



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

PAPEL DEL HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**ROLE OF HLA-DQA1*05 IN RESPONSE TO BIOLOGIC THERAPY IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY
BOWEL DISEASE**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**GRADO EN MEDICINA
CURSO ACADÉMICO 2020-2021**

Autor

Manuel Martínez Aznar

Directores

Fernando Gomollón García

Carla Jerusalén Gargallo Puyuelo

Samuel Jesús Martínez Domínguez

**Departamento de Medicina, Psiquiatría y
Dermatología.**

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

ÍNDICE

1.	RESUMEN	2
2.	ABSTRACT	3
3.	INTRODUCCIÓN	4
3.1.	Fisiopatología y clínica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	4
3.2.	El papel de la inmunidad innata en la génesis de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	5
3.3.	El papel de la inmunidad adaptativa en la génesis de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	6
3.4.	Agentes biológicos anti-TNF como tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	7
3.5.	Otros fármacos en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	10
4.	OBJETIVOS	11
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	11
5.1.	Tipo de estudio	11
5.2.	Criterios de inclusión y exclusión	12
5.3.	Definición de terminología	12
5.4.	Calendario de visitas, determinaciones a realizar y variables a estudio	12
5.5.	Tamaño muestral esperado y análisis de datos	14
5.6.	Aspectos éticos	14
6.	RESULTADOS	15
6.1.	Descripción de la muestra	15
6.2.	Análisis estadístico de los resultados	20
7.	DISCUSIÓN	22
8.	CONCLUSIONES	25
9.	ANEXOS	26
10.	BIBLIOGRAFÍA	31

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El desarrollo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal parece tener relación con una susceptibilidad genética y una respuesta inmunitaria excesiva de la mucosa intestinal. Los fármacos biológicos son un pilar importante en el tratamiento, ya que bloquean este factor que induce una cascada que produce daño en el tejido del intestino. Aunque de momento no se han encontrado predictores del fallo de respuesta a anti-TNF, se ha descrito una relación entre el HLA-DQA1*05 y el desarrollo de anticuerpos anti-TNF y pérdida de respuesta.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio clínico unicéntrico, observacional, analítico, de cohortes y retrospectivo, en el que se ha evaluado el HLA-D de un grupo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con fármacos biológicos.

RESULTADOS. Se analizaron un total de 222 pacientes (150 con enfermedad de Crohn, 71 con colitis ulcerosa y 1 con colitis indeterminada). 147 fueron respondedores, 52 fueron no respondedores, los restantes tuvieron que abandonar el tratamiento por reacciones adversas (RAM) o por otros motivos. 202 participantes no tuvieron RAM, mientras que 19 de ellos sí que las tuvieron. En ambos casos la relación con la presencia o no de HLA-DQA1*05 no fue estadísticamente significativa. 51 pacientes con tratamiento biológico tuvieron fallo primario o secundario (48 anti-TNF y 3 no anti-TNF) y 170 no tuvieron fallo. De nuevo, la relación de dichos resultados a los biológicos con la presencia de HLA-DQA1*05 no fue estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES. No se ha observado asociación estadísticamente significativa entre la presencia de HLA-DQA1*05 y la aparición de fallo al tratamiento o reacciones adversas en pacientes en tratamiento con biológicos. Sin embargo, estos datos deberían interpretarse con cautela dado que se trata de un análisis preliminar de los resultados.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal; biológicos; anti-TNF; HLA-DQA1*05

2. ABSTRACT

BACKGROUND. The development of Inflammatory Bowel Disease seems to have a relation with a genetic susceptibility and an excessive immunity response from the intestinal mucous. Biologic agents are an important pillar in the treatment by blocking this factor which induces a cascade that produces harm in the intestinal tissue. Although at the moment it hasn't been able to find predictors of the response failure to anti-TNF drugs, a relation between HLA-DQA1*05 and the apparition of anti-TNF antibodies and lack of response has been reported.

METHODS. Unicentric, observational, analytic, cohorts and retrospective clinical study, in which it has been evaluated HLA-D in a group of patients with inflammatory bowel disease in treatment with biological agents.

RESULTS. 222 patients were analyzed (150 with Crohn's disease, 71 with ulcerative colitis and 1 with undetermined colitis). 147 responded to treatment, however 52 didn't respond, and the rest of them had to leave the treatment due to adverse events or to other reasons. 202 participants didn't have adverse events, whereas 19 of them had adverse events. In both cases, the relation with the presence or absence of HLA-DQA1*05 was not statistically significant. 51 patients undergoing biological treatment had primary or secondary failure (48 anti-TNF and 3 no anti-TNF) and 170 didn't have failure. Again, the relation with HLA-DQA1*05 was not statistically significant.

CONCLUSIONS. Statistically significant association can't be found in regard to the presence of HLA-DQA1*05 and treatment failure or adverse events in patients in treatment with biological agents. However, this data should be cautiously interpreted due to the fact that they belong to a preliminary analysis of the results.

Key words: inflammatory bowel disease; biological agents; anti-TNF; HLA-DQA1*05

3. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal, que comprende la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU), se caracteriza por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal en forma de brotes repetidos de actividad y de remisión a lo largo del tiempo¹.

3.1. Fisiopatología y clínica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

A pesar de que su etiología no está bien definida, se ha postulado que puede surgir de una compleja interacción entre susceptibilidad genética, factores medioambientales y alteración de la microbiota intestinal, derivando en una disregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa¹.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se produce un aumento de la entrada de bacterias procedentes de la flora a través de la mucosa intestinal. Como resultado de dicho fenómeno se produce una respuesta inmune excesiva frente a antígenos extraños de la dieta o de la microbiota que se encuentran en el tracto gastrointestinal aumentándose la liberación de citoquinas. De esta manera se origina un daño de la pared intestinal, responsable de los síntomas de la enfermedad tales como diarrea, sangrado rectal o pérdida de peso, entre otros. Aunque las manifestaciones clínicas pueden variar en función de si se trata de EC o CU, se han identificado factores de riesgo similares en la fisiopatología de ambas patologías^{2,3}.

