



# 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.