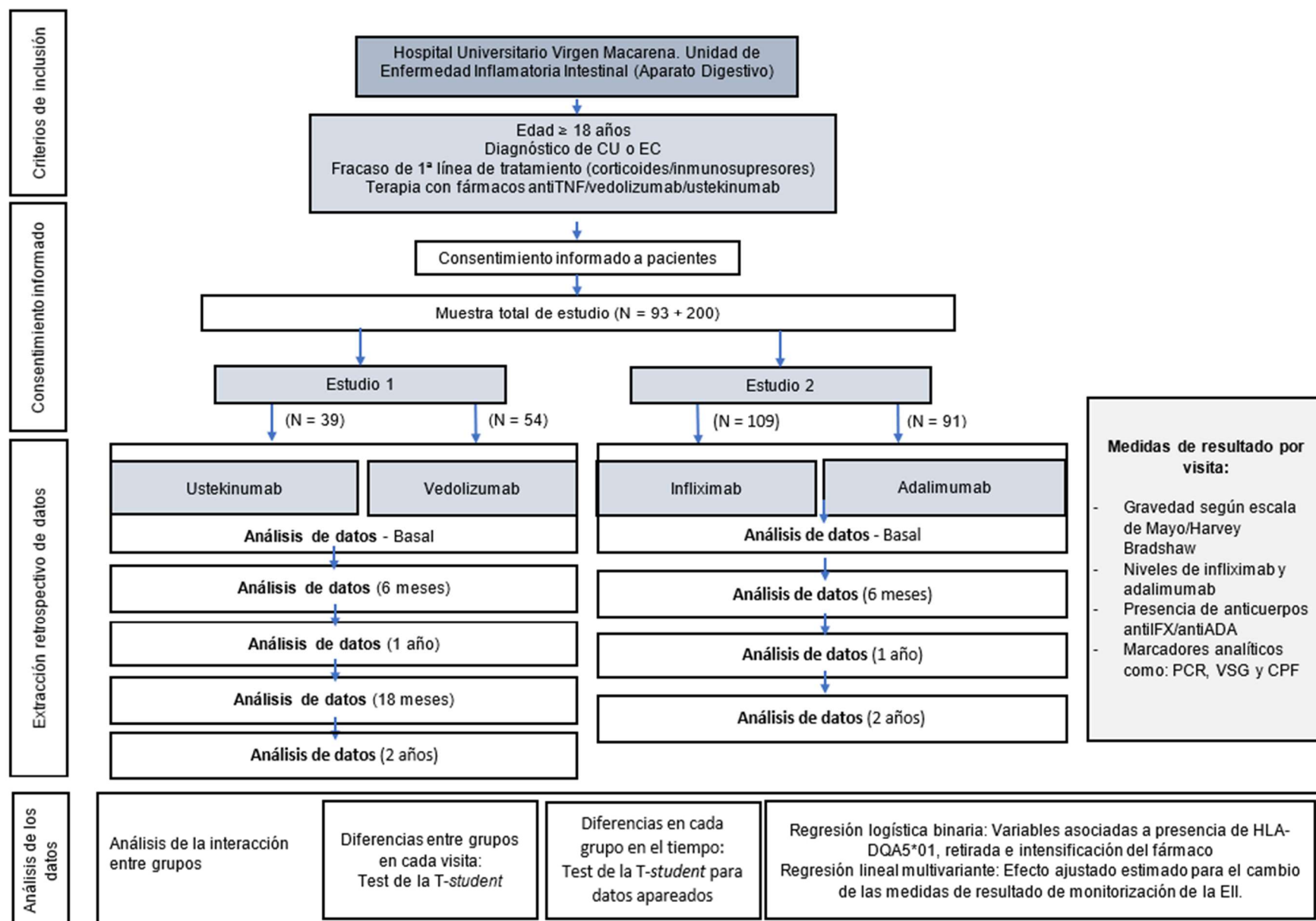


Figura 1. Algoritmo desarrollo del estudio

4.4 Población y muestra

Pacientes con EC y CU que habían o estaban siendo tratados con infliximab, adalimumab, ustekinumab y vedolizumab.

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes mayores de 18 años.
- 2) Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (CU o EC).
- 3) Pacientes tratados con fármacos biológicos anti-TNF con seguimiento al menos durante 2 años.
- 4) Pacientes tratados con nuevos fármacos biológicos (ustekinumab y vedolizumab) con seguimiento durante al menos 1 año.
- 5) Deben haber aceptado participar en el estudio clínico, firmando previamente el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- 1) Pacientes que no hayan sido tratados con alguno de los fármacos arriba indicados (fármacos anti-TNF o vedolizumab o ustekinumab) o no cumplan los criterios de inclusión.

Tamaño muestral

El análisis del tamaño muestral se hizo exclusivamente para los grupos de pacientes que habían recibido tratamiento con fármacos anti-TNF. Así, se determinó que la diferencia mínima que se deseaba detectar en los grupos “HLA + retirada del fármaco vs HLA - no retirada fármaco” fuera de 0.25. Se fijó un error alfa del 5% y una potencia del 80%. Por tanto, se calculó que eran necesarios al menos 49 pacientes en cada grupo para poder efectuar la comparación de la retirada de fármaco cumpliendo estos requisitos.

Para los pacientes tratados con Vedolizumab o Ustekinumab no se calculó tamaño muestral, ya que se seleccionó el total de pacientes tratados con esos fármacos que se tenían en nuestra Unidad.

Recogida y análisis de datos

Las variables analíticas estudiadas (reactantes de fase aguda, niveles del fármaco en sangre (en el caso de infliximab o adalimumab) o la CPF), se obtuvieron del registro informático del historial de los pacientes.

El estudio genético se llevó a cabo de la siguiente forma:

- 1) Análisis de alelos HLA-DQA1*05: el análisis de los alelos HLA-DQA1*05 se realizó en el laboratorio de Autoinmunidad del Hospital Universitario Virgen Macarena.
- 2) Muestras: se extrajo al paciente una muestra de sangre total que se anticoaguló con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La muestra se conservaba refrigerada hasta la extracción de ADN.
- 3) Extracción de ADN: se empleó el kit comercial *MagCore Genomic DNA Whole Blood* en el que se añadía 40µl de proteinasa a 400µl de sangre total en tubos de extracción que se introducen en el extractor *Magcore*, junto con los cartuchos de extracción *Cartridge Code 102 (RBC Bioscience Corp, Taipei, Taiwan)*
- 4) Amplificación: se realizó mediante el protocolo *INNO-LiPA* de amplificación de alelos HLA-DQA1 Y HLA-DQB1 (Fujirebio Iberia, Barcelona, Spain). Los *ependorf* con la 45 µl de mastermix y 5 µl de muestra (concentración de DNA genómico 0,1-7,5µg) se introducían en el termociclador *Eppendorf-Mastercycler* (Eppendorf Iberica, Madrid, España) hasta completar el programa de amplificación de 37 ciclos y una duración total de 725 minutos. Junto a las muestras se amplificaba un control negativo de agua estéril.
- 5) Hibridación reversa: el tipaje molecular de los alelos HLA-DQA1 se realizaba mediante hibridación reversa en tira *INNO-LiPA HLA-DQA1*, automatizada en el analizador *Auto-LiPA 48* (Fujirebio Iberia, Barcelona, España). El material de ADN amplificado se descompone químicamente, y sus hebras se hibridan mediante sondas de oligonucleótidos definidas e inmovilizadas en bandas paralelas sobre tiras basadas en membranas. A continuación se realiza una fase de lavado astringente con el objetivo de eliminar aquel material amplificado mal emparejado. Tras esta fase, se emplea estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina, que permanece

así ligado a aquellos híbridos biotinilados formados anteriormente. El resultado es un precipitado color púrpura/marrón consecuencia de la incubación con una solución de sustrato que incluye un cromógeno. La reacción se frena con otra fase de lavado, produciéndose posteriormente el patrón de reactividad de las sondas.


Una vez terminado finalizada la hibridación se extraían las tiras del analizador, se pegaban en la hoja de soporte y se escaneaban en el ordenador con el programa "Liras for Lipa" (Fujirebio Iberia, Barcelona, España). Con la ayuda de este programa se analizaban los patrones y se identificaban los alelos realizándose una tira por paciente. En cada tira se debía observar el control positivo de conjugado y las dos tiras de control HLA-DQA1.

El control positivo de conjugado refleja la reacción final del conjugado añadido para revelar la hibridación y el sustrato precipitado.

Las dos tiras de control HLA-DQA1 la hibridación manifiestan que se ha incluido una cantidad adecuada de material amplificado de HLA-DQA1 para la hibridación. Esta tira de control se sitúa sobre la línea marcada cuando se pega la tira al soporte. Las tres tiras de control deben ser siempre positivas, excepto en el control negativo. El informe de laboratorio incluía la identificación de los dos alelos HLA-DQA1 que porta el paciente.



Ejemplos de resultados analíticos del HLA-DQA1*05:


Junta de Andalucía
 Consejería de Salud y Familias
 SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Hospital Universitario Virgen Macarena
 Laboratorio de Bioquímica, Microbiología, Hematología y Hemoterapia
 Avda. Dr.Fedriani S/N 41009 Sevilla - Tfno. 955 008000


Nº Petición:	Nombre:
Centro:	Apellidos:
U. Peticionaria:	ID paciente:
Doctor:	Edad:
F.Registro:	Sexo:
	F. Finalización:

HISTOCOMPATIBILIDAD

HLA-DQA1, alelo 1 (alta resolución)	DQA1*01:01	-
HLA-DQA1, alelo 2 (alta resolución)	DQA1*02:01	-

Validado por:

Resultado negativo para HLA-DQA1*05, presenta alelos distintos.


Junta de Andalucía
 Consejería de Salud y Familias
 SERVICIO ANDALUZ DE SALUD


Hospital Universitario Virgen Macarena
 Laboratorio de Bioquímica, Microbiología, Hematología y Hemoterapia
 Avda. Dr.Fedriani S/N 41009 Sevilla - Tfno. 955 008000

Nº Petición:	Nombre:
Centro:	Apellidos:
U. Peticionaria:	ID paciente:
Doctor:	Edad:
F.Registro:	Sexo:
Diagnostico:	F. Finalización:
	Observaciones:

HISTOCOMPATIBILIDAD

HLA-DQA1, alelo 1 (alta resolución)	DQA1*05:05	-
HLA-DQA1, alelo 2 (alta resolución)	DQA1*01:04	-

Resultado positivo para HLA-DQA1*05, presenta un alelo.


Junta de Andalucía
 Consejería de Salud y Familias
 SERVICIO ANDALUZ DE SALUD

Hospital Universitario Virgen Macarena
 Laboratorio de Bioquímica, Microbiología, Hematología y Hemoterapia
 Avda. Dr.Fedriani S/N 41009 Sevilla - Tfno. 955 008000

Nº Petición:	Nombre:
Centro:	Apellidos:
U. Peticionaria:	ID paciente:
Doctor:	Edad:
F.Registro:	Sexo:
Diagnostico:	F. Finalización:
	Observaciones:

HISTOCOMPATIBILIDAD

HLA-DQA1, alelo 1 (alta resolución)	HLA-DQA1*05:05	-
La paciente pose dos alelos HLA-DQA1*05		
HLA-DQA1, alelo 2 (alta resolución)	HLA-DQA1*05:01	-

Resultado positivo para HLA-DQA1*05, presenta los dos alelos.

4.5 Variables del estudio (Tabla 1)

➤ *Infliximab y adalimumab*

Se recogieron variables demográficas como la edad y el sexo. Los datos seleccionados incluyen historia previa de tabaquismo, fecha de diagnóstico de la EII, tratamiento médico no biológico (mesalazina, corticoides sistémicos o tópicos, metrotexato, azatioprina o mercaptopurina) y uso previo de otro fármaco anti-TNF. La tipificación de la EII se realizó empleando la clasificación de Montreal específica para CU en base a sus criterios de extensión (E1= proctitis ulcerosa, E2= colitis izquierda, E3= pancolitis extensa) y gravedad (S0= asintomático, remisión, S1= leve, S2= moderado, S3= grave); y para EC según criterios de edad al diagnóstico (A1= <17 años, A2= 17–40 años y A3= >40 años), extensión (L1=íleon, L2=colon, L3=íleo–colon o L4=afectación generalizada ampliada a tubo digestivo alto) y patrón (B1=no complicado, B2=estenosante, B3= perforante)⁷². Las variables respuesta al tratamiento se definieron como mejoría de los síntomas y de los signos analíticos/endoscópicos de la enfermedad sin corticoterapia, y remisión como desaparición de los mismos. Se registró también la presencia de afectación extraintestinal para ambas entidades y, específicamente, de enfermedad perianal en la EC. La respuesta al medicamento fue evaluada mediante escalas específicas para cada enfermedad. La CU fue monitorizada mediante la escala de Mayo parcial (remisión= <2 puntos, moderado= 2-9 puntos, grave= >9 puntos)⁷³ y la EC mediante el puntaje Harvey-Bradshaw (leve= <6 puntos, moderado=6-12 puntos, grave=>12 puntos)⁷⁴.

<ul style="list-style-type: none">- Puntuación ≤ 4 en el índice de Harvey-Bradshaw para la EC.- Puntuación ≤ 2 en el índice Parcial de Mayo para la CU. (Anexo)	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0= SI (remisión clínica) 1= NO (no remisión clínica)
--	---

Se registraron los niveles en sangre de los fármacos infliximab y adalimumab a los 6, 12 y 24 meses.

Se evaluaron en todos los pacientes antes de cada administración del fármaco (niveles valle) al menos en dos ocasiones y tras 6 meses de tratamiento. Los niveles de anticuerpos (ADAs) se cuantificaron cuando los niveles de IFX eran inferiores a 0,01 µg/ml. Para estas mediciones se empleó un ensayo inmunoenzimático (ELISA) con los kits Progenika (PROMONITOR®).



Kit PROMONITOR®.

Disponible en: http://img.medicaexpo.es/images_me/photo-g/68633-9737624.jpg

Los rangos de normalidad fueron:

- Para IFX: 3-7mcg/mL
- Para ADA: 5-12mcg/mL

La intensificación, la retirada y la adherencia al fármaco, así como la necesidad de cirugía durante el seguimiento fueron también recogidas.

Se solicitó la presencia del alelo HLA-DQA1*05 en sangre y los marcadores inflamatorios de control de la enfermedad: PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG) y la CPF.

➤ *Ustekinumab y vedolizumab*

Se recogió información sobre variables demográficas (sexo, edad) y hábitos tabáquicos. Se registró el diagnóstico inicial de EII (CU o EC) y los distintos tipos según la clasificación de Montreal (ya definidos anteriormente). La actividad de la enfermedad se midió mediante escalas específicas para la EC (índice de Harvey-Bradshaw) y CU (índice de actividad de Mayo). Al igual que con los fármacos anti-TNF también se midió en sangre la presencia de HLA-DQA1*05 y demás datos analíticos (PCR, VSG y CPF).

Las variables respuesta al tratamiento y remisión se evaluaron a los 6 y 12 meses con ustekinumab y hasta los 18 y 24 meses con vedolizumab. La incorporación más tardía de ustekinumab a nuestra unidad de enfermedad inflamatoria intestinal en comparación con vedolizumab, limitó el tiempo de seguimiento.

Otras variables de interés fueron la presencia de complicaciones, las manifestaciones extraintestinales, la adherencia al tratamiento o el uso de tratamientos concomitantes.