La enfermedad de Crohn suele manifestarse con astenia, diarrea con o sin sangre, dolor abdominal, pérdida de peso y fiebre. Dada su afectación transmural en cualquier tramo del tracto gastrointestinal puede presentarse con un patrón inflamatorio, estenosante o penetrante (perforación, fístula o masa/absceso) o con enfermedad perianal. En cambio, la colitis ulcerosa, que afecta de forma continua la mucosa colónica, suele caracterizarse por rectorragia, aumento del ritmo deposicional, tenesmo y dolor abdominal bajo⁴.

En este contexto, el conocimiento de las alteraciones en la respuesta inmunitaria es de gran utilidad para entender la fisiopatología de ambas entidades, así como las dianas terapéuticas utilizadas.

Probablemente la interacción entre microbiota y sistema inmune tiene lugar debido a 2 mecanismos combinados. Por un lado, una susceptibilidad genética que resulta en una

respuesta inmunitaria excesiva de la mucosa intestinal contra la flora normal. Por otro lado, un desequilibrio en la composición de la microbiota que desencadena una respuesta patológica sobre un sistema inmune normal. Al analizar la composición de bacterias intestinales, existen diferencias en función de si el paciente presenta CU o EC, incluso existen grupos patogénicos como *Escherichia coli* adherente-invasiva, característicos de la EC con afectación ileal⁴.

3.2.El papel de la inmunidad innata en la génesis de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La primera línea de defensa frente a la invasión de bacterias patógenas es la inmunidad innata, compuesta por la mucina, la barrera epitelial y las células de la inmunidad innata (neutrófilos, células dendríticas, monocitos/macrófagos, células linfoides innatas, basófilos y eosinófilos). Los macrófagos y las células dendríticas reconocen las bacterias que invaden mucosa a través de los receptores Toll-like (TLR) y NOD-like (NLR) e inician una respuesta inflamatoria rápida con secreción de citoquinas y quimiocinas. Las células linfoides innatas también se encuentran en la lámina propia generando citoquinas y el reclutamiento de células inflamatorias. De esta manera, la inmunidad innata, que es no específica y carente de memoria, se encarga de fagocitar células infectadas y microorganismos para posteriormente realizar la presentación antigénica y activar la inmunidad adaptativa⁴.

Consecuentemente, mutaciones en los genes que intervienen en la producción de la mucina o los que codifican las proteínas transportadoras del epitelio intestinal inducen una mayor permeabilidad de bacterias intestinales a través de la pared intestinal. A su vez las mutaciones que afectan a los receptores de la inmunidad innata (por ejemplo, NOD2 en la enfermedad de Crohn) también pueden conferir susceptibilidad para desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal al reducir el aclaramiento de bacterias y permitir una estimulación antigénica persistente⁴.

Se distinguen 3 grupos dentro de las células linfoides innatas: grupo 1 (células linfoides innatas tipo 1 y células natural killer, que producen citoquinas de tipo Th1), grupo 2 (son las células linfoides innatas tipo 2, que producen citoquinas de tipo Th2) y grupo 3 (son las células linfoides innatas tipo 3 y las células inductoras de tejido linfoides, que producen citoquinas Th17-like). Más recientemente se ha demostrado que las células linfoides

innatas tipo 1 (no NK) y 3 están incrementadas y producen cantidades incrementadas de IL-17A y IFN-gamma⁴.

Alteraciones en la autofagia también se han relacionado con la génesis de la enfermedad inflamatoria. Es el mecanismo por el cuál las células degradan organelas, proteínas desplegadas o bacterias intracelulares mediante la unión de la membrana del autofagosoma con la de un lisosoma. Se ha descrito que la mutación de los genes ATG16L1 e IRGM confiere susceptibilidad para presentar enfermedad de Crohn a través de esta vía. Además, la vía ATG16L1 está interrelacionada con la de NOD2, puesto que es requerida una correcta función de esta última para el funcionamiento de la primera⁴.

3.3.El papel de la inmunidad adaptativa en la génesis de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La inmunidad adaptativa está compuesta por linfocitos T y B, que generan citoquinas y anticuerpos. Al contrario que la inmunidad innata, la adaptativa es altamente específica y genera efecto memoria. Se piensa que ésta contribuye principalmente en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal, mediante el aumento de citoquinas proinflamatorias producidas por linfocitos T-helper y el descenso de actividad antiinflamatoria de los linfocitos T reguladores. Los linfocitos T helper naive (Th0) pueden diferenciarse hacia Th1, Th2 o TH17 en función de las citocinas expresadas. La respuesta Th1 se piensa que es responsable de la patogénesis de la enfermedad de Crohn y la Th2 de la colitis ulcerosa. Sin embargo, recientemente se ha descubierto el papel de la respuesta Th17 y de las células linfoides innatas⁴.

Las células Th1 producen interferón (IFN)-gamma y factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa. A su vez el IFN-gamma activa los macrófagos tisulares para producir más TNF-alfa, que provoca apoptosis de las células epiteliales intestinales y diferenciación de las células estromales a miofibroblastos, los cuáles al activarse sintetizan metaloproteinasas que causan degradación tisular. Las células Th2 producen IL-4, IL-5 y IL-13, esta última incrementa la permeabilidad intestinal e induce apoptosis del epitelio intestinal. Las células Th 17 liberan IL-17A gracias a la cual se reclutan neutrófilos en el lugar de inflamación activa e IL-21 que induce la producción de metaloproteasas que degradan la matriz extracelular⁴.

Por último, cabe destacar el papel de la proteína TL1A, codificada por la súper familia 15 del factor de necrosis tumoral (TNF15), como nexo de unión entre inmunidad innata y adaptativa. Se expresa en la membrana, así como es secretado por monocitos, macrófagos y células dendríticas, entre otros. Su función es activar las células T resultando en la secreción de mediadores proinflamatorios⁴.

3.4. Agentes biológicos anti-TNF como tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Hoy en día no existe una terapia farmacológica curativa para la enfermedad inflamatoria intestinal, y el tratamiento va dirigido a la mejora de la sintomatología, a conseguir una reparación de la mucosa, a la inducción y el mantenimiento de la remisión de la actividad de la enfermedad en ausencia de corticoides y a evitar recaídas, hospitalizaciones y cirugías para de esta manera mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los principales fármacos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad son el ácido 5-aminosalicílico, los corticoides, las tiopurinas, el metotrexato y recientemente los fármacos biológicos².

