



## P003 - EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN DE ALELOS DE RIESGO DE INTOLERANCIA AL METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIAS BIOLÓGICAS

A. Escudero Contreras<sup>1</sup>, R. Ortega Castro<sup>1</sup>, J. Calvo Gutiérrez<sup>1</sup>, N. Mena Vázquez<sup>2</sup>, R. Cáliz<sup>3</sup>, A. Fernández Nebro<sup>2</sup>, E. Collantes Estévez<sup>1</sup>, C. Ábalos-Aguilera<sup>1</sup>, R. López Pedrera<sup>1</sup>, T. Ruiz Jiménez<sup>4</sup> y P. Font Ugalde<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Reumatología Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba/Universidad de Córdoba. <sup>2</sup>UGC Reumatología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. <sup>3</sup>UGC Reumatología Complejo Hospitalario Universitario. Granada. <sup>4</sup>Departamento Médico Farma Roche.

### Resumen

**Introducción:** El metotrexato (MTX), tratamiento de primera línea para la artritis reumatoide (AR) en monoterapia y en combinación con terapias biológicas (TB), habitualmente, se tolera bien, pero pueden aparecer efectos adversos (EA), que causan toxicidad y requieren suspensión. Estudios recientes manifiestan la influencia de diversos polimorfismos en genes que intervienen en la farmacocinética y farmacodinámica del MTX, aunque no son concluyentes.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de ciertos polimorfismos en pacientes con AR que reciben TB en monoterapia o en combinación con MTX para confirmar su relevancia como biomarcadores de intolerancia. Evaluar la influencia de ciertos polimorfismos en la efectividad del tratamiento en monoterapia o combinado, mediante Disease Activity Score 28 (DAS28), Simple disease activity index (SDAI) y Clinical disease activity index (CDAI).

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo, multicéntrico (Complejo Hospitalario Universitario, Granada, Hospital Carlos de Haya, Málaga y Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), de casos-controles en 227 pacientes con AR (criterios ACR/EULAR), de los que 120 pacientes recibían terapia combinada de MTX y TB (casos) y 107 pacientes monoterapia con TB (controles). Todos ellos habían estado o eran tratados actualmente con MTX, permanecían con dosis estable de TB, y tenían una muestra de DNA previa a la inclusión. El ADN se aisló a partir de sangre periférica total (1 ml) y mediante sonda fluorescente HybProbe y/o Taqman se determinaron 10 polimorfismos de 10 genes codificadores de proteínas implicadas en el metabolismo y toxicidad de MTX según la evidencia actual. Se analizó la actividad de la enfermedad mediante DAS28-VSG, DAS28-PCR, SDAI, CDAI, al inicio de la toma de MTX, de la TB y en la inclusión. Se hizo un estudio descriptivo y comparativo de todas las variables y se evaluó mediante regresión logística múltiple (RLM) el riesgo de intolerancia a MTX.

**Resultados:** La edad media fue de 60 (12,1) años, 78,4% eran mujeres y el tiempo de evolución desde el diagnóstico 14,84 (7,78) años. El 48,9% registraron EA, sobre todo gastrointestinales, hepatobiliares y de la piel-tejido subcutáneo. El porcentaje de aparición de EA relacionado con MTX, fue superior en el grupo en monoterapia. Globalmente (84,6% (IC95%: 84,09-85,11%) y en los casos

(86,0% (IC95%: 79,43-92,57%) el polimorfismo más prevalente fue homocigoto CC del gen codificante de la enzima ITPase-c94a; en los controles fue homocigoto GG del gen codificante de la enzima GGH-T401C (87,5% (IC95%: 81,58-93,42%). No hubo diferencias significativas en los parámetros de actividad entre los grupos, en ambos, los pacientes estaban mejor controlados basalmente que al inicio de la toma de MTX y/o TB. Ser homocigoto-AA para el gen DHFR se asoció significativamente ( $p < 0,05$ ), con la aparición de EA (ninguno de los 4 pacientes homocigotos-AA para dicho gen, presentaron EA). En la RLM, ser homocigoto GG (ref. heterocigoto AG) en el polimorfismo T401C del gen GGH, ser homocigoto CC (ref. heterocigoto TC) en el polimorfismo ABCC2 del gen C24T y la PCR (mg/dL) al inicio de la TB resultaron factores predictores independientes de intolerancia.

**Conclusiones:** Los polimorfismos T401C del gen GGH y C24T del gen ABCC2, y la PCR al inicio de TB podrían considerarse factores predictores independientes de intolerancia al MTX. El polimorfismo homocigoto AA del gen DHFR se relacionó con la protección frente a la aparición de EA.