Tabla 1. Variables del estudio

VARIABLES	DESCRIPCIÓN
SEXO	1=Varón 2=Mujer
EDAD	Expresada en años
TIPO DE EII	1=Colitis ulcerosa (CU) 2=Enfermedad de Crohn (EC)
MONTREAL CU Extensión (E) Severidad (S)	E1, E2, E3 S1, S2, S
MONTREAL EC Edad (A) Localización (L) Comportamiento (B)	A1, A2, A3 L1, L2, L3, L4 B1, B2, B3
TABACO	Sí=1 No=2 Exfumador=3 Se desconoce=4

MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES	1= Articular 2= Oftalmológicas 3= Dermatológicas 4= Otras
CIRUGÍA	1= Sí 2= No
TRATAMIENTO PRE-ANTI-TNF	1= Sí 2= No
TIPO DE TRATAMIENTO PREANTI-TNF	Azatioprina=1 Metotrexate=2 Mercaptopurina=3
FECHA DE INICIO DEL ANTI-TNF	Expresada en dd/mm/aa
PRIMER ANTI-TNF	1= Infliximab 2= Adalimumab
INTENSIFICACIÓN ANTI-TNF	1= Sí 2= No
FECHA DE INTENSIFICACIÓN	Expresado en dd/mm/aa
TIPO DE INTENSIFICACIÓN	1= aumentando dosis 2=acortando intervalo de administración del fármaco
NIVELES DE ANTI-TNF - Niveles IFX normales: 3-7mcg/mL - Niveles ADA normales: 5-12mcg/mL	1= supraterapéuticos 2= normoterapéuticos 3= infraterapéuticos *Valor expresado en mcg/mL
ÍNDICE DE MAYO (CU)	1= remisión <2 puntos 2= moderado 2-9 puntos 3= grave >9puntos
ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW (EC)	1=leve <6 puntos 2= moderado 6-12 puntos 3= grave >12 puntos
RETIRADA DEL FÁRMACO	1= Sí 2= No
FECHA DE RETIRADA	Expresado en dd/mm/aa
MOTIVO DE RETIRADA	1= Intolerancia 2= Ineficacia 3= Remisión 4= Otros motivos (pérdida de seguimiento, cambio de domicilio...)

PROTEÍNA C REACTIVA - Valor normal 0-5mg/dl	Valor expresado en mg/dl
CALPROTECTINA FECAL - Valor normal 0-50µg/g	Valor expresado en µg/g
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR - Valor normal 0-20mm/h	Valor expresado en mm/h
FECHA DE INICIO DE SEGUNDO ANTI-TNF	Expresado en dd/mm/aa
TIPO DE 2º ANTI-TNF	1= Infliximab 2= Adalimumab
DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANTI-TNF	1= Sí 2= No
TIPO DE ANTICUERPOS	1= Anti-IFX 2= Anti-ADA
FECHA DE APARICIÓN ANTICUERPOS	Expresado en dd/mm/aa
PRESENCIA DE HLADQ-A1*05	1= Sí 2= No
HLADQ-A1*05 ALELOS	1= 1 alelo 2= 2 alelos
OTRO GENOTIPO DISTINTO AL HLADQ-A1*05	

4.6 Indicación de tratamiento con fármacos biológicos

El tipo de fármaco anti-TNF fue indicado en base a las características de la enfermedad y del paciente, la decisión de los médicos responsables de la sección de EII y las preferencias individuales de cada paciente para ajustarse a la pauta/vía de administración del tratamiento.

- Infliximab. La dosis inicial pautada se ajustó al peso, administrándose según las pautas estipuladas cada 8 semanas de forma intravenosa.
- Adalimumab. El fármaco se administró cada 2 semanas de forma subcutánea.

- Ustekinumab se indicó en pacientes que habían fracasado a un fármaco anti-TNF, como segunda línea de tratamiento. La dosis inicial pautaada se ajustó al peso, administrándose cada 8 semanas de forma subcutánea.
- Vedolizumab fue prescrito también como segunda línea de tratamiento, al igual que ustekinumab, cada 8 semanas de forma intravenosa.

4.7 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados y representados gráficamente empleando el paquete IBM SPSS *Statistics* 25 para Windows.

➤ Estadísticos descriptivos y análisis inferencial

Las variables nominales fueron expresadas en forma de frecuencias absolutas (n) y porcentajes. Las variables numéricas continuas y discretas se expresaron en forma de media (\bar{X}) y desviación estándar (DE), o de mediana (Me) y rango intercuartílico (RIC), dependiendo de su distribución. La distribución de normalidad de las variables numéricas fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov cuando la muestra era superior a 50 individuos, en caso contrario se recurrió a la prueba de Shapiro–Wilk. Se consideró que las variables presentaban una distribución normal cuando el resultado de la prueba fue $p > 0,05$.

➤ Contraste de hipótesis

Para la comparación de las variables cualitativas en un mismo momento del tiempo se empleó la prueba Chi-cuadrado de Pearson. El estudio intragrupo de las variables nominales en el tiempo se analizó mediante la prueba de McNemar. La comparación de las variables cuantitativas se realizó con las pruebas paramétricas y no paramétricas pertinentes, según el tipo de distribución. Se empleó la prueba *T-student* para datos independientes para comparar los resultados de las variables numéricas continuas o discretas con distribución gaussiana. Aquellas variables que no cumplían esta distribución se compararon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. La comparación de las variables numéricas en el tiempo se realizó por medio de la prueba *T-student* para datos apareados o la prueba de Wilcoxon, dependiendo de la distribución.

- Modelos de regresión múltiple

Se realizaron modelos de regresión lineal multivariante paso a paso para dilucidar el efecto de las variables del estudio en la puntuación de las escalas Mayo y Harvey Bradshaw. Estos modelos fueron ajustados siguiendo el criterio de información Bayesiano (CIB), controlando por posibles factores de confusión. Los resultados del modelo final fueron reportados usando el efecto estimado (β) no ajustado y ajustado, el error estándar (EE), los intervalos de confianza al 95% y los p valores correspondientes. Los valores del coeficiente de determinación múltiple (R^2) fueron usados para ajustar el modelo. Los factores de inflación de varianza (FIVs) se emplearon para cuantificar la multicolinealidad en los modelos de covariables.

Para identificar las variables que más se asociaban a la presencia de HLA-DQA5*01, la intensificación y la retirada del fármaco anti-TNF se realizaron algoritmos de regresión logística binaria usando el criterio de información CIB. La probabilidad de cada variable para producir el efecto estudiado fue expresada en forma de odds ratio (OR) e intervalo de confianza al 95%.

- Análisis de supervivencia

Para estimar el tiempo hasta que se produce la retirada del fármaco así como la intensificación del mismo, en el que la variable independiente es la presencia del HLA, se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, consiguiendo la probabilidad de supervivencia, mediana y cuartiles (P25;P75). Para comparar la igualdad de las distribuciones del tiempo hasta la retirada de ambos grupos se ha empleado el test de Log-Rank.

Se empleó también un análisis multivariante COX con toda la cohorte para ajustar por posibles factores de confusión como la edad, el sexo, el tabaquismo, el tipo de enfermedad inflamatoria, el tipo de biológico, la presencia de HLA DQ-A1*05 y el uso concomitante de inmunosupresores.

4.8 Fuente de información

Todos los datos fueron recogidos utilizando las historias clínicas digitalizadas de los pacientes del programa DIRAYA del Servicio Andaluz de

Salud. Los parámetros fueron incluidos en una base de datos anonimizados para evitar cualquier filtración de datos personales.

4.9 Aspectos éticos

Dado que se recogieron datos de la historia clínica del paciente, la propuesta de proyecto y el protocolo que la desarrolla fueron sometidos inicialmente a evaluación por un comité de ética e investigación clínica (CEIC) de los hospitales universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. El proyecto se presentó inicialmente el 17 de enero de 2021 y fue aprobado finalmente el 24 de mayo de 2022 (código Interno: 2379-N-20).

El estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus sucesivas actualizaciones, además de la normativa legal vigente (Real Decreto 1090/2015), la Europea (UE) 206/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 Abril del 2016.

4. Resultados

5.1 Estudio con infliximab y adalimumab

5.1.1 Características demográficas (Tabla 2)

Se estudiaron un total de 200 pacientes, 123 varones y 77 mujeres. El 39,5% (n=79) padecían de colitis ulcerosa, siendo en su mayoría colitis izquierda (45,6%, n=36), seguido de proctitis ulcerosa (21,5%, n=17) y de pancolitis (26%, n=26). La gravedad de la enfermedad según la clasificación de Montreal al momento del diagnóstico fue moderada en su mayoría S2 (74,7%, n=59), y en menor medida grave (16,5%, n=13) y leve (8,9%, n=7).

Del 60,5% que presentaban enfermedad de Crohn (n=121), la afectación más frecuente fue ileal (38,3%, n=45), seguida de ileocolon (36,7%, n=44) y colónica (24,2%, n=29). El patrón más común fue el inflamatorio (B1) (63,6%, n=77) y el 33,6% (n=42) presentaban enfermedad perianal concomitante.

La mayoría de los pacientes (44,2%, n=88) eran no fumadores al momento del diagnóstico. La gran mayoría de los pacientes (92,9%, n=183) habían estado en tratamiento previo al biológico con un inmunosupresor (AZA= 123, 67,2%, MTX=18, 9,8%, dos o más fármacos= 42, 23%). El 54,9% (n=109) de los pacientes iniciaron infliximab frente a un 45,5% (n=91) en los que se empleó adalimumab como primer biológico, intensificándose en un 51% (n=102), ya sea en forma de aumento de dosis (35,3%, n=36) o bien acortando el intervalo de administración (64,7%, n=66).

Se midieron los niveles del fármaco en sangre en los primeros 6 meses, entre los 6 y 12 meses, entre los 12 y los 24 meses y por encima de los 24 meses si aún mantenían el tratamiento. Más del 40% se encontraban en rango terapéutico en cada uno de los períodos medidos.

Tabla 2. Características demográficas pacientes en tratamiento con anti-TNF

TOTAL COHORTE	N=200 (100%)	
	N	%
Sexo		
Varón	123	61.5
Mujer	77	38.5
Tabaco		
Sí	50	25.1
No	88	44.2
Exfumador	29	14.6
Se desconoce	32	16.1
Tipo de EII		
Colitis ulcerosa (CU)	79	39.5
Enfermedad de Crohn (EC)	121	60.5
CU: Montreal Extensión		
Proctitis ulcerosa	17	21.5
Colitis izquierda	36	45.6
Pancolitis extensa	26	32.9
CU: Montreal Gravedad		
Leve	7	8.9
Moderado	59	74.7
Grave	13	16.5
EC: Montreal Edad (años)		
<17	11	8.9
17-40	67	54.5
>40	45	36.6
EC: Montreal Extensión		
Íleon	45	38.3
Colon	29	24.2
Ileocolon	44	36.7
L1, L2, L3, L4	1	0.8
EC: Montreal patrón		
No estenosante ni perforante	77	63.6
Estenosante	24	19.8
Perforante	20	16.5
Enfermedad perianal	42	33.6
Tratamiento pre anti-TNF (inmunosupresor)	183	92.9
Primer fármaco empleado inmunosupresor		
Azatioprina (AZA)	123	67,2
Metotrexate (MTX)	18	9,8
2 o más fármacos	42	23

Primer anti-TNF		
IFX	109	54.5
ADA	91	45.5
Intensificación	102	51.0
Tipo de intensificación		
Dosis	36	35.3
Intervalo de tiempo	66	64.7
Niveles de anti-TNF primeros 6 meses de terapia		
Supraterapéuticos	15	18.3
Normoterapéuticos	35	42.7
Infraterapéuticos	32	39.0
Niveles de anti-TNF 6-12 meses de terapia		
Supraterapéuticos	10	14.5
Normoterapéuticos	30	43.5
Infraterapéuticos	29	42.0
Niveles de anti-TNF 12-24 meses de terapia		
Supraterapéuticos	24	22.4
Normoterapéuticos	49	45.8
Infraterapéuticos	34	31.8
Niveles de anti-TNF tras 24 meses de terapia		
Supraterapéuticos	33	32.7
Normoterapéuticos	42	41.6
Infraterapéuticos	26	25.7

La retirada del fármaco ocurrió en 101 pacientes (50,8%) en su mayoría por pérdida de respuesta (71%, n=74) (*Tabla 3*). El tiempo medio de retirada fue a los 32,7 meses (*Tabla 4*).

Tabla 3. Retirada del fármaco

TOTAL COHORTE	N=200 (100%)	
	N	%
Retirada fármaco	101	50.8
Motivo de retirada		
Intolerancia	7	7.3
Pérdida de respuesta	71	74.0
Remisión	11	11.5
Otros	7	7.3

Tabla 4. Tiempo de retirada primer fármaco anti-TNF

	N=200			
	Media	DE	Mediana	RIQ
Tiempo retirada fármaco	32.7	28.6	24	11.3-47.5
Tiempo retirada fármaco hasta 24m	13.3	7.2	13	7-19

5.1.2 Resultados según la presencia del genotipo HLA-DQA1*05

El 35% de la población de estudio portaba el haplotipo HLA- DQA1*05. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo portador y el no portador en cuanto a las variables sexo, edad, tabaco, tipo de enfermedad, patrón, afectación, presencia de enfermedad perianal, toma de fármaco inmunosupresor previo al inicio del biológico y el tipo de fármaco anti-TNF (infliximab o adalimumab) (*Tabla 5*).

Tabla 5. Análisis de los pacientes según la presencia o no del alelo HLA DQ-A1*05

	HLA				p
	SI N=70 (35%)		NO N=130 (65%)		
Sexo					
Varón	41	58.6	82	63.1	0.317
Mujer	29	41.4	48	36.9	
Tabaco					
Sí	16	22.9	34	26.4	0.129
No	29	41.4	59	45.7	
Exfumador	8	11.4	21	16.3	
Se desconoce	17	24.3	15	11.6	
Tipo de EI					
CU	30	42.9	49	37.7	0.287
EC	40	57.1	81	62.3	
CU: Montreal Extensión					
Proctitis ulcerosa	9	30.0	8	16.3	0.326
Colitis izquierda	13	43.3	23	46.9	
Pancolitis extensa	8	26.7	18	36.7	
CU: Montreal Gravedad					
Leve	3	10.0	4	8.2	0.826
Moderado	23	76.7	36	73.5	
Grave	4	13.3	9	18.4	
EC: Montreal Edad (años)					
<17	3	7.0	8	10.0	0.424
17-40	21	48.8	46	57.5	
>40	19	44.2	26	32.5	
EC: Montreal Extensión					
Íleon	12	30.0	34	42.5	0.345
Colon	13	32.5	16	20.0	
Ileocolon	15	37.5	29	36.3	
L1, L2, L3, L4	0	0	1	1.3	

EC: Montreal patrón					
No estenosante ni perforante	24	60.0	53	65.4	0.454
Estenosante	7	17.5	17	21.0	
Perforante	9	22.5	11	13.6	
EC perianal	15	35.7	27	32.5	0.435
Tratamiento pre anti-TNF	66	95.7	117	91.4	0.210
Primer anti-TNF					
IFX	39	55.7	70	53.8	0.459
ADA	31	44.3	60	46.2	

Desarrollo de inmunogenicidad:

Los resultados mostraron que el **35.7% de estos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-TNF frente al 12.3% de pacientes con anticuerpos sin expresión del alelo, de manera estadísticamente significativa** ($p < 0,001$) (*Tabla 6*). Estos resultados se obtuvieron agrupando infliximab y adalimumab. Cuando se comparan ambos, no se observan diferencias estadísticamente significativas. El tiempo medio de desarrollo de éstos fue de 25.9 meses en los pacientes HLA+, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a los HLA- en cuanto al tiempo (*Tabla 7*).