A pesar de que queda mucho por conocer acerca de la respuesta inflamatoria en la EC y la CU, se ha conseguido desarrollar tratamientos dirigidos contra dianas específicas, tales como el TNF, con el fin de abolir la cascada inflamatoria.

El tratamiento con anti-TNF se utiliza tanto en la CU como en la EC, tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la remisión. Habitualmente, se emplean como segunda línea tras el fracaso de la corticoterapia (y de los salicilatos en el caso de la colitis ulcerosa). Dentro de este grupo destacan el Infliximab y el Adalimumab, utilizados en ambas enfermedades, mientras que el golimumab solo está aprobado para la CU. Estos fármacos anti-TNF actúan inhibiendo la acción proinflamatoria de una citoquina que es el TNF-alfa, cuyos niveles se encuentran elevados tanto en la mucosa intestinal como en el suero de los pacientes afectados de esta enfermedad. El TNF-alfa se presenta de dos formas: proteína transmembrana, cuyo papel es inducir y mantener la inflamación, y una forma soluble, la principal responsable de los efectos del TNF-alfa como el daño tisular y la estimulación de otras moléculas inmunomoduladoras, proliferación celular, diferenciación y apoptosis, que conlleva la activación de linfocitos B, expresión de citoquinas proinflamatorias, aumento de la permeabilidad intestinal y a la acumulación de neutrófilos y moléculas de adhesión.^{2,5,6}

Los fármacos anti-TNF actúan mediante dos mecanismos distintos. Primero, siendo capaces de producir una inducción rápida de la apoptosis de los linfocitos T. Estos fármacos pueden bloquear la señalización antiapoptótica transmembrana inducida por el TNF-alfa o unirse directamente a la forma transmembrana de la citoquina y de esta manera evitar la unión a su receptor. Los anticuerpos anti-TNF también pueden prevenir el procesamiento de la forma transmembrana del TNF-alfa a su forma soluble. El segundo mecanismo consiste en que los fármacos anti-TNF que contienen una región de fracción constante (Fc) pueden inducir la producción de macrófagos reparadores tipo M2 en pacientes respondedores al fármaco y de esta forma contribuir a la reparación de la mucosa intestinal².

Uno de los primeros tratamientos biológicos anti-TNF que se aprobó y uno de los más utilizados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal es el infliximab. El **infliximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la región constante de IgG1 humana y regiones variables de ratón, que se une al TNF-alfa soluble y de membrana. Ha demostrado su eficacia de forma clara en la EC luminal y fistulizante así como en la CU, sin embargo, el 40% de los pacientes en remisión pierden respuesta a lo largo del tiempo (13% por paciente/año)⁷.

El **adalimumab** es una inmunoglobulina recombinante enteramente humana IgG1 que se une específicamente al TNF-alfa soluble y de membrana. Ha demostrado eficacia tanto en pacientes naive a anti-TNF como en pacientes con fallo tras administración de Infliximab. Teóricamente debería ser menos inmunogénico que el infliximab, reduciendo la tasa de efectos secundarios relacionados, así como el porcentaje de pérdida de respuesta, que podría estar relacionado con la formación de anticuerpos contra el fármaco. Si bien, un 8% de pacientes naive a los anti-TNF en remisión con adalimumab por año pierden la respuesta, ascendiendo a más del 22% pacientes/año si tienen antecedente de fracaso previo con infliximab⁷.

Kennedy et al (2019), observó que los principales factores modificables asociados a la falta de efectividad del tratamiento con anti-TNF fueron las concentraciones bajas del fármaco y la inmunogenicidad. Se ha observado que el desarrollo de inmunogenicidad es más frecuente en pacientes en tratamiento con infliximab que con adalimumab, atribuyéndolo a la formulación quimérica del infliximab. Además, ha mostrado una

reducción de dicha inmunogenicidad al infliximab mediante el uso concomitante de tiopurinas⁸.

A pesar de que el fallo de respuesta primario o secundario a Anti-TNF es bien conocido, hasta el momento no se han dispuesto predictores que hagan sospechar su aparición. Recientemente, Wilson et al (2019) ha descrito la asociación entre HLA-DQA1*05, presente en aproximadamente el 40% de europeos, con un mayor riesgo de formación de anticuerpos contra infliximab así como pérdida de respuesta y discontinuación del tratamiento⁹.

Asimismo, Sazonovs et al (2019) ha reportado que los pacientes portadores de este alelo presentan niveles superiores de anticuerpos anti-TNF, independientemente del uso concomitante de un inmunomodulador, tanto en el caso del infliximab como del adalimumab¹⁰.

El **golimumab** es un anticuerpo monoclonal transgénico IgG1 que se dirige específicamente contra un epítipo de la molécula de TNF, uniéndose tanto al TNF soluble como al transmembrana con una afinidad incluso superior a los dos anti-TNF previamente mencionados. Sin embargo, su capacidad para la inducción de la apoptosis a través del TNF transmembrana parece menor que en el caso de estos otros, siendo así menos eficaz en enfermedad de Crohn, donde este mecanismo adquiere mucha importancia. Está en cambio indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa moderada-grave en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional (corticosteroides e inmunosupresores) o en los que estos tratamientos estén contraindicados o produzcan intolerancia¹¹.

El **certolizumab** es un anticuerpo monoclonal compuesto por una porción Fab (fragmento de unión a antígeno) humana unida a dos moléculas de polietilenglicol que reconoce y neutraliza el TNF-alfa soluble y transmembrana.¹²

3.5. Otros fármacos en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Los progresos en el conocimiento de las vías inflamatorias implicadas en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal han permitido desarrollar tratamientos cuyo mecanismo de acción es diferente al bloqueo de TNF- α , apareciendo de esta manera otros fármacos como vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib.

