



# Gastroenterología y Hepatología



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

## 45 - VARIANTES GENÉTICAS DE LA VÍA DEL METOTREXATO RELACIONADAS CON SU EFICACIA Y TOXICIDAD EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

J. Salazar<sup>1</sup>, J. Gordillo Ábalos<sup>1</sup>, A. Fernández<sup>2,3</sup>, M. Esteve<sup>3,4</sup>, J. Pérez Gisbert<sup>5,6</sup>, D. Busquets<sup>7</sup>, A. Lucendo<sup>8</sup>, L. Márquez<sup>9</sup>, J. Guardiola<sup>10</sup>, L. García<sup>11</sup>, E. Iglesias<sup>12</sup>, D. Monfort<sup>13</sup>, A. Villoria<sup>14</sup>, F. Cañete<sup>3,15</sup>, O. Bell<sup>1</sup>, E. Ricart<sup>2,3</sup>, Y. Zabana<sup>3,4</sup>, E. Domènech<sup>3,15</sup> y E. García-Planella<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Clínic, Barcelona. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>4</sup>Hospital Mútua de Terrassa. <sup>5</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid. <sup>7</sup>Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona. <sup>8</sup>Hospital General de Tomelloso. <sup>9</sup>Hospital del Mar, Institut Hospital del Mar d'investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. <sup>10</sup>Hospital Universitari Bellvitge, IDIBELL, Barcelona. <sup>11</sup>Hospital La Paz, Madrid. <sup>12</sup>Hospital Reina Sofía, Córdoba. <sup>13</sup>Consorci Sanitari de Terrassa. <sup>14</sup>Hospital Universitari Parc Taulí i Departament de Medicina, Sabadell. <sup>15</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

### Resumen

**Introducción:** El metotrexato (MTX) se utiliza como tratamiento inmunosupresor en situaciones de refractariedad o intolerancia a las tiopurinas en la enfermedad de Crohn (EC). A pesar de que se consigue buenos resultados de eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión, su uso está condicionado por la toxicidad asociada al mismo. Polimorfismos en los genes implicados en la vía metabólica del MTX podrían predecir la eficacia y/o la toxicidad del fármaco. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el papel de las variantes en los genes implicados en la farmacocinética y la farmacodinámica del MTX como predictores de su eficacia y/o toxicidad en la EC.

**Métodos:** Se incluyeron 129 pacientes con EC tratados con MTX en monoterapia procedentes del registro ENEIDA de GETECCU de los cuales de disponía de datos clínicos y de eficacia y toxicidad relacionadas con el MTX, así como de muestra de ADN. Se genotiparon 10 variantes de los genes *ATIC*, *DHFR*, *MTHFR*, *RFC1*, *ABCB1* y *ABCC3* mediante sondas TaqMan.

**Resultados:** El 56% fueron mujeres y el 31% fumadores activos. El 11% (18) y el 61% (99) de los pacientes recibieron MTX como primera y segunda línea de tratamiento, respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 163,5 meses (IIQ 103-245). La dosis media fue de 22 mg/semana, con una mediana de 14 meses de duración (IIQ 4-53). El 37% de los pacientes presentaron remisión con el fármaco, mientras que un 34% no presentaron respuesta al mismo. Cuarenta pacientes (31%) presentaron toxicidad por MTX, siendo las náuseas y vómitos, la mielotoxicidad y la hepatotoxicidad los efectos secundarios más frecuentes (37%, 15%, 15%, respectivamente). Además, un 19% debieron retirar el fármaco por su toxicidad. En el análisis multivariado, los pacientes con el genotipo AA de la variante rs408626 *DHFR* presentaron un menor riesgo de fracaso al tratamiento con MTX con respecto a los pacientes portadores del alelo G (OR 0,372, p = 0,026), mientras que el tabaquismo activo se asoció a un mayor riesgo de fracaso al tratamiento (OR 2,676, p = 0,015). Por otro lado, los pacientes con el genotipo CC de la variante rs1476413 *MTHFR* y los pacientes con el

genotipo TT de la variante rs4793665 ABCC3 presentaron un mayor riesgo de toxicidad por MTX con respecto a los portadores del alelo C y T, respectivamente (OR 2,357,  $p = 0,038$  y OR 2,368,  $p = 0,044$ , respectivamente).

**Conclusiones:** La variante rs408626 DHFR podría predecir la eficacia por MTX, mientras que las variantes rs1476413 MTHFR y rs4793665 ABCC3 podrían predecir la toxicidad por MTX. El tabaco se podría también influenciar en el riesgo de fracaso al MTX.