Tabla 6. Desarrollo de inmunogenicidad en función de ser portador o no del alelo

	HLA				p
	SI N=70 (35%)		NO N=130 (65%)		
Presencia de anticuerpos anti-TNF	25	35.7	16	12.3	<0.001
Anticuerpos					
Anti-IFX	17	65.4	11	73.3	0.434
Anti-ADA	9	34.6	4	26.7	

Tabla 7. Tiempo de desarrollo de anticuerpos en portadores/no portadores

HLA									
	SI N=70 (35%)				NO N=130 (65%)				p
	\bar{x}	DE	Me	RIQ	\bar{x}	DE	Me	RIQ	
Tiempo aparición anticuerpos	25.9	28.2	17	9.5-25.8	32.8	29.5	26	11.8-45.5	0.318 ²
Tiempo aparición anticuerpos hasta 24m	12.5	7.7	12	5.5-18.0	12.8	8.5	12.5	3.8-21.8	0.949 ¹

¹Prueba T de Student para muestras independientes

²Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

Intensificación del fármaco:

Se identificó una mayor tasa de intensificación del fármaco en aquellos pacientes portadores (60%) frente a los no portadores (46,2%) de manera estadísticamente significativa ($p=0.042$), sin diferencias en cuanto al tipo de intensificación (aumentando dosis vs acortando intervalo de tiempo) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Intensificación del fármaco según la presencia del alelo

	HLA				p
	SI N=70 (35%)		NO N=130 (65%)		
Intensificación	42	60.0	60	46.2	0.042
Tipo de intensificación					
Dosis	14	33.3	22	36.7	0.373
Intervalo de tiempo	28	66.7	38	63.3	

Retirada de fármaco:

La retirada del fármaco ocurrió también más frecuentemente en los portadores HLA positivos ($p=<0.001$) (**Tabla 9**), sin diferencias en cuanto al

tiempo de retirada del fármaco (media 33.7 meses frente a 31.7 meses en los no portadores ($p=0.909$) (*Tabla 10*).

Tabla 9. Retirada del fármaco según la presencia del genotipo

HLA									
	SI N=70 (35%)				NO N=130 (65%)				p
	\bar{x}	DE	Me	RIQ	\bar{x}	DE	Me	RIQ	
Tiempo retirada fármaco	33.7	30.9	23	12.5-48	31.7	26.4	24	11-48	0.909 ²
Tiempo retirada fármaco hasta 24m	13.9	7.9	16	7.0-21.5	12.7	6.5	12	8-18	0.527 ²

Tabla 10. Tiempo de retirada del fármaco

	HLA				
	SI N=70 (35%)		NO N=130 (65%)		p
Retirada fármaco	50	72.5	51	39.2	<0.001
Motivo de retirada antes del año					
Intolerancia	5	10.0	4	7.8	0.465
Pérdida de respuesta	39	78.0	35	68.6	
Remisión	4	8.0	7	13.7	
Otros	2	4.0	5	9.9	

Respuesta biológica:

Analizando marcadores analíticos como es la PCR o la CPF, únicamente se encontraron diferencias en la evolución de la calprotectina a lo largo del tiempo, en concreto entre los 6 y 24 meses, siendo la tendencia a disminuir su valor en los pacientes que no portan el HLA DQ-A1*05 ($p=0.022$) (*Tablas 11 y 12*).

Tablas 11 y 12. Valores analíticos (PCR y CPF) en función de la presencia del HLA DQ-A1*05.

PRESENCIA DE HLA DQ-A1*05										
		N	\bar{x}	DE	Me	RIQ	p	6-12M	6-24M	12-24M
PCR	6 meses	31	4.1	3.4	3	2-6	0.107 ²			
	12 meses		4.9	3.3	5	2.0-7.5				
	24 meses		9.9	26.5	4.2	1.4-7.0				
CPF	6 meses	14	273.7	216.7	322	64.3-375.0	0.607 ²			
	12 meses		196.5	130.2	165.5	75.7-307.5				
	24 meses		294.5	287.7	155.4	67.7-437.5				

AUSENCIA DE HLA-DQA1*05										
		N	\bar{x}	DE	Me	RIQ	p	6-12M	6-24M	12-24M
PCR	6 meses	94	5.9	10.6	3	1.2-8.0	0.919 ²			
	12 meses		4.9	5.8	3	1.2-6.5				
	24 meses		5.0	8.0	2.4	1-6				
CPF	6 meses	45	799.5	1589.8	298	101-690	0.022 ²	0.275	0.018	0.876
	12 meses		643.6	1571.0	220	109-460				
	24 meses		726.4	1909.9	140	68.5-552.5				

Niveles de fármaco:

Analizando los niveles séricos del fármaco de todos los pacientes, aquellos HLA+ presentaban niveles infraterapéuticos del fármaco tras 6 meses de su inicio (65,2%), encontrándose mayor tendencia a presentar niveles en rango en los HLA- (56,5%). Hallazgos similares ocurrían a los 2 años de tratamiento (65,2% de los portadores frente a un 30,4% en los no portadores). Ambos resultados estadísticamente significativos ($p=0.07$, $p= 0.049$, respectivamente) (**Tabla 13**).

Tabla 13. Niveles séricos del fármaco anti-TNF (todos los pacientes)

	HLA				p
	SI N=70 (35%)		NO N=130 (65%)		
Niveles de anti-TNF primeros 6 meses de terapia					
Supraterapéuticos	5	17.2	10	18.9	0.956
Normoterapéuticos	13	44.8	22	41.5	
Infraterapéuticos	11	37.9	21	39.6	
Niveles de anti-TNF 6-12 meses de terapia					
Supraterapéuticos	4	17.4	6	13.0	0.007
Normoterapéuticos	4	17.4	26	56.5	
Infraterapéuticos	15	65.2	14	30.4	
Niveles de anti-TNF 12-24 meses de terapia					
Supraterapéuticos	8	21.1	16	23.2	0.217
Normoterapéuticos	14	36.8	35	50.7	
Infraterapéuticos	16	42.1	18	26.1	
Niveles de anti-TNF tras 24 meses de terapia					
Supraterapéuticos	12	35.3	21	31.3	0.049
Normoterapéuticos	9	26.5	33	49.3	
Infraterapéuticos	13	38.2	13	19.4	

Cuando se analizaron los niveles de los fármacos dentro de los primeros 6 meses de tratamiento de los pacientes que disponíamos datos, y de éstos se recogieron posteriormente su tendencia entre los 6 y 12 meses, entre los 12 y 24 y tras 24 meses si aún mantenían el tratamiento, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los portadores y no portadores del alelo **(Tabla 14)**.

Tabla 14. Niveles séricos del fármaco anti-TNF (solo pacientes con datos desde el inicio)

	HLA				p
	SI N=70 (35%)		NO N=130 (65%)		
Niveles de anti-TNF primeros 6 meses de terapia					
Supraterapéuticos	5	17.2	10	18.9	0.956
Normoterapéuticos	13	44.8	22	41.5	
Infraterapéuticos	11	37.9	21	39.6	
Niveles de anti-TNF 6-12 meses de terapia					
Supraterapéuticos	4	17.4	6	13.0	0.007
Normoterapéuticos	4	17.4	26	56.5	
Infraterapéuticos	15	65.2	14	30.4	
Niveles de anti-TNF 12-24 meses de terapia					
Supraterapéuticos	8	21.1	16	23.2	0.217
Normoterapéuticos	14	36.8	35	50.7	
Infraterapéuticos	16	42.1	18	26.1	
Niveles de anti-TNF tras 24 meses de terapia					
Supraterapéuticos	12	35.3	21	31.3	0.049
Normoterapéuticos	9	26.5	33	49.3	
Infraterapéuticos	13	38.2	13	19.4	

Análisis multivariante:

Se realizó un análisis multivariante en función del tiempo (hasta 24 meses) en el que las variables a estudio fueron el desarrollo de inmunogenicidad, la retirada del fármaco y la posibilidad de intensificar éste, teniendo en cuenta posibles factores de confusión (edad, sexo, tabaco, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y presencia o no del alelo estudiado). Los resultados fueron que **la presencia del alelo aumenta hasta 7 veces más riesgo de desarrollo de inmunogenicidad (1.943-25.929), se asocia a una mayor probabilidad de retirada de fármaco (HR= 2.732 (1.608-4.640), $p<0.001$) y a una mayor probabilidad de tener que intensificar el tratamiento, en concreto, 2.156 veces (1.334-3.485)**. En este último caso, la mayor intensificación se produciría en pacientes que padecen EC (**Tablas 15, 16 y 17**). No existieron diferencias en cuanto al número de alelos portados. La edad como también puede verse, parece relacionarse, si bien no tendría significación clínica como posteriormente se comenta en la discusión.

Tablas 15, 16 y 17. Regresión de Cox (tiempo de tratamiento hasta 24 meses)

	Regresión Cox (tiempo tratamiento hasta 24m)	
	Inmunogenicidad	
	HR	p
Edad	0.964 (0.930-0.9999)	0.0496
Sexo		
Hombre		Ref.
Mujer	0.391 (0.143-1.067)	0.067
Tabaco		
Sí		Ref.
No	1.733 (0.578-5.194)	0.326
Exfumador	0.735 (0.169-3.203)	0.682
Enfermedad		
EC	1.365 (0.409-4.556)	0.613
CU		Ref.
Presencia de HLA		
Sí	7.098 (1.943-25.929)	0.003
No		Ref.
HLA		
1 alelo	2.095 (0.730-6.010)	Ref.
2 alelos		0.169

	Regresión Cox (tiempo tratamiento hasta 24m)	
	Retirada fármaco	
	HR	p
Edad	1.003 (0.981-1.026)	0.793
Sexo Hombre Mujer	1.200 (0.704-2.043)	Ref. 0.503
Tabaco Sí No Exfumador	0.670 (0.331-1.354) 0.936 (0.396-2.212)	Ref. 0.264 0.881
Enfermedad EC CU	0.857 (0.503-1.462)	0.572 Ref.
Presencia de HLA Sí No	2.732 (1.608-4.640)	<0.001 Ref.

	Regresión Cox (tiempo tratamiento hasta 24m)	
	Intensificación	
	HR	p
Edad	0.994 (0.977-1.012)	0.539
Sexo Hombre Mujer	1.296 (0.808-2.078)	Ref. 0.283
Tabaco Sí No Exfumador	0.708 (0.347-1.442) 1.152 (0.535-2.483)	Ref. 0.341 0.717
Enfermedad EC CU	1.799 (1.125-2.877)	0.014 Ref.
Presencia de HLA Sí No	2.156 (1.334-3.485)	0.002 Ref.

5.1.3 Resultados según el fármaco anti-TNF empleado (Tabla 18)

Hallazgos similares se encontraron en el análisis de los datos en función del tratamiento anti-TNF que recibían (infliximab, adalimumab). El 35,8% y el 34.1% portaban el alelo a estudio en ambos grupos (IFX y ADA) respectivamente.

No se hallaron diferencias en cuanto al sexo, tipo de EII, la gravedad y extensión en CU (según Montreal), el patrón de EC, la presencia de enfermedad perianal, el consumo de tabaco ni la administración de tratamiento anti-TNF previo, salvo en la edad (IFX: $p=0.018$, ADA: $p=0.041$, Tabla 19). También existía una mayor tendencia de afectación colónica en los pacientes que se encontraban en tratamiento con infliximab y eran portadores del alelo (L2 de la clasificación de Montreal) ($p=0.0019$).

Tabla 18. Análisis de los pacientes en función del fármaco anti-TNF empleado

	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
Sexo										
Varón	23	59.0	49	70.0	0.170	18	58.1	33	55.0	0.479
Mujer	16	41.0	21	30.0		13	41.9	27	45.0	
Tabaco										
Sí	9	23.1	19	27.1	0.126	7	22.6	15	25.4	0.720
No	16	41.0	34	48.6		13	41.9	25	42.4	
Exfumador	5	12.8	12	17.1		3	9.7	9	15.3	
Se desconoce	9	23.1	5	7.1		8	25.8	10	16.9	
Tipo de EII										
CU	19	48.7	35	50.0	0.529	11	35.5	14	23.3	0.163
EC	20	51.3	35	50.0		20	64.5	46	76.7	
CU: Montreal Extensión										
Proctitis	4	21.1	5	14.3	0.748	5	45.5	3	21.4	0.439
C. izquierda	9	47.4	16	45.7		4	36.4	7	50.0	
Pancolitis	6	31.6	14	40.0		2	18.2	4	28.6	

CU: Montreal Gravedad	2	10.5	2	5.7	0.798	1	9.1	2	14.3	0.367
Leve	13	68.4	26	74.3		10	90.9	10	71.4	
Moderado	4	21.1	7	20.0		0	0	2	14.3	
Grave										
EC: Montreal Edad (años)	0	0	3	8.8	0.273	3	14.3	5	10.9	0.583
<17	12	54.5	20	58.8		9	42.9	26	56.5	
17-40	10	45.5	11	32.4		9	42.9	15	32.6	
>40										
EC: Montreal Extensión	6	30.0	16	47.1	0.019	6	30.0	18	39.1	0.291
Ileon	10	50.0	4	11.8		3	15.0	12	26.1	
Colon	4	20.0	13	38.2		11	55.0	16	34.8	
Ileocolon	0	0	1	2.9		0	0	0	0	
L1, L2, L3, L4										
EC: Montreal patrón	13	65.0	19	54.3	0.649	11	55.0	34	73.9	0.226
Inflamatorio	4	20.0	11	31.4		3	15.0	6	13.0	
Estenosante	3	15.0	5	14.3		6	30.0	6	13.0	
Perforante										
Enfermedad perianal	8	40.0	15	41.7	0.566	7	31.8	12	25.5	0.394
Tratamiento pre anti-TNF	37	94.9	65	94.2	0.626	29	96.7	52	88.1	0.176

Tabla 19. Edad según el tipo de fármaco

HLA									
	SI N=39 (35.8%)				NO N=70 (64.2%)				p
	\bar{x}	DE	Me	RIQ	\bar{x}	DE	Me	RIQ	
IFX	45.5	11.6	46	39-53	39.8	13.9	37	27.8-50.0	0.018 ²
ADA	44.6	13.0	44	40-52	38.7	12.7	37.5	29.0-48.8	0.041 ¹

Desarrollo de inmunogenicidad:

El desarrollo de anticuerpos también fue significativo en ambos grupos y en los pacientes que expresaban el genotipo (35.9% en el grupo de infliximab, 35,5% en el grupo de adalimumab) frente a los que no ($p < 0.05$) (Tabla 20). Se analizó también si el tratamiento inmunosupresor concomitante se asociaba con menor riesgo de desarrollo de anticuerpos, mostrando que el uso combinado de ambos fármacos en los primeros 6 meses de tratamiento, se asociaba de manera estadísticamente significativa a los pacientes que no portaban el alelo y que no habían desarrollado anticuerpos anti-TNF (Tabla 21).

Tabla 20. Desarrollo de inmunogenicidad en función del tipo del fármaco

	IFX					ADA				
	HLA									
	SI N=39 (35.8%)		NO N=70 (64.2%)		p	SI N=31 (34.1%)		NO N=60 (65.9%)		p
N	%	N	%	N		%	N	%		
Acs anti-TNF	14	35.9	9	12.9	0.006	11	35.5	7	11.7	0.009
Tipo										
Anti-IFX	13	92.9	8	88.9	0.636	4	36.3	3	42.9	0.526
Anti-ADA	1	7.1	1	11.1		7	63.6	4	57.1	

Tabla 21. Tratamiento inmunosupresor concomitante

	PRESENCIA DE ANTICUERPOS					AUSENCIA DE ANTICUERPOS				
	HLA									
	SI N=25 (61.0%)		NO N=16 (39.0%)		p	SI N=45 (28.3%)		NO N=114 (71.7%)		p
N	%	N	%	N		%	N	%		
IS 6m	14	56.0	9	56.3	0.621	16	35.6	61	54.5	0.024
IS 12m	11	44.0	8	50.0	0.478	14	31.1	48	42.9	0.118
IS 24m	7	30.4	8	53.3	0.142	12	27.3	35	33.0	0.312

Intensificación del fármaco:

No encontramos en este caso, diferencias significativas con respecto a la intensificación del fármaco, en contraposición a lo descrito anteriormente cuando analizamos pacientes tratados con anti-TNF de forma conjunta y en función del genotipo estudiado ([Tabla 22](#)).