El **vedolizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente al heterodímero $\alpha 4\beta 7$ -integrina, que se expresa en los linfocitos T colaboradores que migran al tracto gastrointestinal favoreciendo la inflamación causante de la enfermedad, bloqueando así de manera selectiva la migración y adhesión de los linfocitos a MadCAM-1 (molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1) que se expresa en las células endoteliales del intestino. Está indicado en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activa moderada-grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional y/o anti-TNF. Es un fármaco con menos efectos adversos e inmunogenicidad que los inmunosupresores y los anti-TNF^{11,13}.

El **ustekinumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1 frente a la subunidad p40, que forma parte de IL-12 e IL-23, dos interleucinas proinflamatorias. Está indicado para la enfermedad de Crohn activa moderada-grave que haya tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, intolerancia o contraindicación al tratamiento convencional y/o anti-TNF^{11,14}.

La implicación de las Janus kinasas (JAK) 1 y 3 en el proceso de transducción de familia de los receptores de interleucina-2 e interleucina-6 ha hecho que la inhibición de las JAK sea una potencial diana terapéutica en la EII. El **tofacitinib** es un inhibidor selectivo de la familia JAK, que posee mayor efectividad por las tirosin kinasas JAK1 y JAK3, involucradas en la transducción de señales de diversas interleucinas proinflamatorias mediante la estimulación de la cadena gamma que poseen en la superficie de los receptores para estas interleucinas, necesarias para la activación, función y proliferación de los linfocitos^{11,15}.

Están apareciendo nuevos fármacos que todavía están en estudio.

El **Laquinimod** (LAQ) es una molécula sintética derivada de quinolina-3-carboxamida que se ha visto que produce un efecto inhibitorio directo sobre las células presentadoras de antígeno y sobre los linfocitos T, provocando una disminución de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa y la IL-1. Por otro lado, se ha visto que aumenta los niveles de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF-beta tanto de los linfocitos B como los T, provocando una supresión de la actividad inmune y restaurando las funciones de la mucosa¹⁶.

4. OBJETIVOS

Los objetivos son los siguientes:

Objetivo principal

- 1) Determinar si la presencia de HLA-DQA1*05 se asocia a fallo de respuesta primario o secundario al tratamiento con agentes anti-TNF, otros fármacos biológicos o tofacitinib.

Objetivos secundarios:

- 2) Determinar si la presencia de HLA-DQA1*05 se asocia al desarrollo de efectos adversos graves a los fármacos anti-TNF, en especial a reacciones infusionales, a otros fármacos biológicos o a tofacitinib.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio clínico unicéntrico observacional analítico de cohortes retrospectivo. El estudio se ha llevado a cabo en Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".

Para este estudio se han incluido pacientes que ya están en tratamiento con fármacos biológicos, a los que se les ha determinado el HLA-D y se ha realizado una revisión de su historia clínica para la recogida de las variables a estudio.

5.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión en el estudio son:

- 1) Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal que estén en tratamiento con cualquier fármaco biológico (fármacos antiTNF, vedolizumab, ustekinumab) o tofacitinib.
- 2) Aceptación por parte del paciente de participar en el estudio

Por otro lado, el único criterio de exclusión es la negativa del paciente a participar en el estudio

5.3. Definición de terminología

- Paciente expuesto a factor de riesgo: paciente portador de HLA DQA1*05.
- No respuesta primaria. Evaluación en semana 14.
 - Fallo de tratamiento (incluyendo necesidad de cirugía).
 - Uso de corticoides en semana 14 (nueva prescripción o no retirada).
 - Proteína C Reactiva (PCR) que no ha bajado de 3 mg/dl o la disminución es inferior al 50% respecto al valor basal (semana 0).
 - Índice de Harvey-Bradshaw (HBI) > 4 puntos o disminución de menos de 3 puntos respecto a valor basal (para la enfermedad de Crohn).
 - Mayo parcial > 1 punto (para la colitis ulcerosa).
- Fallo de respuesta secundario: reaparición de síntomas, necesidad de escalar tratamiento (corticoides, inmunomoduladores, biológicos) o cirugía.
- Efecto adverso grave: efecto adverso que motiva hospitalización o hace peligrar la vida.

5.4. Calendario de visitas, determinaciones a realizar y variables a estudio

Para la realización del estudio no se ha modificado la práctica clínica habitual. Se ha revisado la historia clínica electrónica para conocer la determinación de HLA-D en todos los pacientes que ya estén en tratamiento con fármacos biológicos o tofacitinib.

Se ha revisado la historia clínica electrónica recogiendo la siguiente información:

1. Variables Demográficas: edad, sexo, hábito tabáquico, alcohol y otros tóxicos.

2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal:

- Tipo de enfermedad: CU, EC
- Edad al diagnóstico
- Localización/patrón de la enfermedad:
 - CU (proctitis, CU izquierda, CU extensa)
 - EC (localización: ileal, ileo-cólica, cólica, perianal, tracto superior; patrón: inflamatorio, estenosante, penetrante)
- Cirugía previa resectiva por EII: si/no
- Actividad de la EII:
 - CU: Índice de Mayo parcial
 - EC: Índice de Harvey-Bradshaw
 - PCR (proteína C reactiva) sérica y calprotectina fecal.
- Manifestaciones extraintestinales
- Comorbilidades: Insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), toma de fármacos para colesterol y triglicéridos.

3. Tratamientos para EII

- Tratamiento actual de EII.
- Tratamientos previos: cual, cuanto tiempo, motivo de retirada.

4. Tratamiento con Anti-TNF

- ¿Ha tenido el paciente no respuesta primaria a algún anti-TNF?: si/no. ¿A cuál?
- ¿Ha tenido el paciente fallo de respuesta secundario a algún anti-TNF?: si/no. ¿A cuál? ¿En qué semana?
- ¿Ha habido efectos adversos graves a anti-TNF?: si/no. ¿Cuál y a cuál?

5. Tratamientos otros fármacos biológicos

- ¿Ha tenido el paciente no respuesta primaria a vedolizumab o ustekinumab?: si/no. ¿A cuál?
- ¿Ha tenido el paciente fallo de respuesta secundario a vedolizumab o ustekinumab?: si/no. ¿A cuál?
- ¿Ha sufrido el paciente efectos adversos graves a vedolizumab o ustekinumab?: si/no. ¿Cuál y a cuál?

