



49 - PREDICCIÓN DEL RIESGO FARMACOGENÉTICO DE PANCREATITIS AGUDA POR TIOPURINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ESTUDIO CASO-CONTROL BASADO EN EL REGISTRO ENEIDA

Iván Guerra¹, Francisco Barros², María Chaparro^{3,4}, José M. Benítez⁵, María Dolores Martín Arranz⁶, Ruth de Francisco⁷, Marta Piqueras⁸, Luisa de Castro⁹, Ana Y. Carbajo¹⁰, Fernando Bermejo¹, Miguel Mínguez¹¹, Ana Gutiérrez^{4,12}, Francisco Mesonero¹³, Fiorella Cañete^{4,14}, Carlos González-Muñoz¹⁵, Marta Calvo¹⁶, Beatriz Sicilia¹⁷, Erika Alfambra^{4,18}, Carlos A. Tardillo¹⁹, Montserrat Rivero²⁰, Alfredo J. Lucendo^{4,21}, Luis Bujanda^{4,22}, Manuel van Domselaar²³, Pedro Almela²⁴, Laura Ramos²⁵, María Fernández Sánchez²⁶, Esther Hinojosa²⁷, Cristina Verdejo²⁸, Anna Gimenez²⁹, Iago Rodríguez-Lago³⁰, Noemí Manceño³¹, José L. Pérez Calle³², Mónica del Pilar Moreno³³, Pedro Genaro Delgado-Guillena³⁴, Beatriz Antolín³⁵, Patricia Ramírez de la Piscina³⁶, M.J. Casanova^{3,4}, Pilar Soto Escribano⁵, Eduardo Martín Arranz⁶, Isabel Pérez Martínez⁷, Raquel Mena⁸, Natalia García Morales⁹, Alicia Granja¹, Marta Maia Bosca Watts¹¹, Rubén Francés^{4,37}, Cristina Fernández¹³, Margalida Calafat^{4,14}, Cristina Roig-Ramos¹⁵, María Isabel Vera Mendoza¹⁶, Ángel Carracedo², Eugeni Domènech^{4,14} y Javier P. Gisbert^{3,4}

¹Hospital Universitario de Fuenlabrada. ²Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica-Sergas, Santiago de Compostela. ³Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), UAM, Madrid. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). ⁵Hospital Universitario Reina Sofía e Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. ⁶Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁷Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo. ⁸Consorci Sanitari Terrassa. ⁹Hospital Álvaro Cunqueiro-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Biomédica Galicia Sur. ¹⁰Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ¹¹Hospital Clínico Universitario de Valencia. ¹²Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, ISABIAL, Alicante. ¹³Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ¹⁴Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ¹⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ¹⁶Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. ¹⁷Hospital Universitario de Burgos. ¹⁸Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa e Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. ¹⁹Hospital Universitario Nuestra Señora Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ²⁰Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander. ²¹Hospital General de Tomelloso. ²²Hospital Donostia/Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco UPV/EHU, San Sebastián. ²³Hospital Universitario de Torrejón y Universidad Francisco de Vitoria, Madrid. ²⁴Hospital General Universitari de Castelló. ²⁵Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ²⁶Hospital General Universitario de Elche. ²⁷Hospital de Manises, Valencia. ²⁸Hospital General Universitario de Ciudad Real. ²⁹Hospital Sant Joan de Déu-Althaia, Manresa. ³⁰Hospital de Galdakao. ³¹Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. ³²Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. ³³Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan. ³⁴Hospital General de Granollers. ³⁵Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. ³⁶Hospital Universitario de Árabá, Vitoria. ³⁷Grupo de Inmunobiología hepática e intestinal, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, ISABIAL Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante.

Resumen

Introducción: El tratamiento con tiopurinas puede ocasionar pancreatitis como efecto adverso. No están claramente identificados los factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis por tiopurinas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pudiendo haber una

predisposición genética entre las posibles causas. Nuestro objetivo fue evaluar el riesgo farmacogenético de pancreatitis aguda secundaria a tiopurinas en pacientes con EII.

Métodos: Se identificaron a los pacientes con EII tratados con tiopurinas incluidos en el registro prospectivo ENEIDA de GETECCU. Aquellos pacientes que presentaron una pancreatitis aguda, según los criterios de Atlanta, secundaria al tratamiento con tiopurinas, y disponían de una prueba de imagen que descartara el origen biliar, fueron incluidos como casos. Se excluyeron a los pacientes con pancreatitis previas o diagnóstico de pancreatitis crónica. Se tomaron como controles aquellos pacientes sin desarrollar pancreatitis aguda tras al menos 2 años de tratamiento con tiopurinas. Se obtuvieron muestras de sangre para la extracción de ADN de los leucocitos en ambos grupos, secuenciando posteriormente las muestras agrupadas. Se secuenció el panel de genes (CASR, CEL, CDLN2, CFTR, CPA1, CTSC, PRSS1 y SPINK1) en la plataforma NextSeq500 (Illumina, San Francisco, California, EE. UU.). Las variantes identificadas se clasificaron como patogénicas, benignas o de significado incierto siguiendo la guía de la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Resultados: Se incluyeron 95 casos y 105 controles, 57% mujeres. La edad al diagnóstico de pancreatitis fue de 39 ± 13 años. No hubo diferencias significativas en edad, sexo ni edad al diagnóstico de la EII entre ambos grupos. Identificamos 81 variantes benignas (50 en los casos y 67 los controles) y 35 variantes raras, patogénicas o de significado incierto (10 en CEL, 21 en CFTR, 1 en CDLN2 y 3 en CPA1). De estas variantes, 6 se clasificaron como patogénicas (1 en los casos y 5 en los controles), perteneciendo a los genes CEL y CFTR genes. Treinta variantes se clasificaron como de significado incierto (21 en los casos y 22 en controles). No hubo diferencias significativas entre casos y controles en las variantes de predisposición de pancreatitis, ni en el total de estas ni consideradas gen por gen. Ningún caso ni control presentó variantes predisponentes a pancreatitis en los genes CASR, CPA1, PRSS1 y SPINK1. Ninguna de las muestras analizadas de los casos tuvo mutación patogénica en el gen CFTR. Cuatro variantes distintas de significado incierto se detectaron en los genes CDLN y CPA1; una de ellas en el gen CDLN en un paciente con pancreatitis, y 3 variantes en el gen CPA1 en 5 pacientes controles.

Conclusiones: En pacientes con EII, la aparición de pancreatitis aguda secundaria al tratamiento con tiopurinas no se asocia con variantes genéticas relacionadas con pancreatitis.