Tabla 22. Intensificación del fármaco en función del tipo de anti-TNF

	IFX					ADA				
	HLA									
	SI N=39 (35.8%)		NO N=70 (64.2%)		p	SI N=31 (34.1%)		NO N=60 (65.9%)		p
N	%	N	%	N		%	N	%		
Intensificación	25	64.1	39	55.7	0.259	17	54.8	21	35.0	0.056
Tipo										
Dosis	9	36.0	18	46.1	0.484	3	17.6	4	19.0	0.624
Intervalo tiempo	16	64.0	21	53.9		14	82.4	17	81.0	

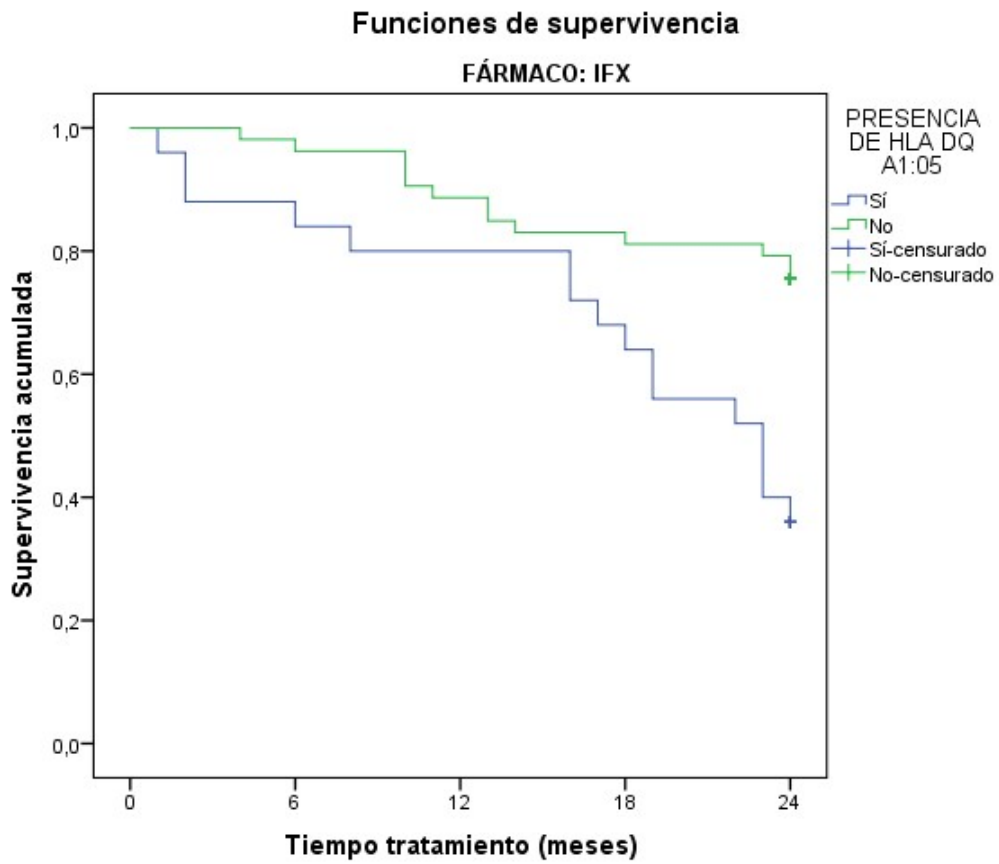
Retirada del fármaco:

De los 109 pacientes en tratamiento con IFX, se retiró el fármaco en un 76.9% de los pacientes portadores; de los 91 pacientes con ADA, se retiró en un 66.7%, ambos resultados significativos ($p=0.001$ (**Tabla 23**)). Además, se realizó un análisis de supervivencia para ambos fármacos en el que se puede observar una mayor tendencia a la retirada del fármaco a lo largo del tiempo (hasta 24 meses) en los pacientes portadores del alelo (**Figuras 2, 3 y 4**).

Tabla 23. Retirada del fármaco anti-TNF en función de ser portador o no del HLA-DQA1*05

	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
Retirada	30	76.9	30	42.9	0.001	20	66.7	21	35.0	0.004
Motivo										
Intolerancia	3	10.0	1	3.3	0.966	2	10.0	3	14.3	0.146
Ineficacia	21	70.0	21	70.0		18	90.0	14	66.7	
Remisión	4	13.3	6	20.0		0	0	1	4.7	
Otros	2	6.7	2	6.7		0	0	3	14.3	

Figura 2. Método de Kaplan-Meyer para análisis de supervivencia (IFX)

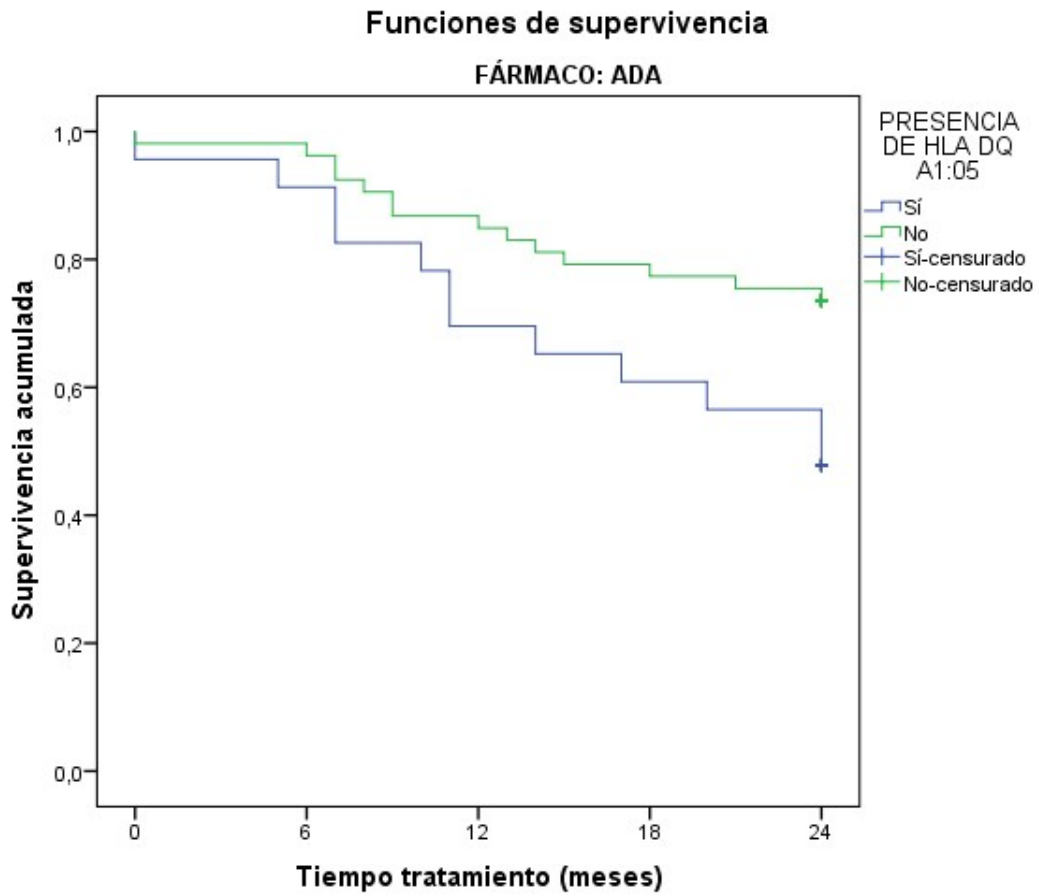


Comparaciones globales

INFLIXIMAB	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,599	1	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de PRESENCIA DE HLA DQ A1:05.

Figura 3. Método de Kaplan-Meyer para análisis de supervivencia (ADA)

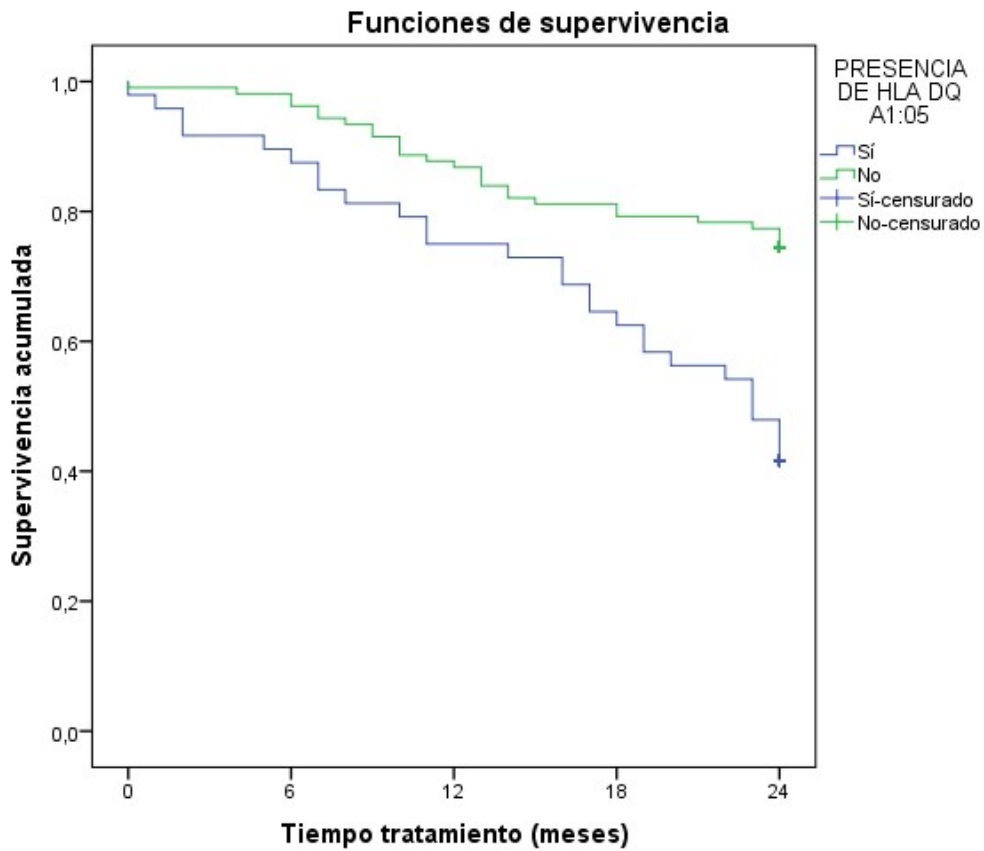


Comparaciones globales

ADALIMUMAB	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,700	1	,030

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de PRESENCIA DE HLA DQ A1:05.

Figura 4. Método de Kaplan-Meyer para análisis de supervivencia (IFX + ADA)



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,611	1	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de PRESENCIA DE HLA DQ A1:05.

Tasas de respuesta:

En cuanto a la respuesta según los índices de actividad para ambas enfermedades, el alelo HLA-DQA1*05 se relacionó con una peor respuesta al tratamiento con IFX a los 6 meses en EC (*Harvey-Bradshaw* = 6.0 ± 2.2 ; $p=0.024$) y a los 2 años en CU (*Mayo score* = $4,8 \pm 2.5$; $p=0.016$) (**Tabla 24**). Una peor respuesta a ADA en EC también fue estadísticamente significativa a los 6 meses ($p=0,013$) y al año ($p=0,005$) de seguimiento, en los pacientes portadores del alelo (**Tabla 25**) (**Figuras 5 y 6**).

Tabla 24. Respuesta según los índices de actividad para CU y EC (grupo IFX)

	IFX								
	HLA								
	SI N=39 (35.8%)				NO N=70 (64.2%)				
	\bar{x}	DE	Me	RIQ	\bar{x}	DE	Me	RIQ	p
Mayo pre-anti-TNF	7.1	2.1	7	5.8-8.3	7.9	2.3	8.5	6-10	0.159 ²
Mayo 6m	5.0	1.8	5	3-6	5.5	2.1	6	4-7	0.413 ¹
Mayo 12m	4.5	2.2	4	3.0-6.5	4.1	1.6	5	3-5	0.459 ²
Mayo 24m	4.8	2.5	5	2.3-7.0	3.1	2.0	3	1-5	0.016 ²
IHB pre- anti-TNF	8.4	2.6	7.5	6.3-10.0	7.7	2.3	7	6-9	0.320 ²
IHB 6m	6.0	2.2	5	4.8-8.3	4.7	2.3	4	3.0-6.8	0.024 ²
IHB 12m	5.5	2.3	6	4-7	5.2	3.1	4	3.0-7.3	0.468 ²
IHB 24m	5.8	2.3	6.5	4.5-7.0	4.7	3.2	4	2-7	0.116 ²

Tabla 25. Respuesta según los índices de actividad para CU y EC (ADA)

ADA									
HLA									
	SI N=39 (35.8%)				NO N=70 (64.2%)				p
	\bar{x}	DE	Me	RIQ	\bar{x}	DE	Me	RIQ	
Mayo pre-anti-TNF	7.1	2.1	8	5-9	7.0	3.6	6.5	4.2-10.0	0.957 ¹
Mayo 6m	6.1	2.7	7	3-8	4.9	2.5	5	2.8-6.0	0.270 ¹
Mayo 12m	4.8	2.1	5	3.0-6.5	3.8	2.2	4	2-5	0.296 ¹
Mayo 24m	4.5	2.3	5	2.5-6.3	3.8	2.8	3	1.3-6.0	0.667 ¹
IHB pre-anti-TNF	8.0	3.1	7	7.0-10.8	6.5	2.7	6	4.8-8.0	0.054 ¹
IHB 6m	8.0	3.1	7	7.0-10.8	6.5	2.7	6	4.8-8.0	0.013 ²
IHB 12m	5.4	2.5	6	4.0-7.8	3.6	1.9	3	2-5	0.005 ²
IHB 24m	5.1	2.8	5	3.0-7.5	4.1	2.7	3	2-6	0.173 ²