6. Determinación de HLA-D

5.5. Tamaño muestral esperado y análisis de datos

Se han incluido todos los pacientes que están ya en tratamiento con fármacos biológicos o tofacitinib. En este trabajo se presenta un análisis preliminar de un estudio en el que se espera un tamaño muestral mucho mayor.

El análisis estadístico de los resultados se ha efectuado mediante el paquete estadístico Jamovi 1.2.27. En el análisis descriptivo inicial se han calculado las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas y la media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas según su distribución. En el caso de las variables cuantitativas se ha evaluado la normalidad de su distribución mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis univariante se ha utilizado el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher para estudiar la relación entre variables cualitativas. Los test T de Student o U de Mann-Whitney se han utilizado para la comparación de medias entre dos grupos independientes, eligiendo uno u otro según su distribución.

5.6. Aspectos éticos

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) - Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (Fortaleza, 2013).

Una vez comenzado el estudio, toda la información recopilada de los pacientes incluidos se ha tratado de forma estrictamente confidencial, siendo sometida a la normativa legal vigente en España, la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los Derechos Digitales (Ley 3/2018).

El acceso a los datos del paciente se ha restringido a los componentes del equipo de investigación, manteniéndose en todo momento la confidencialidad sobre su identidad.

Además, se asegura el acceso a los datos y documentos fuentes para monitorizar el proyecto, auditorías, revisiones por el CEICA e inspecciones sanitarias. Este acceso se restringe únicamente al personal investigador del estudio y son almacenados previa anonimización en un soporte informático con clave de acceso al mismo. El ordenador que contiene dichos datos se encuentra dentro del sistema informático del Hospital

Clínico Universitario "Lozano Blesa" con su sistema de cortafuegos correspondiente. En el proceso de análisis no ha sido posible la identificación de los pacientes.

Dado el diseño del estudio, los riesgos a los que se someten los participantes al llevarlo a cabo son inexistentes. En ningún momento se les priva de pruebas complementarias o tratamientos que, a juicio del clínico que les atiende, sean necesarios.

Una vez elaborado el protocolo del estudio, este fue remitido al Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) para su evaluación, obteniendo resolución favorable por parte del mismo (**Anexos 1-3**).

Desde el punto de vista económico, no han recibido compensación alguna los participantes en el estudio. El estudio tampoco dispone de financiación específica para los investigadores ni ha precisado de recursos de la institución.

Los autores declaran no incurrir en conflicto de intereses.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción de la muestra

En el estudio han participado 222 pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, de los cuales 112 son hombres y 110 mujeres.

La mediana de edad de los participantes es 43.5 [34.3-57.58] años y la mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad es de 30 [24.0-40.0] años, expresado en mediana y rango intercuartílico dado que la variable no sigue una distribución normal.

De entre el total de participantes, ninguno es consumidor crónico de alcohol, 2 son consumidores de drogas ilegales, 49 son fumadores activos y 100 exfumadores.

Tabla 1. Comorbilidades.

Tipo de comorbilidad		Pacientes con la comorbilidad
Toma de fármacos para el tratamiento del colesterol elevado		34
Hipertensión Arterial		31
Toma de fármacos para el tratamiento de triglicéridos elevados		16
Diabetes Mellitus		11
Insuficiencia renal	• Grado 1	2
	• Grado 2	4
	• Grado 3	1
	• Total	7
Enfermedad cardiovascular		5
Enfermedad cerebrovascular		2

En cuanto al tipo de Enfermedad Inflamatoria intestinal, 150 pacientes tienen Enfermedad de Crohn, 71 tienen Colitis Ulcerosa y 1 tiene Colitis Indeterminada.

Tabla 2. Frecuencias de localización de EII.

Tipo de enfermedad	N (%)
Colitis ulcerosa	71 (32%)
• Proctitis	9 (4.2%)
• Izquierda	25 (11.1%)
• Extensa	37 (16.7%)
Enfermedad de Crohn	150 (67.6%)
• Ileal	53 (24%)
• Ileocólica	75 (33.8%)
• Cólica	16 (7.2%)
• Ilecólica + tracto superior	4 (1.8%)
• Ileal + sigma + recto	1 (0.4%)
• Tracto superior	1 (0.4%)
Colitis indeterminada	1 (0.4%)
• Ileocólica	1 (0.4%)

Como se aprecia en la **Tabla 2**, la Colitis ulcerosa se presenta con más frecuencia de forma extensa en 37 de los casos, seguida de localización izquierda en 25 de ellos. Por otro lado, la Enfermedad de Crohn, se presenta con más frecuencia en localización ileocólica seguido de ileal.

En cuanto a la actividad de la enfermedad, la mediana de valor de la calprotectina es 128 [44.0-560.0].

Tabla 3. *Manifestaciones extraintestinales.*

Manifestaciones extraintestinales	N (%)
Espondiloartritis	38 (56.7%)
Articulares periféricas y cutáneas	12 (17.9%)
Cutáneas	10 (14.9%)
Articulares periféricas y oftalmológicas	4 (6%)
Articulares periféricas	2 (3%)
Oftalmológicas	1 (1.5%)

En la **Tabla 3**, se observa que, de las manifestaciones extraintestinales en los pacientes incluidos en el estudio, la más frecuente es la espondiloartritis en 38 de los casos (56.7%), siendo las oftalmológicas las menos frecuentes (1.5%).

Tabla 4. *Cirugía previa.*

Cirugía previa	N (%)
Resección ileocecal	24 (38%)
Perianal	21 (33.3%)
Resección Intestino delgado	9 (14.3%)
Colectomía + ileostomía	4 (6.4%)
Colectomía + reservorio	2 (3.2%)
Resección cólica	2 (3.2%)
Resección ileocecal+perianal	1 (1.6%)

En la **Tabla 4**, de los pacientes incluidos en el estudio, 24 (38%) habían sido sometidos a resección ileocecal, seguido de 21 (33.3%) que habían recibido cirugía perianal.

Tabla 5. Tratamiento actual.

