



## P-50 - PAPEL DE HLA-DQA1\*05 Y HLA-DQA1\*03 EN LA PÉRDIDA DE RESPUESTA Y SEGURIDAD DE FÁRMACOS ANTI-TNF EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Julia Lopez de La Cruz<sup>1</sup>, Carla Gargallo Puyuelo<sup>1</sup>, Beatriz Gallego<sup>1</sup>, Erika Alfambra<sup>1</sup>, María Concepción Aso Gonzalvo<sup>1</sup>, Javier Louro<sup>2</sup>, Viviana Laredo<sup>1</sup>, Teresa Arroyo Villarino<sup>1</sup>, Sandra García Mateo<sup>1</sup>, Samuel Martínez<sup>1</sup> y Fernando Gomollón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>2</sup>Karolinska Institute, Suecia.

### Resumen

**Introducción:** Los fármacos anti-TNF revolucionaron el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pero la falta de respuesta primaria o la pérdida de respuesta posterior son frecuentes. El alelo HLA-DQA1\*05 se ha descrito recientemente como factor de riesgo para inmunogenicidad a anti-TNF. Nuestros objetivos son evaluar si HLA-DQA1\*05 es factor de riesgo para la falta de respuesta primaria, pérdida de respuesta o aparición de eventos adversos frente a anti-TNF utilizados en primera línea y la identificación de otros factores predictores de fallo a anti-TNF.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo realizado en Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que incluyó pacientes con EII que no habían recibido tratamiento biológico y que iniciaron adalimumab o infliximab entre los años 2000 y 2021. Se determinó el genotipo HLA-DQA1 en todos los pacientes. Se aplicaron modelos de regresión logística para estimar las *odds ratio* ajustadas para respuesta primaria y modelos de riesgo proporcional de Cox para estimar las *hazard ratios* ajustadas (aHR) para pérdida de respuesta y efectos adversos.

**Resultados:** Se incluyeron 408 pacientes con EII que iniciaron infliximab (n = 211) y adalimumab (n = 197) en primera línea, con un período medio de seguimiento de 7,6 años tras el comienzo del fármaco. La respuesta primaria se produjo en 347 pacientes (85,0%) sin identificar ningún factor de riesgo para fallo primario. La pérdida de respuesta secundaria ocurrió en el 38,3% de los pacientes. El análisis multivariable mostró que HLA-DQA1\*05 era factor de riesgo para la pérdida de respuesta (aHR = 1,80, IC95% = 1,21-2,67), mientras que el alelo HLA-DQA1\*03 se identificó como factor protector (aHR = 0,42, IC95% = 0,20-0,88). El análisis estratificado por tipo de fármaco mostró que HLA-DQA1\*05 aumentaba el riesgo de pérdida de respuesta a infliximab (aHR = 2,29, IC95% = 1,25-4,20), pero no a adalimumab. Sin embargo, ser portador de al menos un grupo alélico HLA-DQA1\*03 disminuía el riesgo de pérdida de respuesta a adalimumab (aHR = 0,16, IC95% = 0,04-0,68) pero no a infliximab. Los efectos adversos ocurrieron en un 22,8%. El sexo femenino, el infliximab y la coexistencia de al menos un alelo de las variantes HLA-DQA1\*03 y HLA-DQA1\*05 se identificaron como factores de riesgo para efectos adversos en el análisis multivariable. En la subpoblación en la que se evaluó inmunogenicidad (98 pacientes) se observó que un 25,5% desarrolló anticuerpos antifármaco. HLA-DQA1\*05 e infliximab fueron identificados como predictores

de inmunogenicidad.

**Conclusiones:** HLADQA105 se asocia con un mayor riesgo de pérdida de respuesta e inmunogenicidad, especialmente a infliximab, en pacientes *naïve* a anti-TNF. El sexo femenino y el infliximab son factores de riesgo para la aparición de efectos adversos. HLA-DQA1\*03 parece tener un papel protector para la pérdida de respuesta a anti-TNF, especialmente a adalimumab, aunque se precisan más investigaciones que confirmen este hallazgo.