Figura 5. Respuesta (IFX/ADA) para colitis ulcerosa según la presencia del alelo

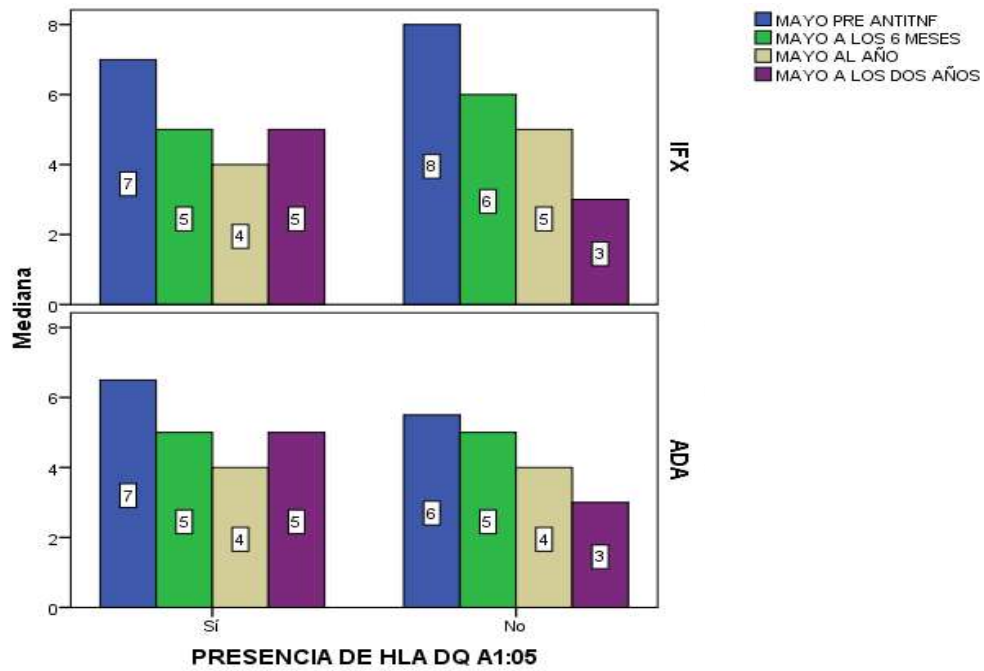
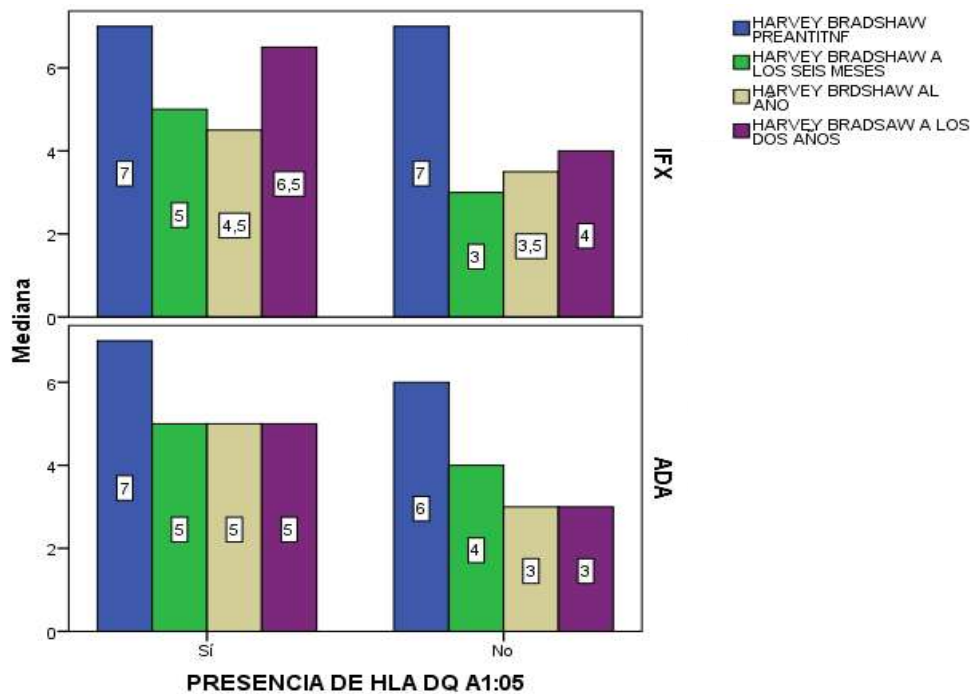


Figura 6. Respuesta (IFX/ADA) para enfermedad de Crohn según la presencia del alelo



Respuesta biológica:

Cabe destacar que, que en ambos grupos y para aquellos portadores del alelo, presentaba valores más elevados de PCR a los dos años de tratamiento para IFX ($p= 0.029$) y al año de tratamiento para ADA ($p=0.047$), sin diferencias en el resto de períodos o para la CPF (*Tabla 26 y 27*).

Tabla 26. Valores analíticos (PCR, CPF) grupo IFX

IFX									
HLA									
	SI N=39 (35.8%)				NO N=70 (64.2%)				p
	\bar{x}	DE	Me	RIQ	\bar{x}	DE	Me	RIQ	
PCR 6m	6.7	7.2	4	2.4-10.0	7.8	12.9	5	2.1-9.1	0.840 ²
CPF 6m	1757.5	3580.5	390	49.4- 2000.0	1042.2	1916.0	510	131- 992	0.788 ²
PCR 12m	8.0	13.2	5	2.3-7.5	5.6	6.3	3	2.0-6.5	0.153 ²
CPF 12m	531.6	468.5	400	192.5- 707.5	449.9	983.1	190	99-465	0.071 ²
PCR 24m	13.2	28.0	5	3.1-8.0	5.3	9.2	3	1-6	0.029 ²
CPF 24m	509.2	707.9	360.4	71-635	475.1	806.7	219	87.8- 550.0	0.4942

Tabla 27. Valores analíticos (PCR, CPF) grupo ADA

ADA									
HLA									
	SI N=39 (35.8%)				NO N=70 (64.2%)				p
	\bar{x}	DE	Me	RIQ	\bar{x}	DE	Me	RIQ	
PCR 6m	5.8	10.7	2.5	1.4-7.0	5.3	8.1	2.1	1.0-6.6	0.765 ²
CPF 6m	519.6	502.2	340	184.0- 718.2	444.5	660.6	163	46.8- 500.0	0.104 ²
PCR 12m	11.7	20.1	5	1.2-11.0	4.6	6.1	2	0.9-6.6	0.047 ²
CPF 12m	757.2	2126.2	265	151.5- 523.3	537.5	1407.9	175	95-365	0.135 ²
PCR 24m	6.3	9.4	3.4	1.8-6.5	4.9	5.5	2.3	1.1-6.8	0.531 ²
CPF 24m	293.4	304.8	110.8	53.5- 550.0	742.1	1970.9	120	48.7- 588.8	0.9302

Niveles de fármaco:

Teniendo en cuenta toda la cohorte, portar este HLA se asoció con niveles infraterapéuticos del fármaco en sangre tras 6 meses, en ambos grupos de tratamiento ($p=0.042$), (**Tabla 28**).

Tabla 28. Niveles séricos de ambos fármacos anti-TNF en función del genotipo HLA

	IFX					ADA				
	HLA									
	SI N=39 (35.8%)		NO N=70 (64.2%)		p	SI N=31 (34.1%)		NO N=60 (65.9%)		p
N	%	N	%	N		%	N	%		
Niveles anti-TNF primeros 6m										
Supratx										
Normotx	2	14.3	3	9.7	0.743	3	20.0	7	31.8	0.516
Infratx	6	42.9	11	35.5		7	46.7	11	50.0	
	6	42.9	17	54.8		5	33.3	4	18.2	
Niveles anti-TNF 6-12m										
Supratx	3	16.7	1	3.6	0.042	1	20.0	5	27.8	0.018
Normotx	4	22.2	16	57.1		0	0	10	55.6	
Infratx	11	61.1	11	39.3		4	80.0	3	16.7	
Niveles anti-TNF 12-24m										
Supratx	4	17.4	8	17.8	0.061	4	26.7	8	33.3	0.886
Normotx	6	26.1	24	53.3		8	53.3	11	45.8	
Infratx	13	56.5	13	28.9		3	20.0	5	20.8	
Niveles anti-TNF tras 24m										
Supratx	6	27.3	8	24.2	0.196	6	50.0	13	38.2	0.469
Normotx	5	22.7	15	45.5		4	33.3	18	52.9	
Infratx	11	50.0	10	30.3		2	16.7	3	8.8	

5.2 Estudio con ustekinumab y vedolizumab

5.2.1 Características demográficas (Tabla 29)

Se incluyeron en el estudio un total de 93 pacientes, de los cuales el 38,7% (n=39) estaban en tratamiento con ustekinumab, siendo pacientes con enfermedad de Crohn -pues posteriormente se aprobó su indicación en colitis ulcerosa- y cuya afectación era mayoritariamente ileocólica (n=17, 43%) y de patrón inflamatorio (B1, n=20, 51%). El 51% presentaban enfermedad perianal y eran mujeres. La indicación principal de inicio de ustekinumab fue el fallo previo a otro biológico (n=38, 97%), solo en un paciente se indicó por intolerancia a éste.

El segundo grupo de tratamiento incluyó a 54 pacientes que fueron tratados con vedolizumab, en su mayoría mujeres (n=33, 61%) y con enfermedad de Crohn (n=29). La afectación fue predominantemente ileocólica (n=12) y patrón inflamatorio (n=13) en el caso de EC, y de colon izquierdo en la CU. La enfermedad perianal estuvo presente en 11 pacientes (20,3%). La mayoría habían estado previamente en tratamiento con anti-TNF (n=47, 87%).

Tabla 29. Características demográficas total pacientes (ustekinumab, vedolizumab)

	USTEKINUMAB N=39		VEDOLIZUMAB N=54	
	N	%	N	%
Sexo				
Varón	19	48,7	21	38,9
Mujer	20	51,3	33	61,1
Tabaco				
No	21	53,8	37	68,5
Exfumador	8	20,5	7	13
Sí	10	25,6	10	18,5
EC/CU: Montreal edad (años)				
A1	5	12,8	14	25,9
A2	28	71,8	29	53,7
A3	6	15,4	11	20,4

EC: Montreal				
Localización				
L1	16	41	6	11,1
L2	5	12,8	11	20,4
L3	17	43,6	14	25,9
L4	1	2,6	0	0
EC: Montreal				
Comportamiento				
B1	20	51,3	13	24
B2	11	28,2	8	14,8
B3	8	20,5	8	14,8
CU: Montreal				
Localización				
E1			6	11,1
E2			15	27,8
E3			4	7,4
CU: Montreal				
Severidad				
S1			7	13
S2			12	22,2
S3			6	11,1
Enfermedad perianal	20	51,3	11	20,4
Manifestaciones extraintestinales	12	30,8	24	44,4
Corticoides concomitantes	33	84,6	36	66,6
Azatioprina concomitante	25	64,1	7	12,9
Metotrexato concomitante	13	33,3	7	12,9
Tratamiento anti-TNF previo	39	100%	47	87

5.2.2 Características según la presencia del alelo HLA-DQA1*05

Un 35,9% (n=14) de los pacientes en tratamiento con ustekinumab y un 38,9% (n=21) con vedolizumab eran portadores de este genotipo. Como se muestra en las **Tablas 30 y 31**, no se encontraron diferencias demográficas o fenotípicas significativas entre los portadores del HLA-DQA1*05 frente a los no portadores, en ninguno de los grupos de tratamiento. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a manifestaciones extraintestinales, enfermedad perianal y tratamientos previos o concomitantes.

Tabla 30. Características demográficas en función de la presencia del HLA-DQA1*05 (ustekinumab)

Presencia de HLA DQ A1*05					
	Sí		No		p valor*
	N=14 (35.9%)		N=25 (64.1%)		
	N	%	N	%	
Sexo					
Varón	6	42.9	13	52.0	0.416*
Mujer	8	57.1	12	48.0	
Tabaco					
No	8	57.1	13	52.0	0.767*
Exfumador	2	14.3	6	24.0	
Sí	4	28.6	6	24.0	
EC: Montreal edad (años)					
A1	2	14.3	3	12.0	0.973*
A2	10	71.4	18	72.0	
A3	2	14.3	4	16.0	
EC: Montreal Localización					
L1	7	50.0	9	36.0	0.262*
L2	0	0	5	20.0	
L3	7	50.0	10	40.0	
L4	0	0	1	4.0	
EC: Montreal Comportamiento					
B1	8	57.1	12	48.0	0.311*
B2	2	14.3	9	36.0	
B3	4	28.6	4	16.0	
Enfermedad perianal	6	42.9	12	48.0	0.511*

Manifestaciones extraintestinales	3	21.4	9	36	0.283*
Corticoides concomitantes	13	92.9	20	80.0	0.282*
Azatioprina concomitante	8	57.1	17	68.0	0.368*
Metotrexato concomitante	5	35.7	8	32.0	0.542*
Tratamiento anti-TNF previo	14	100	25	100	- α

*Valor p determinado por la prueba chi-cuadrado

α No se ha calculado el valor p porque "tratamiento previo con anti-TNF" es una constante

Tabla 31. Características demográficas en función de la presencia del HLA-DQA1*05 (vedolizumab)

Presencia de HLA DQ A1*05					
	Sí		No		p valor*
	N=21 (38.9%)		N=33 (61.1%)		
	N	%	N	%	
Sexo					
Varón	10	47.6	11	33.3	0.222
Mujer	11	52.4	22	66.7	
Tabaco					
No	15	71.4	22	66.7	0.810
Exfumador	3	14.3	4	12.1	
Sí	3	14.3	7	21.2	
Tipo de EII					
EC	6	28.6	23	69.7	0.004
CU	15	71.4	10	30.3	
Edad Montreal (EC, CU)					
A1	5	23.8	9	27.3	0.489
A2	10	47.6	19	57.6	
A3	6	28.6	5	15.2	
EC: Montreal Localización					
L1	1	16.7	5	21.7	0.345
L2	1	16.7	10	43.5	
L3	4	66.7	8	34.8	

CU: Montreal					
Localización					
E1	4	26.7	2	20.0	0.870
E2	9	60.0	6	60.0	
E3	2	13.3	2	20.0	
EC: Montreal					
Comportamiento					
B1	3	50.0	10	43.5	0.793
B2	2	33.3	6	26.1	
B3	1	16.7	7	30.4	
CU: Montreal Severidad					
S1	6	40.0	1	10.0	0.156
S2	7	46.7	5	50.0	
S3	2	13.3	4	40.0	
Enfermedad perianal	2	9.5	9	27.3	0.107
Manifestaciones extraintestinales	6	28.6	18	54.5	0.055
Corticoides concomitantes	13	61.9	23	71.9	0.321
Azatioprina concomitante	3	14.3	4	12.1	0.563
Metotrexate concomitante	2	9.5	5	15.2	0.437
Tratamiento anti-TNF previo	19	90.5	28	84.8	0.437

*Valor p determinado por la prueba chi-cuadrado.

Según el método de Kaplan-Meier, en cuanto a las variables de respuesta y remisión, el 50% de los pacientes tratados con ustekinumab con HLA-DQA1*05 estaban en remisión un año después del inicio del tratamiento, mientras que era del 56% en los que no tenían el alelo. No se encontraron diferencias significativas entre portadores y no portadores (respuesta $p=0,325$; remisión $p=0,671$) (*Tabla 32, Figura 7*). En los pacientes tratados con vedolizumab, se observaron tasas de remisión numéricamente superiores a los 2 años en los portadores del HLA-DQA1*05 (44,4%) en comparación con los no portadores (30,3%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (respuesta $p=0,166$; remisión $p=0,494$) (*Tabla 33, Figura 8*).

Tabla 32. Respuesta y remisión de los pacientes en tratamiento con ustekinumab dependiendo de la presencia de HLA-DQA1*05.

Presencia de HLA DQ A1*05					
	Sí		No		p valor
	N=14 (35.9%)		N=25 (64.1%)		
	N	%	N	%	
Respuesta					
6 meses	10	71.4	18	72.0	0.624
12 meses	9	64.3	20	80.0	0.241
Remisión					
6 meses	6	42.9	16	64.0	0.173
12 meses	7	50.0	14	56.0	0.489

Figura 7. Respuesta y remisión de los pacientes en tratamiento con ustekinumab dependiendo de la presencia de HLA-DQA1*05.