Tratamiento actual	N (%)
Adalimumab	78 (35.3%)
Infliximab	65 (29.4%)
Ustekinumab	37 (16.7%)
Vedolizumab	21 (9.5%)
Otros	7 (3.2%)
Golimumab	4 (1.8%)
Ningún tratamiento	4 (1.8%)
Tofacitinib	3 (1.4%)
Adalimumab + ustekinumab	1 (0.45%)
Certolizumab	1 (0.45%)

En la **Tabla 5**, se observa que los pacientes participantes en el estudio llevan con más frecuencia Adalimumab (n=78), seguido de Infliximab (n=65) y Ustekinumab (n=37). 4 participantes no llevan ningún tratamiento.

Tabla 6. Respondedores y efectos secundarios.

Respuesta a anti-TNF o a otros biológicos	N (%)
Respondedor	147 (67%)
Fallo primario a infliximab	4 (1.8%)
Fallo secundario a infliximab	18 (8.2%)
Reacción adversa a infliximab	12 (5.5%)
Fallo primario a adalimumab	7 (3.2%)
Fallo secundario a adalimumab	15 (6.8%)
Reacción adversa a adalimumab	2 (0.9%)
Respondedor + fallo secundario a adalimumab	1 (0.45%)
Se retiró adalimumab por intervención quirúrgica	1 (0.45%)
Fallo primario a adalimumab e infliximab	1 (0.45%)
Fallo secundario a adalimumab e infliximab	2 (0.9%)
Fallo secundario a adalimumab + adverso a infliximab	1 (0.45%)
Fallo secundario a adalimumab y primario a golimumab	1 (0.45%)
Reacción adversa a adalimumab e infliximab	3 (1.4%)

Fallo secundario a ustekinumab	1 (0.45%)
Fallo secundario a adalimumab y ustekinumab	1 (0.45%)
Fallo primario a vedolizumab	1 (0.45%)
Fallo secundario a vedolizumab	1 (0.45%)

En la **Tabla 6**, se aprecia que de los participantes en el estudio hubo 147 (67%) que fueron respondedores a anti-TNF o biológicos. 18 (8.2%) sufrieron un fallo secundario a infliximab y 15 (6.8%) tuvieron fallo secundario a adalimumab.

Tabla 7. Fallos primarios y secundarios resumidos.

Fallos tratamiento	N (%)
Fallo primario a anti-TNF	12 (5.4%)
Fallo secundario a anti-TNF	36 (16.3%)
Fallo primario a biológico no anti-TNF	1 (0.45%)
Fallo secundario a biológico no anti-TNF	2 (0.9%)
Sin fallo	170 (77%)

Tabla 8. Respuesta a biológicos.

Respuesta	N (%)
Respondedor	147 (73.9%)
No respondedor	52 (26.1%)

En cuanto al HLA-DQA1*05, 121 pacientes no tienen ningún alelo, 92 tienen 1 alelo y 9 pacientes tienen los 2 alelos.

No aparecen 222 participantes en estas categorías, ya que en aquellos en que tuvo que retirarse el fármaco por RAM o por otro motivo distinto no se ha podido evaluar la respuesta.

6.2. Análisis estadístico de los resultados

Tabla 9. *Respuesta a biológicos en presencia o no de HLA-DQA1*05.*

Respuesta	Tiene el HLA-DQA1*05		Total	p
	No	Sí		
Respondedor	84	63	147	0.259
No respondedor	25	27	52	
Total	109	90	199	

No hay diferencias estadísticamente significativas de la respuesta a biológicos (en general tanto a anti-TNF como no anti-TNF) en función de la presencia o no de al menos 1 alelo HLA-DQA1*05.

Tabla 10. *Reacciones adversas medicamentosas (RAM) en función de la presencia o no de HLA-DQA1*05.*

RAM	Tiene el HLA-DQA1*05		Total	p
	Sí	No		
Sí	9	10	19	0.879
No	92	110	202	
Total	101	120	221	

Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas de la presencia de RAM (en general tanto anti-TNF como no anti-TNF) en función de la presencia o no de al menos 1 alelo HLA-DQA1*05.

Analizando los datos en aquellos pacientes que presentaban 2 alelos HLA-DQA1*05 respecto a aquellos que no:

Tabla 11. *Respuesta en presencia o no de HLA-DQA1*05 con 2 alelos.*

Respuesta	HLA-DQA1*05 con 2 alelos		Total	p
	Sí	No		
Respondedor	7	140	147	0.785
No respondedor	2	50	52	
Total	9	190	199	

Tabla 12. RAM en función de la presencia o no de HLA-DQA1*05 con 2 alelos.

RAM	HLA-DQA1*05 con 2 alelos		Total	p
	Sí	No		
Sí	0	19	19	0.348
No	9	193	202	
Total	9	212	221	

No hay diferencias significativas considerando aquellos pacientes que tienen 2 alelos de HLA-DQA1*05 ni para respuesta al tratamiento ni para RAM al mismo.

Tabla 13. Fallos al tratamiento en presencia o no de HLA-DQA1*05.

Fallos al tratamiento	Tiene el HLA-DQA1*05		Total	p
	Sí	No		
Sin fallo a anti-TNF	75	95	170	0.470
Fallo a anti-TNF	24	24	48	
Total	99	119	218	

Considerando por separado aquellos tratamientos con biológico anti-TNF no es estadísticamente significativo.

Tabla 14. Fallos al tratamiento con biológico no anti-TNF en presencia o no de HLA-DQA1*05.

Fallos al tratamiento	Tiene el HLA-DQA1*05		Total	p
	Sí	No		
Sin fallo a biológico no anti-TNF	75	95	170	0.436
Fallo a biológico no anti-TNF	2	1	3	
Total	77	96	173	

Considerando por separado aquellos tratamientos con biológico no anti-TNF no es estadísticamente significativo.

7. DISCUSIÓN

En este estudio observacional retrospectivo queremos ver si como se está empezando a ver en otros estudios, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y que son portadores de la variación genética HLA-DQA1*05 tienen mayor riesgo de fallo de tratamiento o de reacciones adversas al tratamiento con biológicos.

En el estudio de Sazonovs et al (2018)¹⁰, se observó que los pacientes portadores de este alelo tenían mayor formación de anticuerpos anti-TNF y por tanto mayor riesgo de fallo del tratamiento.