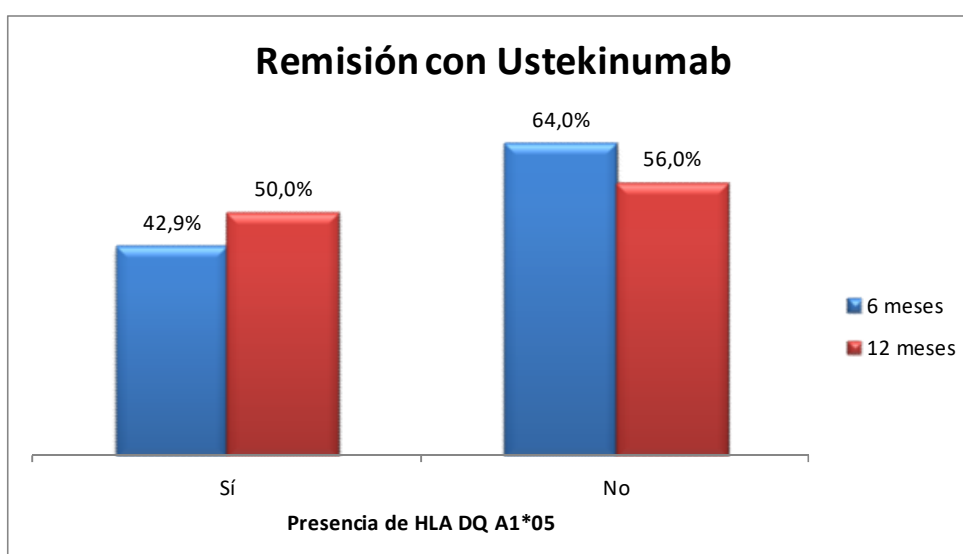
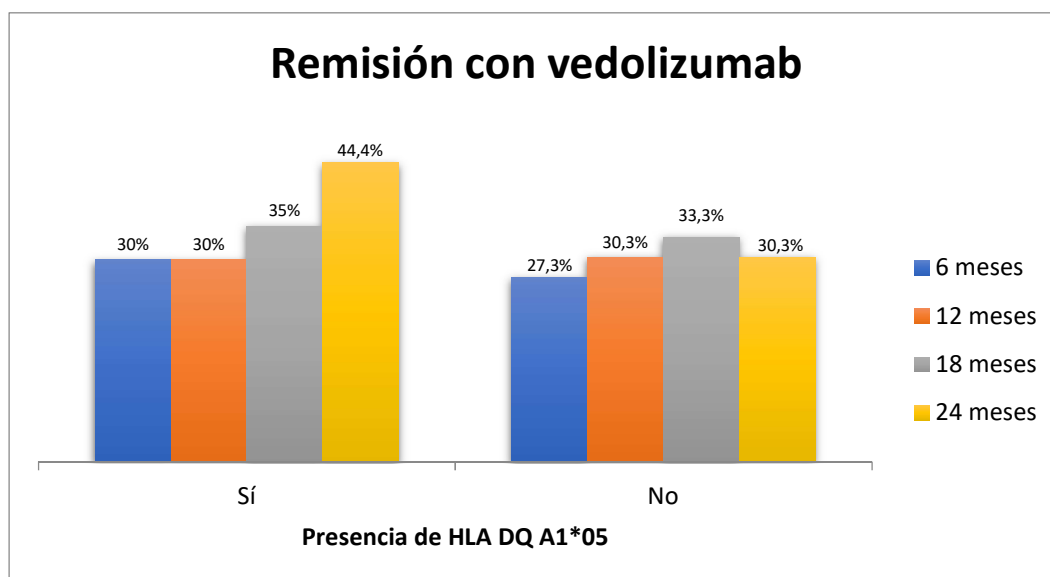


Tabla 33. Respuesta y remisión de los pacientes en tratamiento con vedolizumab dependiendo de la presencia de HLA-DQA1*05.

Presencia de HLA DQ A1*05					
	Sí		No		p valor
	N=21 (38.9%)		N=33 (61.1%)		
	N	%	N	%	
Respuesta					
6 meses	7	35.0	12	36.4	0.580
12 meses	6	31.6	11	34.4	0.544
18 meses	7	36.8	12	37.5	0.602
24 meses	10	55.6	10	31.3	0.084
Remisión					
6 meses	6	30.0	9	27.3	0.535
12 meses	6	30.0	10	30.3	0.616
18 meses	7	35.0	11	33.3	0.566
24 meses	8	44.4	10	30.3	0.240

Figura 8. Respuesta y remisión de los pacientes en tratamiento con vedolizumab dependiendo de la presencia de HLA-DQA1*05.



Análisis multivariante:

En un análisis multivariante COX con toda la cohorte, ajustando por posibles factores de confusión (edad, sexo, tabaquismo, tipo de enfermedad inflamatoria, tipo de biológico, presencia de HLA DQ-A1*05 y uso concomitante de inmunosupresores), los pacientes que recibieron ustekinumab tuvieron más probabilidades de alcanzar la remisión a los 12 meses de seguimiento (HR=2,011; IC 95%: [1,047-3,861], p=0,036). No se encontraron resultados significativos para las demás características (*Tabla 34*).

Tabla 34. Análisis multivariado COX con toda la cohorte para ajuste de factores de confusión.

TOTAL DE COHORTE (UST + VDZ)	Regresión Cox (Tiempo seguimiento hasta 12 meses)	
	Remisión	
	HR	p valor
Fármaco Vedolizumab Ustekinumab	2.011 (1.047- 3.861)	Ref. 0.036
Edad		0.755
Sexo Hombre Mujer		Ref. 0.300
Tabaco Sí No Exfumador		Ref. 0.442 0.636
Tipo de EII EC CU		Ref. 0.567
Presencia de HLA Sí No		0.907 Ref.
AZA concomitante Sí No		0.577 Ref.
MTX concomitante Sí No		0.880 Ref.

Respuesta biológica:

Se analizaron los niveles de PCR, VSG y CPF a los 3, 6 y 12 meses para ustekinumab. Sólo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la VSG a los 6 meses, siendo la mediana mayor en los portadores (Me=13) que en los no portadores (Me=7), ($p=0,023$). Para vedolizumab, estas mismas mediciones se obtuvieron a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, con hallazgos estadísticamente significativos para la PCR a los 3, 6 y 24 meses, siendo mayor en los no portadores ($p<0,05$).

Se analizó la relación entre la intensificación farmacológica y la presencia del alelo y no se encontraron diferencias estadísticas significativas. En el caso de ustekinumab, el 28,6% de los pacientes portadores intensificaron el fármaco frente al 36% de los no portadores ($p=0,458$). En el caso de los pacientes tratados con vedolizumab, el 42,9% de los portadores del alelo intensificaron el fármaco frente al 27,3% de los no portadores ($p=0,187$), (*Tabla 35*).

Tabla 35. Intensificación de ustekinumab y vedolizumab en función del alelo HLA DQ A1:05

INTENSIFICACIÓN	Ustekinumab					Vedolizumab				
	HLA DQ A1:05									
	Sí N=14 (35.9%)		No N=25 (64.1%)		p valor	Sí N=21 (38.9%)		No N=33 (61.1%)		p valor
	N	%	N	%		N	%	N	%	
	4	28.6	9	36.0	0.458	9	42.9	9	27.3	0.187

5. *Discusión*

Conocer los mecanismos que favorecen el fallo, así como los predictores de respuesta de los fármacos anti-TNF y de los nuevos biológicos, supondría una verdadera revolución al facilitar la optimización del tratamiento de estos pacientes y, lo que es mejor, personalizar el tratamiento para cada paciente según sus características. Esto conseguiría una mejor evolución del paciente, con menos brotes y con una disminución de las tasas de cirugía, y de las hospitalizaciones. Además, evitaría el cambio continuo de tratamientos, y, por otro lado, aumentaría la eficacia, disminuyendo el coste, y, por tanto, con una mayor rentabilidad clínica.

Entre los factores relacionados con la respuesta a estos biológicos, ha cobrado especial interés la genética. Se han desarrollado algunos estudios^{60,75,76} que hablan a favor de un polimorfismo que conlleva un riesgo elevado de inmunogenicidad y, por tanto, una peor respuesta. La literatura científica no es muy amplia a día de hoy. Se comenta en las siguientes líneas.

En nuestro estudio, tratamos de correlacionar la presencia de mutaciones genéticas en el gen HLA-DQA1*05 con la respuesta a los fármacos biológicos. En 2018, Sazonovs et al.⁶⁰, por primera vez demostró en una cohorte de 1240 pacientes, que la presencia de una variación genética de la región del gen del antígeno leucocitario humano de clase II (HLA-DQA1*05, rs2097432) se encontraba relacionado con un mayor riesgo de formación de ADA contra el infliximab, y en menor medida, contra adalimumab, en personas con EC. Posteriormente, otros autores realizaron estudios en la misma línea. Wilson et al.⁷⁵, también demostró que ser portador del HLA-DQA1*05 (rs2097432) se asociaba con la formación de anticuerpos contra infliximab, y lo que es más importante, con una mayor probabilidad de perder respuesta y suspender el fármaco. En concreto, objetivaron que los portadores del alelo presentaban hasta seis veces más riesgo de inmunogenicidad y dos veces de suspender el fármaco, incluso teniendo en cuenta otros factores como la edad, el sexo, el peso, la dosis y el tratamiento combinado con otro fármaco inmunomodulador. Otro estudio estableció que el riesgo de inmunogenicidad derivado del HLA-DQA1*05 no sólo aparecía en los anti-TNF, sino también en otros biológicos (tocilizumab, rituximab...), lo que justificaría la necesidad de estudiar este efecto en otros biológicos diferentes a los anti-TNF⁷⁶.

Debido al creciente papel de la medicina personalizada, el objetivo de nuestro estudio era analizar si ser portador de esta variante genética confería también, en nuestra población de estudio, resultados clínicamente importantes, como la pérdida de respuesta a los fármacos anti-TNF y a ustekinumab y vedolizumab, interrupción del tratamiento y/o desarrollo de anticuerpos antifármaco.

Nuestro estudio arrojó resultados similares a los publicados en la literatura^{60,75}. La variante genética estuvo presente en un 35% de la muestra en la cohorte de IFX y ADA, en un 35.9% en el grupo de ustekinumab y en un 38.9% en el de vedolizumab. Esto es lo habitual en la población europea en la que la mutación está presente entre un 30 a un 40% como ocurre en nuestro estudio⁶⁰.

A continuación, pasamos a desglosar los resultados según los fármacos analizados.

➤ Infliximab y adalimumab

En la primera parte de nuestro trabajo quisimos analizar el impacto de la mutación HLADQA1*05 en los pacientes que habían recibido cualquiera de los fármacos antiTNF más utilizados en nuestra práctica clínica. Actualmente, en nuestro servicio, son los biológicos de primera línea en la mayoría de los casos en los que se decide iniciar tratamiento para la EII y, actualmente, tenemos unos 600 pacientes en tratamiento con estos fármacos, más en el caso de la EC que en la CU como es la norma⁷⁷.

Ya está demostrado que diversas causas pueden hacer que el paciente no presente respuesta inicial al fármaco (fallo primario) o que pierda respuesta con el paso del tiempo (fallo secundario) y, además, está estimado en un 15% y en un 30-35%, respectivamente⁷⁸.

Es obvio que además de conocer esta tasa de pérdida de eficacia, nos interesa conocer si hay algún otro factor que pueda indicarnos qué pacientes van a no responder a la terapia. Sin duda alguna, esto es uno de los puntos más débiles que tiene nuestra estrategia terapéutica en los pacientes con EII y, por tanto, encontrar factores predictores de mala respuesta, como pudieran ser los factores genéticos, abre una puerta a conseguir una mayor eficacia en los tratamientos. El descubrimiento de una mutación en el gen HLADQA1*05 como probable causante de esta pérdida de respuesta, creemos que obliga a investigar

en cada centro su aplicabilidad, y esto es lo que pretendimos hacer con nuestro estudio.

Así, para los fármacos anti-TNF, se evidenció un aumento del riesgo de desarrollo de anticuerpos frente al fármaco en aquellos pacientes portadores del alelo frente a los que no (35.7% vs 12.3% respectivamente) de manera estadísticamente significativa. Sin embargo, no se hallaron diferencias en cuanto al tipo de anticuerpo (anti-IFX vs anti-ADA), a diferencia de lo ocurrido en el estudio de Sazonovs et al⁶⁰, en el que la mayor inmunogenicidad se produce en los pacientes en terapia con infliximab. No hallamos tampoco diferencias en cuanto al número de alelos presentados (uno o dos) y su implicación en un mayor riesgo de inmunogenicidad.

Se ha sugerido en los trabajos publicados^{79,80}, que los pacientes tratados con terapia anti-TNF portadores de cualquiera de los alelos HLA mencionados recibieran un agente inmunomodulador. En aquellos pacientes en los que el fármaco inmunomodulador esté contraindicado o no se tolere, se debería evitar administrar infliximab en monoterapia⁷⁹. El uso de inmunosupresores se asoció con la ausencia de anticuerpos anti-TNF en los pacientes no portadores de HLA a los 6 meses del inicio de la terapia con anti-TNF ($p=0.024$). El uso de éstos de forma concomitante no brindó otros resultados significativos en relación a la presencia/ausencia de anticuerpos durante el seguimiento. Existía también una mayor tendencia a la intensificación y retirada del fármaco en estos pacientes.

De forma global, existe más riesgo de desarrollo de anticuerpos anti-TNF en pacientes portadores frente a no portadores, en concreto siete veces más riesgo. Este valor es mayor a lo hallado en otros estudios, como Sazonovs (casi el doble de riesgo) o como más publicado recientemente, en Solitano et al⁸¹ (1.75 veces más). Además, nuestro estudio también demostró la existencia de casi tres veces más riesgo de retirada del fármaco y el doble aproximadamente de intensificarlo. Se podría añadir un fármaco inmunosupresor de manera concomitante al biológico, sin embargo, no hemos podido demostrar la eficacia a largo plazo (>6 meses) en disminuir el riesgo de creación de anticuerpos anti-TNF. Estos datos contrastan con la literatura publicada en la que se afirma categóricamente que asociar un inmunosupresor debería ser siempre tenido en

cuanta si el paciente es portador de la mutación o, incluso, en caso de usar un anti-TNF^{82,83}.

Los datos sobre respuesta biológica son peores en algunos de los períodos estudiados. Existe también una tendencia a presentar niveles infraterapéuticos entre los 6-12 meses y tras 24 meses de estudio, esto podría explicarse por la presencia de anticuerpos frente al fármaco que provocarían niveles más bajos de anti-TNF en sangre.

Finalmente, es de destacar que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo portador y el no portador en cuanto a las variables sexo, edad, tabaco, tipo de enfermedad, patrón, afectación o presencia de enfermedad perianal. Esto consideramos que es importante, puesto que por sí sólo la mutación HLA llega a ser determinante para inducir peor respuesta sin tener que asociarla a ningún otro factor.

➤ Ustekinumab y vedolizumab

La llegada de nuevos biológicos como son vedolizumab y ustekinumab ha abierto, sin duda, una ventana de esperanza a todos aquellos pacientes que no respondían al tratamiento con anti-TNF, o bien, tenían contraindicado su uso. Numerosos estudios han demostrado que tanto ustekinumab como vedolizumab son fármacos seguros y cuya respuesta permanece en el tiempo^{21,22,23,24}.

Parece que esto está en relación, en gran parte, con la poca tasa de eventos adversos, pero, sobre todo, a la baja inmunogenicidad. La tasa de desarrollo de anticuerpos frente a éstos es muy baja: en el caso de ustekinumab, en el estudio IM-UNITI fue sólo el 2,3%⁶⁶. En el estudio de extensión a largo plazo UNIFI⁶⁷, la tasa fue del 5,5% (22/400) y a menudo de carácter transitorio. Los títulos en la mayoría (18/22) fueron muy bajos (por debajo de 1:800) y sólo en cuatro pacientes fueron anticuerpos neutralizantes.

En relación a vedolizumab, los datos disponibles sugieren que la incidencia y el impacto clínico de los anticuerpos contra la VDZ es limitada: aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con VDZ en ensayos clínicos (GEMINI-1²³ y GEMINI-2²⁴) presentaban anticuerpos detectables en cualquier momento, y el 1% eran persistentemente detectables. Sin embargo, estos resultados podrían ser una subestimación teniendo en cuenta que el ensayo utilizado era un ensayo

sensible a fármacos. De entrada, y en base a estos datos publicados, la influencia del del alelo HLA-DQA1*05 en la eficacia de las nuevas terapias biológicas debería ser poca o nula, ya que la tasa de inmunogenicidad, como hemos comentada es prácticamente nula. No obstante, es muy interesante tener datos ya que la información sobre la relación entre este alelo y la inmunogenicidad frente a ustekinumab y vedolizumab, es escasa.

En el presente estudio investigamos la posible relación entre la presencia del alelo HLA-DQA1*05 y la respuesta clínica a ustekinumab o vedolizumab en pacientes con EII. Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que informa de la ausencia de relación entre la respuesta a ustekinumab o vedolizumab y la presencia del alelo HLA-DQA1*05 en estos pacientes. Sólo en el caso de ustekinumab se han publicado hallazgos similares en dos resúmenes/abstracts publicados en revistas/congresos nacionales^{70,71}.

Nuestros resultados indican que el papel de la mutación de HLA-DQA1*05 podría tener un impacto menor o nulo en la eficacia clínica de estos fármacos en la EII.

Se han estudiado otros factores predictivos de respuesta a estos fármacos biológicos, como una puntuación más baja del índice de Harvey-Bradshaw o el sexo femenino para ustekinumab^{46,84} y pacientes *naïve* a anti-TNF o el uso inicial de azatioprina antes del biológico para vedolizumab⁸⁵.

Para evitar diferencias basales entre grupos, los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados durante el mismo periodo y por los mismos gastroenterólogos para asegurar que compartían características similares. Hay que tener en cuenta que el periodo de estudio coincidió con el de la pandemia de COVID-19, lo que provocó una disminución en la indicación de las nuevas terapias biológicas, así como falta de datos analíticos por la falta de disponibilidad de citas médicas o en extracciones en los centros de salud. Se incluyeron en el estudio un total de 93 pacientes, de los cuales, 39 estaban en tratamiento con ustekinumab, y 54 pacientes estaban con vedolizumab, La mayoría de los pacientes tenían EC ya que ustekinumab no estaba aún aprobado para CU, pero no se encontraron diferencias demográficas o fenotípicas significativas entre los portadores del HLA-DQA1*05 frente a los no portadores, en ninguno de los grupos de tratamiento. Tampoco se encontraron diferencias

significativas en cuanto a manifestaciones extraintestinales, enfermedad perianal y tratamientos previos o concomitantes.

Las tasas de remisión para ustekinumab fueron algo superiores en los pacientes no portadores del alelo, aunque no se encontraron diferencias significativas (respuesta $p=0,325$; remisión $p=0,671$). En los pacientes tratados con vedolizumab ocurrió lo contrario, y así las tasas de remisión fueron numéricamente superiores a los 2 años en los portadores del HLA-DQA1*05 (44,4%) en comparación con los no portadores (30,3%), aunque, de nuevo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (respuesta $p=0,166$; remisión $p=0,494$). Secundariamente a estos datos, nuestro estudio determinó que era más probable que hubiera que intensificar a los pacientes tratados con vedolizumab que con ustekinumab y, además, que la permanencia del fármaco también era mayor con el segundo que con el primero. Una posible explicación para esto, podemos encontrarla en el hecho de que la mayoría de los pacientes tenían EC y conocemos que la eficacia de vedolizumab es inferior en esta patología que en la CU⁸⁶ Estos resultados ya han sido publicados por nuestro grupo recientemente⁸⁷.

6.1 Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones.

- En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, lo que puede inducir ciertos sesgos en la recogida de datos.
- En segundo lugar, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad en ambos grupos de tratamiento infliximab y adalimumab, en los pacientes portadores y no portadores del alelo. Este resultado ratifica las limitaciones de los estudios retrospectivos, incurriendo en un posible sesgo de selección, sin embargo, carece de significación clínica al ser el alelo HLA una variación del ADN y, por tanto, no modificable por la edad de los pacientes.
- En tercer lugar, no se pudieron medir determinados parámetros bioquímicos como PCR o CPF ni se dispuso de colonoscopia en todos los pacientes, todo ello inherente a un estudio de práctica clínica y retrospectivo.
- En cuarto lugar, tampoco se pudieron medir los niveles valle de los fármacos ustekinumab y vedolizumab por no disponer de Kits de estos fármacos.

- Por último, en el caso de los fármacos ustekinumab y vedolizumab, la muestra de pacientes era pequeña y el tiempo de seguimiento de nuestro estudio se limitó a 12 meses en los pacientes tratados con ustekinumab y a 24 para los tratados con vedolizumab, lo que puede ser insuficiente para evaluar la remisión en el escenario a largo plazo. Se necesitarían estudios clínicos adicionales con muestras de mayor tamaño y periodos de seguimiento más largos para corroborar estos hallazgos.

6.2 Aplicabilidad del estudio en la práctica clínica real

Cada vez más existe una tendencia al desarrollo de una medicina personalizada. En este sentido, estudios como el presente, nos aporta datos que pueden ser utilizados en nuestra práctica clínica, sobre todo, en el caso de pacientes que van a iniciar terapia anti-TNF.

En base a nuestros resultados, creemos que la solicitud de este genotipo podría ser útil dentro de la batería de pruebas complementarias propias al diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, a falta de futuros estudios.

6. Conclusiones

- 1) La presencia de HLA-DQA1*05 en pacientes con EII que reciben un fármaco anti-TNF se asocia a mayor necesidad de intensificación, pérdida de respuesta e inmunogenicidad. En concreto, la posibilidad de tener que retirar el fármaco en este grupo de pacientes es, a los dos años, de 2,7 veces mayor que en el grupo no portador y de intensificarlo es de 2,1 veces.
- 2) Estos hallazgos no se han podido demostrar cuando se ha analizado infliximab o adalimumab por separado.
- 3) En el caso ustekinumab y vedolizumab, no se ha podido demostrar esta asociación.
- 4) Estos datos apoyarían la determinación del gen HLA-DQA1*05 en los pacientes con EII antes de iniciar terapia biológica. No obstante, es evidente que aún faltan estudios prospectivos que determinen la esta relación para poder implementarlo en la práctica clínica de forma rutinaria.

7. Bibliografía

- 1) Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):351-61.
- 2) Zhang Y, Si X, Yang L et al. Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Animal Model Exp Med*. 2022;5(4):311-322.
- 3) Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018; 16 (1): 26-42.
- 4) Lu Q, Yang MF, Liang YJ, et al. Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics. *J Inflamm Res*. 2022; 15:1825-1844.
- 5) Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1490-1497.
- 6) Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755.
- 7) Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770.
- 8) Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul;92(7):1088-1103.
- 9) Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, et al. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterol* 2015; 148: 37-51 e31.
- 10) Kalliolias GD, Iivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 49– 6.
- 11) Derkx B, Taminiou J, Radema S et al. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 342: 173 – 4.

- 12) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9
- 13) Sands BE, Blank MA, Patel K, et al; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(10):912-20.
- 14) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-85
- 15) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med*. 2005;353(23):2462-76
- 16) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.
- 17) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56 (9):1232-9.
- 18) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.
- 19) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
- 20) Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.e1.
- 21) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960.

- 22) Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-1214.
- 23) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369:699–710.
- 24) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21.
- 25) Colombel JF, Osterman MT, Thorpe AJ, et al. Maintenance of Remission With Tofacitinib Therapy in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(1):116-125.e5.
- 26) Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10292):2372-84.
- 27) Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet.* 2022;399(10341):2113-2128.
- 28) Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(21):1966-1980.
- 29) D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet.* 2022;399(10340):2015-2030.
- 30) Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet.* 2022;399(10340):2031-2046.

- 31) Chaudhary R, Ghosh S. Prediction of response to infliximab in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2005;37:559–63.
- 32) Bek S, Nielsen JV, Bojesen AB, et al. Systematic review: genetic biomarkers associated with anti-TNF treatment response in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:554–67.
- 33) Stevens TW, Matheeuwsen M, Lönnkvist MH, et al. Systematic review: predictive biomarkers of therapeutic response in inflammatory bowel disease personalised medicine in its infancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1213–31.
- 34) Naviglio S, Giuffrida P, Stocco G, et al. How to predict response to anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:797–810.
- 35) Privitera G, Pugliese D, Rapaccini GL, et al. Predictors and Early Markers of Response to Biological Therapies in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(4):853.
- 36) Billiet T, Papamichael K, de Bruyn M, et al. A matrix-based model predicts primary response to infliximab in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:1120-6.
- 37) Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, et al. Alberta Inflammatory Bowel Disease Consortium. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:434–42.e1.
- 38) To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:549–61.
- 39) Narula N, Kainz S, Petritsch W, et al. The efficacy and safety of either infliximab or adalimumab in 362 patients with anti-TNF- α naïve Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:170–80.

- 40) Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day [800-mg tablet] is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2009;137:1934–43.e1–3.
- 41) Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. *J Crohns Colitis* 2012;6:143–53.
- 42) Ribaldone DG, Dileo I, Pellicano R, et al. severe ulcerative colitis: predictors of response and algorithm proposal for rescue therapy. *ir j med sci* 2018;187:385–92.
- 43) Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(5):297-308.
- 44) Dahlén R, Magnusson MK, Bajor A, et al. Global mucosal and serum cytokine profile in patients with ulcerative colitis undergoing anti-TNF therapy. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1118–26.
- 45) Angelison L, Almer S, Eriksson A, et al. Swedish Organization for the Study of Inflammatory Bowel diseases [SOIBD]. Long-term outcome of infliximab treatment in chronic active ulcerative colitis: a Swedish multicentre study of 250 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:519–32.
- 46) Barré A, Colombel JF, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):896-905.
- 47) Boden EK, Shows DM, Chiorean MV, Lord JD. Identification of candidate biomarkers associated with response to vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2018; 63:2419–29.
- 48) Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al.; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of ustekinumab, a human

interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130–41.

- 49) Burke KE, Khalili H, Garber JJ, et al. Genetic markers predict primary nonresponse and durable response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:1840–8.
- 50) Mascheretti S, Hampe J, Kühbacher T, et al. Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn's disease treated with infliximab. *Pharmacogenomics J* 2002;2:127–36.
- 51) Prieto-Pérez R, Almoguera B, Cabaleiro T, Hakonarson H, Abad-Santos F. Association between genetic polymorphisms and response to anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci* 2016;17:225.
- 52) Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987-95.
- 53) Gisbert JP, Chaparro M. Primary Failure to an Anti-TNF Agent in Inflammatory Bowel Disease: Switch (to a Second Anti-TNF Agent) or Swap (for Another Mechanism of Action)? *J Clin Med*. 2021;10(22):5318.
- 54) Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756283X1775035.
- 55) Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:962–971.
- 56) Atreya R, Neurath M.F, Siegmund B. Personalizing Treatment in IBD: Hype or Reality in 2020? Can We Predict Response to Anti-TNF? *Front. Med*. 2020;7:517.

- 57) Powell Doherty RD, Liao H, Satsangi JJ, et al. Extended analysis identifies drug-specific association of 2 distinct HLA class II haplotypes for development of immunogenicity to adalimumab and infliximab. *Gastroenterology* 2020;159:784-7.
- 58) Wilson A, Peel C, Wang Q, et al. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:356-63.
- 59) Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, et al. Anti-drug antibody formation against biologic agents in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2021;35:715-33.
- 60) Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, et al. HLA-DQA1*05 carriage associated with development of antidrug antibodies to infliximab or adalimumab in patients with Crohn Disease. *Gastroenterol* 2020;158:189-199.
- 61) González-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D784-8.
- 62) Roblin X, Vérot C, Paul S, et al. Is the Pharmacokinetic Profile of a First Anti-TNF Predictive of the Clinical Outcome and Pharmacokinetics of a Second Anti-TNF? *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(9):2078-2085.
- 63) Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, et al. Combined biologic and immunomodulatory therapy is superior to monotherapy for decreasing the risk of inflammatory bowel disease-related complications. *J Crohns Colitis* 2020;14:1354-63.
- 64) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362:1383–1395.
- 65) Nakase H, Motoya S, Matsumoto T, et al. Significance of measurement of serum trough level and anti-drug antibody of adalimumab as

personalised pharmacokinetics in patients with Crohn's disease: a subanalysis of the DIAMOND trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:873–882.

- 66) Sands B, Gasink C, Jacobstein D, et al. Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate- severe Crohn's disease patients: Results from the IM-UNITI maintenance study. *United European Gastroenterol J* 2016; 4, pp. OP005.
- 67) Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis.* 2022;16(8):1222-1234.
- 68) Xu Y, Hu C, Chen Y, et al. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Modeling Analyses of Ustekinumab in Adults With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(7):889-902.
- 69) Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV, Sankoh S, Fox I et al.: The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2016, 66:839-851.
- 70) Colombel JF, Martín-Arranz MD; Brinkman B, et al. Impact of the HLA-DQA1*05 allele on ustekinumab loss of response, anti-drug antibodies, and concentration in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2022;117():p S15.
- 71) Camps B, Rodríguez F, Rodríguez L, et al. El alelo HLADQ-A1*05 no se asocia con la pérdida de respuesta secundaria a ustekinumab en pacientes con Enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43 (Espec Congr):89.
- 72) M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; pp. 5A-36^a.

- 73)D' Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-86.
- 74)Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohns disease activity. *Lancet* 1980;315:514.
- 75)Wilson A, Peel C, Wang Q, et al. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(3):356-363. doi: 10.1111/apt.15563.
- 76)Hässler S, Bachelet D, Duhaze J, et al. ABIRISK consortium. Clinicogenomic factors of biotherapy immunogenicity in autoimmune disease: A prospective multicohort study of the ABIRISK consortium. *PLoS Med*. 2020;17(10):e1003348.
- 77)Chaaró Benallal D, Guerra Veloz MF, Argüelles-Arias F, et al. Evolution of the incidence of inflammatory bowel disease in Southern Spain. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(11):757-760.
- 78)Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*.2011;33:987-95.
- 79)Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 80)Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 1253:1-13.*Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):205-221
- 81)Solitano V, Facciorusso A, McGovern DPB, et al. HLA-DQA1*05 Genotype and Immunogenicity to Tumor Necrosis Factor- α Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;S1542-3565(23)00270-7.

- 82) Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;106:685-98.
- 83) S. Ben-Horin, M. Waterman, U. Kopylov, M. Yavzori, O. Picard, E. Fudim, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 11 (2013), pp. 444-447
- 84) Lorenzo L, Valdés T, Vázquez JM, et al. Ustekinumab in Crohn's disease: real-world outcomes and predictors of response. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022;114(5):272-279.
- 85) Bamias G, Kokkotis G, Gizis M, et al. Predictors of Response to Vedolizumab in Patients with Ulcerative Colitis: Results from the Greek VEDO-IBD Cohort. *Dig Dis Sci.* 2022;67(3):1007-1017.
- 86) Attauabi M, Madsen GR, Bendtsen F, et al. Vedolizumab as the first line of biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease - a systematic review with meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2022;54(9):1168-1178.
- 87) Del Pino Bellido P, Belvis Jiménez M, Castro Laria L, et al. Vedolizumab response in inflammatory bowel disease. Two years of follow-up. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(7):555-558.