Por otro lado, en el estudio de Wilson et al (2019)⁹, se concluyó que la presencia de HLA-DQA1*05 es un importante predictor del riesgo de formación de anticuerpos anti-infliximab y de la pérdida de respuesta al tratamiento con infliximab.

No obstante, en nuestro estudio, no hemos encontrado asociación entre la pérdida de respuesta a biológicos y la presencia de HLA-DQA1*05 (**Tabla 8**).

Wilson et al (2019)⁹ reportó respuesta a infliximab en la semana 14 en el 93.1% de los participantes, siendo la pérdida de respuesta al tratamiento del 76.5% en aquellos casos en los que aparecieron anticuerpos antifármaco, aunque no se atribuyó a ningún HLA concreto.

En el estudio de Kennedy et al (2019)⁸, se demostró que en pacientes tratados con infliximab o con adalimumab el porcentaje de fallo primario fue del 23.8%, viéndose como único factor responsable de este fallo y por tanto haciéndolo de manera estadísticamente significativa la baja concentración de fármaco a la semana 14. También se observó que combinando estos fármacos con tiopurinas o metotrexato disminuía la formación de anticuerpos anti-fármaco y por tanto la disminución de la respuesta.

En nuestro estudio no hemos encontrado que el HLA-DQ a estudio sea responsable del fallo primario al tratamiento con ambos fármacos (**Tabla 12**).

En nuestro estudio se observa un porcentaje de RAMs a biológicos del 8.6% en presencia de HLA-DQA1*05, sin ser este resultado estadísticamente significativo, mientras que en

el de Wilson et al (2019)⁹ se vio un porcentaje de RAMs en ese caso al infliximab del 4.2% de manera estadísticamente significativa. Sin embargo, en ese estudio también se observó que algunas mutaciones del HLA-DQA1*05 no se asociaron a efectos adversos relacionados con la toma de infliximab, como infecciones, rash o reacciones infusionales.

En el estudio de Bodini et al (2019)¹⁷, se observó que en pacientes con fallo de tratamiento a biológicos anti-TNF a los que se les aumentó la dosis para conseguir respuesta, no tuvieron mayor riesgo de aparición de reacciones adversas a dichos fármacos.

Este estudio tiene limitaciones que deben ser consideradas. Hay que tener por tanto cautela a la hora de interpretar los resultados.

Por un lado, el pequeño tamaño muestral utilizado puede dar lugar a que al hacer análisis por subgrupos la muestra no sea suficiente en aquellos subgrupos formados por pocos pacientes. No obstante, nos encontramos ante un análisis preliminar en el seno de un estudio con un tamaño muestral que se estima mucho mayor.

Por otro lado, el diseño retrospectivo del estudio limita la información que se podría obtener en una fase prospectiva del mismo, evitando sesgos intrínsecamente relacionados con el diseño del estudio. Con el fin de paliar esta limitación, se está llevando a cabo una fase prospectiva de la que en los próximos meses probablemente podremos obtener valiosos resultados.

Otra de las limitaciones del estudio es la definición de pérdida de respuesta al tratamiento o de fallo al tratamiento en función del HBI en el caso del Crohn y del Mayo parcial en el caso de la colitis ulcerosa, en vez de definiciones determinadas endoscópicamente.

En el estudio llevado a cabo por Wilson et al (2019)⁹ se demostró un aumento del riesgo de inmunogenicidad en portadores de HLA-DQA1*05, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Por otro lado, Sazonovs et al (2018)¹⁰, observó un aumento de inmunogenicidad en portadores de HLA-DQA1*05 en tratamiento con adalimumab.

En nuestro estudio el riesgo de inmunogenicidad no ha podido analizarse dado que la mayoría de los pacientes no contaban con estudio de niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco, sin embargo, en la fase prospectiva del estudio se tendrá en cuenta dicha determinación y se espera ver una relación con los portadores de dicho HLA.

En cambio, entre las fortalezas de nuestro estudio podemos encontrar el largo tiempo de seguimiento de nuestra cohorte retrospectiva. Otra de las fortalezas del estudio es la gran cantidad de información que se ha recogido de los participantes en el estudio para llevar a cabo este proyecto, tanto la respectiva a variables demográficas, como la relativa a su enfermedad y todos los tratamientos que llevan o han llevado y como ha sido tanto su respuesta como sus reacciones adversas, como la determinación del HLA-D.

8. CONCLUSIONES

- La respuesta al tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF y no anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no se asocia en nuestra población a estudio a la presencia de HLA-DQA1*05. Analizando los pacientes portadores de 2 alelos del HLA-DQA1*05 tampoco se han observado diferencias estadísticamente significativas.
- La presencia de HLA-DQA1*05 no se comportó en nuestro estudio como predictor de reacciones adversas medicamentosas en el tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

9. ANEXOS

Anexo 1: Informe de Dictamen favorable por parte del Comité de Ética para la realización del estudio principal.



Informe Dictamen Favorable

- C.I. EPA21/006
24 de marzo de 2021

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/03/2021, Acta N° 06/2021 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: PAPEL DEL HLADQA1*05 EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Promotor: Fernando Gomollón García

Investigador Principal: Fernando Gomollón García, HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: v1, 15/02/2021

Versión documento de información y consentimiento: v2, 12/03/2021

Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- **Tal como declara el promotor, se trata de una investigación clínica sin ánimo comercial.**
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y ha obtenido los permisos necesarios para su utilización.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS
MARIA - DNI
03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINJOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2021.03.25
14:26:34 +01'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 2: Certificación por parte del Comité de Ética para la realización del estudio para este trabajo.



Comité de Ética de la Investigación de la CA de Aragón
Informe sobre Trabajos académicos

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEI Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido la declaración relativa al trabajo académico:

Alumno: Manuel Martínez Aznar
Director: Fernando Gomollón García,

2º. Que, según consta en la declaración del tutor, dicho trabajo se enmarca íntegramente dentro de los objetivos del proyecto de investigación ya evaluado:

Título: PAPEL DEL HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Revisado por el CEICA (EPA21/0006)

3º. Considera que

- El Tutor/Director garantiza el cumplimiento de los principios éticos y legales aplicables, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos (si procede), el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

4º. Por lo que este CEI considera adecuada la realización del trabajo académico en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2021.04.27
14:03:04 +02'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 3: Acuerdo de confidencialidad y autorización por la Dirección del Hospital.