8. Anexos

- Índice de actividad Harvey-Bradshaw para la EC

Variables	Puntos	
1. Estado general	Muy bueno = 0 Regular = 1 Malo = 2 Muy malo = 3 Malísimo = 4	
2. Dolor abdominal	No = 0 Leve = 1 Moderado = 2 Intenso = 3	
3. Número de deposiciones líquidas diarias	n = puntos	
4. Masa abdominal	No = 0 Dudosa = 1 Definida = 2 Definida y dolorosa = 3	
5. Complicaciones (+1 punto cada una)	Artralgias Uveítis Eritema nodoso Aftas	Pioderma gangrenoso Fístula anal Otras fístulas Abscesos
Puntuación: <6 leve / 6-12 moderada / >12 grave		

- Índice parcial de actividad Mayo para CU

Variables	Puntos
1. Número de las deposiciones (Basado en los últimos 3 días)	Normal = 0 1-2 más de lo habitual = 1 3-4 más de lo habitual = 2 ≥5 o más de lo habitual = 3
2. Sangrado rectal (Basado en los últimos 3 días)	Sin sangre = 0 Estrías de sangre con las heces, menos de la mitad de las veces = 1 Sangre evidente con las deposiciones la mayoría de las veces = 2 Sangre incluso sin heces = 3
3. Valoración general del médico	Normal = 0 Enfermedad leve = 1 Enfermedad moderada = 2 Enfermedad severa = 3
<i>Puntuación: 0-1 remisión / 2-4 leve / 5-6 moderada / 7-9 severa</i>	

- Hoja de información al paciente. Consentimiento informado.

ESTUDIO DE INVESTIGACIONES CON BASE DE DATOS

Título del estudio: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON MAYOR RIESGO DE DESARROLLO DE INMUNOGENICIDAD FRENTE A LOS FÁRMACOS ANTI-TNF y NUEVOS BIOLÓGICOS (USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB)

Investigador principal: **Dra. Pilar Navajas Hernández**

Promotor: **UGC Aparato Digestivo Hospital Virgen Macarena**

Centro: **Hospital Universitario Virgen Macarena**

INTRODUCCIÓN

Se le invita a participar en un estudio que ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Por favor, lea esta hoja informativa con atención.

El/La Dr/Dra. _____ le aclarará las dudas que le puedan surgir.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria y usted puede anular su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere su relación con el médico, ni se produzca perjuicio en su tratamiento, o en la atención que usted pueda necesitar.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de analizar el riesgo de desarrollo de inmunogenicidad frente a los fármacos biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en base a la existencia o no de un determinado genotipo: HLA DQA1*5.

- **Promotor:** UGC de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena.
- **Clínicos implicados en la recogida y análisis de los datos:**
 - Investigador principal y dirección: Dra. Pilar Navajas Hernández
 - Dr. Federico Argüelles Arias
 - Dra. Luisa Castro Laria
 - Dra. Belén Maldonado Pérez
 - Dra. María Belvis Jiménez

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Se espera que su participación en este estudio proporcione beneficios añadidos a la escala terapéutica en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, permitiendo en un futuro el análisis de este genotipo previo al inicio de un fármaco biológico, y de esta forma, personalizar el tipo de fármaco que mejor se ajuste a cada paciente.

No se consideran riesgos añadidos al análisis genético de este genotipo en sangre.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no supondrá ningún gasto para usted.

CONFIDENCIALIDAD

Sus datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad, según lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador responsable, o al coordinador, del estudio, Dra. Pilar Navajas Hernández teléfono 660 13 30 38, o a la secretaría de la UGC Aparato Digestivo del Hospital Macarena.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/coordinador/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Si se publican los resultados del estudio, sus datos personales no serán publicados y su identidad permanecerá anónima.

RETIRADA DEL CONSENTIMIENTO

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideraran oportuno. Antes de firmar, lea detenidamente el documento, haga todas las preguntas que

considere oportunas, y si lo desea, consúltelo con todas las personas que considere necesario. En caso de duda debe dirigirse al Dr.

Firmas:

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento debe ser firmado por duplicado: una copia para el participante y otra para el investigador

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del estudio: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON MAYOR RIESGO DE DESARROLLO DE INMUNOGENICIDAD FRENTE A LOS FÁRMACOS ANTI-TNF y NUEVOS BIOLÓGICOS (USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB)

Investigador principal: **Dra. Pilar Navajas Hernández**

Promotor: **UGC Aparato Digestivo Hospital Virgen Macarena**

Centro: Hospital Universitario Virgen Macarena

Yo _____

He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con:

_____ (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando lo desee.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA

FORMA DEL PARTICIPANTE

- Dictamen de aprobación por el comité de Ética (PEIBA)

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 19/05/2022, acta CEI_05/2022 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON MAYOR RIESGO DE DESARROLLO DE INMUNOGENICIDAD FRENTE A LOS FÁRMACOS ANTI-TNF

Código Promotor: HLA-ANTI-TNF-INMUNOGENICIDAD **Código Interno:** 2379-N-20

Promotor: Investigador

Monitor/CRO: Investigador

Versión Protocolo Evaluada: V3.0-12/07/2021

Versión Hoja Información al Paciente

Evaluada:

CI / v.1-03/03/2021

HIP / v.1-03/03/2021

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta* que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Dra. Pilar Navajas Hernández
(Digestivo) Hospital Universitario Virgen Macarena

Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo I.

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.
Fdo:

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	25/05/2022 10:59:20	PÁGINA 1/3
VERIFICACIÓN	UUM32YU2U4YXMXN6BW4DQS239T7XG7	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

ANEXO I: Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética de la Investigación:

Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el Comité:

- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - o Indicación del número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede;
 - o la memoria final del proyecto, semejante a la que se envía a las agencias financiadoras de la investigación;
 - o la relación de las publicaciones científicas generadas por el proyecto;
 - o el tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede;

El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	25/05/2022 10:59:20	PÁGINA 2/3
VERIFICACIÓN	UUM32YU2U4YXMXN6BW4DQ5239T7XG7	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

8. Actividades relacionadas con la Tesis

- Publicaciones en Congresos
 - RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB EN FUNCIÓN DEL GENOTIPO HLA-DQA1*05. 53. Navajas Hernández P, Pino Bellido P, Lorenzo González L, et al. Congreso Anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (1-3 diciembre 2022).
 - LA PRESENCIA DEL GENOTIPO HLA-DQA1*05 INFLUYE EN LA RESPUESTA A FRENTE A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTITNF. Navajas Hernández P, Mouhtar El Halabi S, González Parra AC, et al. 53 Congreso Anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (1-3 diciembre 2022).
 - ¿INFLUYE EL GENOTIPO HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA A USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB? Navajas Hernández, P; Lorenzo González, L; Pino Bellido. LXXXI Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva (15-18 junio 2022).
 - ¿INFLUYE EL GENOTIPO HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA A USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB? Navajas Hernández, P; Lorenzo González, L; Pino Bellido P et al. LXXXII Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva (8-10 junio 2023).
 - LA PRESENCIA DEL GENOTIPO HLA-DQA1*05 NO PARECE PREDECIR PEOR RESPUESTA FRENTE A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB. Navajas Hernández. P, Pino Bellido. P, Lorenzo González. L, et al. 26 Reunión anual de la Asociación Española de Gastroenterología (29-31 marzo 2023).
 - ¿INFLUYE EL GENOTIPO HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA FRENTE A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF?. Navajas Hernández. P, González Parra. AC, Mouhtar El Halabi. SA, et al. 26 Reunión anual de la Asociación Española de Gastroenterología (29-31 marzo 2023).

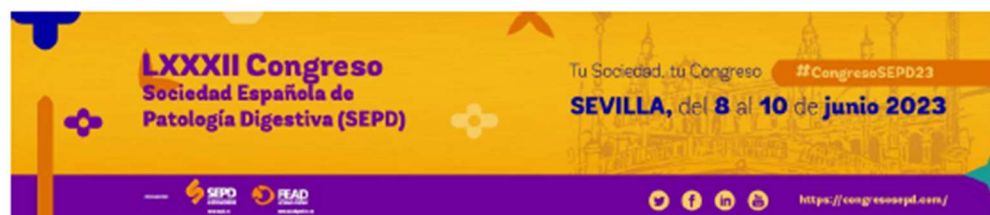


Dra. Carolina Malagelada Prats, en calidad de Secretaria General SEPD de la Sociedad Española de Patología Digestiva, con domicilio social en Madrid 28028, c/ Sancho Dávila, 6.

CERTIFICA:

Que durante el **LXXXI Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva**, celebrado del 15 al 18 de junio, se presentó en la modalidad de Comunicación Póster el trabajo que seguidamente se indica:

ORIGEN DEL GENOTIPO Y LA DOMINANCIA EN LA RESUESTA A HORMONAS



Dra. Carolina Malagelada Prats, en calidad de Secretaria General SEPD de la Sociedad Española de Patología Digestiva, con domicilio social en Madrid 28028, c/ Sancho Dávila, 6.

CERTIFICA:

Que durante el LXXXII Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva, celebrado del 08 al 11 de junio, se presentó en la modalidad de Comunicación Póster el trabajo que seguidamente se indica:

CP152 - INFLUENCIA DEL GENOTIPO HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA E INMUNOGENICIDAD FRENTE A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTITNF

Navajas Hernández, P; González Parra, AC; Mouhtar el Halabi, SA; Castro Laria, L; Maldonado Pérez, B; Caunedo Álvarez, Á; Argüelles Arias, F

Y para que conste, a los efectos oportunos expido la presente certificación en Madrid, a 10 de junio de 2023.

/ /

53
Congreso Anual

de la Sociedad Andaluza
de Patología Digestiva



Palacio de Congresos de Córdoba
Hospital Universitario Reina Sofía
1 al 3 de diciembre de 2022

CERTIFICADO

PRESENTACIÓN DE COMUNICACIÓN ORAL

Antonio José Hervás Molina, en calidad de Presidente del Comité Local de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva certifica que durante el 53 Congreso Anual de la SAPD, celebrado en Córdoba de 01/12/2022 a 03/12/2022, se presentó el trabajo que seguidamente se indica:

**CO-17. LA PRESENCIA DEL GENOTIPO HLA-DQA1*05
INFLUYE EN LA RESPUESTA A FRENTE A LOS FÁRMACOS
BIOLÓGICOS ANTITNF**

**Navajas Hernández P , Mouhtar El Halabi S , González Parra AC , Castro Laria L ,
Maldonado Pérez B , Valdés Delgado T , Argüelles Arias F**

Y para que conste, a los efectos oportunos expido la presente certificación a 3 de diciembre de 2022.

SAPD not found or type unknown
Antonio José Hervás Molina
Presidente del Comité Local

53
Congreso Anual

de la Sociedad Andaluza
de Patología Digestiva



Palacio de Congresos de Córdoba
Hospital Universitario Reina Sofía
1 al 3 de diciembre de 2022

CERTIFICADO

PRESENTACIÓN DE COMUNICACIÓN ORAL

Antonio José Hervás Molina, en calidad de Presidente del Comité Local de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva certifica que durante el 53 Congreso Anual de la SAPD, celebrado en Córdoba de 01/12/2022 a 03/12/2022, se presentó el trabajo que seguidamente se indica:

**CO-13. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON USTEKINUMAB Y
VEDOLIZUMAB EN FUNCIÓN DEL GENOTIPO HLA-DQA1*05**

**Navajas Hernández P , Pino Bellido P , Lorenzo González L , Castro Laria L ,
Maldonado Pérez B , Valdés Delgado T , Argüelles Arias F**

Y para que conste, a los efectos oportunos expido la presente certificación a 3 de diciembre de 2022.

SAPD not found or type unknown
Antonio José Hervás Molina
Presidente del Comité Local



Estimad@ Pilar Navajas Hernández:

Tu resumen titulado **LA PRESENCIA DEL GENOTIPO HLA-DQA1*05 NO PARECE PREDECIR PEOR RESPUESTA FRENTE A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS USTEKINUMAB Y VEDOLIZUMAB** con nº de referencia 02321 ha sido aceptado para ser presentado en formato PÓSTER en la 26 Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), que se celebrará en Madrid del 29 al 31 de marzo de 2023.

Te corresponde el póster nº 94. **El horario de colocación será a partir de las 08:00 h del jueves 30 de marzo**, permaneciendo expuesto hasta las 15:30 h. del mismo día, momento en el que deberá ser retirado por su autor.

Cada presentador del trabajo **deberá estar a pie de póster el 30 de marzo desde las 10:15 a 12:00 h.** Deberá realizar una breve exposición de aproximadamente 2 minutos en la que resumirá al moderador correspondiente el contenido del trabajo, además de atender las posibles preguntas que les puedan formular los asistentes. El lugar previsto para la exposición de los pósteres serán los salones Prado y Aranjuez del Hotel Meliá Castilla (Sede de la Reunión).

Próximamente te avisaremos para que accedas a la plataforma virtual de póster y puedas subir tu trabajo. Además, te indicaremos las fechas en las que podrás enviar tu póster para que sea impreso de manera gratuita.

Más información sobre la Reunión en la web de la AEG <https://www.aegastro.es/>

Sin otro particular, recibe un cordial y afectuoso saludo.

Ángeles Pérez-Aisa
Secretaria Nacional de AEG

Asociación Española de Gastroenterología



Estimad@ Pilar Navajas Hernández:

Tu resumen titulado **¿INFLUYE EL GENOTIPO HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA FRENTE A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF?** con nº de referencia 02320 ha sido aceptado para ser presentado en formato PÓSTER en la 26 Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), que se celebrará en Madrid del 29 al 31 de marzo de 2023.

Te corresponde el póster nº 84. **El horario de colocación será a partir de las 08:00 h del jueves 30 de marzo**, permaneciendo expuesto hasta las 15:30 h. del mismo día, momento en el que deberá ser retirado por su autor.

Cada presentador del trabajo **deberá estar a pie de póster el 30 de marzo desde las 10:15 a 12:00 h.** Deberá realizar una breve exposición de aproximadamente 2 minutos en la que resumirá al moderador correspondiente el contenido del trabajo, además de atender las posibles preguntas que les puedan formular los asistentes. El lugar previsto para la exposición de los pósteres serán los salones Prado y Aranjuez del Hotel Meliá Castilla (Sede de la Reunión)

Próximamente te avisaremos para que accedas a la plataforma virtual de póster y puedas subir tu trabajo. Además, te indicaremos las fechas en las que podrás enviar tu póster para que sea impreso de manera gratuita.

Más información sobre la Reunión en la web de la AEG <https://www.aegastro.es/>

Sin otro particular, recibe un cordial y afectuoso saludo.

Ángeles Pérez-Aisa
Secretaria Nacional de AEG

Asociación Española de Gastroenterología

- Publicaciones en revistas científicas
 - Navajas Hernández P, Del Pino Bellido P, Lorenzo González L, González Rodríguez C, Pérez Pérez A, Argüelles Arias F. The HLA-DQA1*05 genotype does not influence the clinical response to ustekinumab and vedolizumab. Rev Esp Enferm Dig. 2023 Jun 14. doi: 10.17235/reed.2023.9491/2023. Epub ahead of print. PMID: 37314124.



Title:

The HLA-DQA1*05 genotype does not influence the clinical response to ustekinumab and vedolizumab

Authors:

Pilar Navajas Hernández, Pilar del Pino Bellido, Laura Lorenzo González, Concepción González Rodríguez, Antonio Pérez Pérez, Federico Argüelles Arias

DOI: 10.17235/reed.2023.9491/2023

Link: [PubMed \(Epub ahead of print\)](#)

Please cite this article as:

Navajas Hernández Pilar, del Pino Bellido Pilar, Lorenzo González Laura, González Rodríguez Concepción, Pérez Pérez Antonio, Argüelles Arias Federico. The HLA-DQA1*05 genotype does not influence the clinical response to ustekinumab and vedolizumab. Rev Esp Enferm Dig 2023. doi: 10.17235/reed.2023.9491/2023.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

- Proyecto de fin de Máster de Enfermedad Inflamatoria Intestinal por la Universidad de Sevilla

Universidad de Sevilla

Facultad de Medicina



¿Influye el genotipo HLA-DQA1*05 en la respuesta frente a los fármacos anti-TNF y nuevos biológicos ustekinumab y vedolizumab?

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Pilar Navajas Hernández

Director del TFM

Federico Argüelles-Arias