(A) 30/04/2021

 **GOBIERNO DE ARAGON**
Departamento de Sanidad

**salud**
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESA"
Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

D/ Dña: Manuel Martínez Aznar, con DNI 72986133A, domiciliado en Zaragoza, dependiente de la Institución Universidad de Zaragoza, con título de proyecto **Papel del HLA-DQA1*05 en la respuesta a tratamiento biológico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal**, asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera: El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

Segunda: Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

Tercera: En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta: El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta: El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 14 de abril de 2021

Firma de la Dirección: 
Fdo.:  **LA SUBDIRECCIÓN MÉDICA**
Fdo.: María Victoria Plaverde Royce

Firma del Solicitante: 
Fdo.: Manuel Martínez Aznar

**salud**
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO "LOZANO BLESA"
DIRECCIÓN


Anexo II: PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Acuerdo de Confidencialidad.

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III

El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.

Título del Proyecto: Papel del HLA-DQA1*05 en la respuesta a tratamiento biológico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal		
Nombre del Responsable: Fernando Gomollón García		Categoría profesional: Jefe de Sección Aparato Digestivo
Dirección: Av. San Juan Bosco 15	Teléfono de contacto: Extensión 162454, 976765700	E-mail de contacto: manuel.maznar@gmail.com
Tutor del Proyecto: (Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja) Fernando Gomollón García, Jefe de sección, Hospital Clínico, Aparato digestivo		
Tipo de Proyecto:		
<input type="checkbox"/> Tesis doctoral	<input type="checkbox"/> Tesina	<input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar
<input checked="" type="checkbox"/> Comunicación	<input checked="" type="checkbox"/> Trabajo de campo	<input type="checkbox"/> Otros
Resumen: (máximo 300 palabras)		
1.- Justificación: La utilización de fármacos biológicos es una situación habitual en la practica clínica diaria en los pacientes de EII. En la actualidad no disponemos de ningún predictor de la eficacia de dichos fármacos previo a su utilización. La identificación de un factor relacionado con la respuesta y la seguridad de dichos fármacos facilitaría la toma de decisiones con estos pacientes así como evitaría la utilización de fármacos con baja probabilidad de respuesta suponiendo un ahorro de costes al sistema sanitario.		
2.- Objetivos: Determinar si la presencia de HLA-DQA1*05 influye en la eficacia y la seguridad de los fármacos biológicos en los pacientes de EII.		
3.- Metodología: Estudio observacional analítico y retrospectivo que estudiará a los pacientes de la unidad de EII que están bajo tratamiento biológico en la actualidad o en el pasado.		
4.- Aspectos Éticos: La realización del estudio se llevará a cabo siguiendo las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki (versión 2013) y el Código de Buenas Prácticas Clínicas, que evitan exponer a ningún riesgo innecesario a los sujetos participantes. Todos los datos se anonimizarán nada mas ser recabados, respetándose en los documentos la confidencialidad de los sujetos participantes.		
5.- Conflicto de intereses: No		

Anverso del **Anexo I:** PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

Recursos solicitados:					
<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input checked="" type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/>	* Otros
*Nota: Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.					
Duración y cronograma de actividades: A lo largo del primer semestre de 2021					
Análisis de costes: (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto) La realización del proyecto no supone ningún coste adicional para el Hospital					
Firma del Solicitante:		Firma del Tutor:		Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:	
					
Manuel Martínez Aznar		Fernando Gomollón García		Ángel Lanás Arbeloa	
Lugar y Fecha					
En Zaragoza, a 14 de abril de 2021					

Reverso del **Anexo I**: PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin Biroulet L. Crohn´s disease. *Lancet*. 2017; 389 (10080): 1741-1755.
- ² Franzin M, Stefančić K, Lucafò M, Decorti G, Stocco G. Microbiota and drug response in inflammatory bowel disease. *Pathogens*. 2021; 211 (10).
- ³ Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018; 16 (1): 26-42.
- ⁴ Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (1): 6-21.
- ⁵ Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020; 43: 1-27.
- ⁶ Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, O Lindsay J, et al. 3rd European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn´s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11 (1): 3-25.
- ⁷ Hinojosa de Val JE, Nos Mateu P. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 7 Ed. Madrid: GETECCU; 2019.
- ⁸ Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn´s disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4 (5): 341-353.
- ⁹ Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 00: 1-8.
- ¹⁰ Sazonovs, A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn´s disease. *Gastroenterology*. 2020; 158 (1): 189-199.
- ¹¹ Chaparro M, Gisbert JP. Nuevas moléculas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39 (6): 411-23.

¹² Verma HD, Scherl EJ, Jacob VE, Bosworth BP. Anti-nuclear antibody positivity and the use of certolizumab in inflammatory bowel disease patients who have had arthralgias or lupus-like reactions from infliximab or adalimumab. *J Dig Dis.* 2011; 12 (5): 379-83.

¹³ Iborra M, Beltrán B, Maroto N, Navarro-Cortés C, Boscá-Watts M, Ferrer-Bradley I, et al. Vedolizumab, una opción en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal intolerantes a tiopurinas y refractarios a biológicos. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41 (9): 535-543.

¹⁴ Saldaña-Deñás C, Rullán-Iriarte M, Elosua-González A, Rodríguez-Gutiérrez C, Rubio-Iturria S, Nantes-Castillejo O. Ustekinumab en enfermedad de Crohn: efectividad y seguridad en la práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 43 (9): 497-505.

¹⁵ Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA. Segundo consenso mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021; 86 (1): 70-85.

¹⁶ Wang L, Xue P, Tong M, Chen R, Yang W, Zhuge D, et al. Injected laquinimod D- α -tocopheryl polyethylene glycol-100 succinate polymeric micelles for the treatment of inflammatory bowel disease. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020; 185.

¹⁷ Bodini G, Demarzo MG, Saracco M, Coppo C, De Maria C, Baldissarro I, et al. High anti-TNF alfa drugs trough levels are not associated with the occurrence of adverse events in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54 (10): 1220-1225.