

VIII Reunión de la Asociación Española de Gastroenterología

Madrid, 10-12 de marzo de 2005

COMUNICACIONES ORALES

Sesión Plenaria

PRECISIÓN DE LOS CRITERIOS DE BETHESDA MODIFICADOS, LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES Y LA INMUNOHISTOQUÍMICA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPOSIS (CCHNP)

V. Piñol*

*Servei de Gastroenterologia Hospital Clínic. Barcelona Grupo de Oncología Digestiva de la Asociación Española de Gastroenterología. *En representación del Grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología*

La selección de individuos para el estudio genético de CCHNP es difícil. Recientemente el *National Cancer Institute* ha propuesto una serie de nuevas recomendaciones, los criterios de Bethesda modificados, para la identificación de individuos en riesgo de CCHNP que deberían someterse a un estudio de inestabilidad de microsátélites (IMS). Su rendimiento es desconocido. El objetivo de este estudio prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional (estudio *EPICOLON*) fue determinar la estrategia más efectiva y eficiente para identificar portadores de mutaciones en *MSH2/MLH1* en la población general.

Pacientes y método: Se incluyeron todos los casos de cáncer colorrectal (CCR) diagnosticados de novo en 20 hospitales españoles. Se realizó estudio de IMS (marcador BAT-26) e inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas *MSH2/MLH1* en todos los pacientes, independientemente de la edad, historia personal o familiar y características tumorales. Los pacientes que presentaban en el tumor IMS y/o defecto de expresión de proteínas reparadoras fueron sometidos a estudio genético de *MSH2/MLH1*. Se evaluó la efectividad y la eficiencia del estudio de IMS y de la IHQ en la detección de mutaciones germinales de los genes *MSH2/MLH1* tanto de forma directa o seleccionando previamente los pacientes según los criterios de Bethesda modificados.

Resultados: Se incluyeron 1222 pacientes con CCR diagnosticado de novo. Doscientos ochenta y siete (23,5%) pacientes cumplían los criterios de Bethesda modificados. Noventa y un (7,4%) pacientes tenían un defecto de reparación del ADN, con IMS en el tejido tumoral (n = 83) o pérdida de expresión proteica (n = 81). El estudio de mutaciones germinales identificó 11 (0,9%) mutaciones, bien en *MSH2* (7 casos) o en *MLH1* (4 casos). Las estrategias basadas tanto en el estudio de IMS o en la IHQ en pacientes previamente seleccionados según los criterios de Bethesda modificados fueron las más efectivas (sensibilidad: 81,8% y 81,8%; especificidad: 97,1 y 98,2%; valor predictivo positivo: 27,3% y 29,0%, respectivamente) y coste-efectivas (11.989 € y 10.644 € por mutación detectada, respectivamente) para identificar portadores de anomalías en los genes *MSH2/MLH1*. El análisis de regresión logística identificó a los criterios de Bethesda modificados con el grupo de parámetros clínicos más discriminatorios (OR: 33,3, 95%IC: 4,3-250; p = 0,001).

Conclusión: Los criterios de Bethesda modificados constituyen una aproximación muy útil para identificar pacientes susceptibles de tener un CCHNP. En los pacientes que cumplen estos criterios, tanto la IMS como la IHQ son estrategias equivalentes y altamente coste-efectivas para seleccionar pacientes que deberían ser sometidos a un estudio de mutaciones germinales en *MSH2/MLH1*.

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENTEROPATÍA SENSIBLE AL GLÚTEN (ESG) EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO: UTILIDAD DEL TIPOJE HLA-DQ2, DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO Y DEL ANÁLISIS DE AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS EN EL CULTIVO DE BIOPSIA DUODENAL

M. Esteve Comas¹, M. Rosinach Ribera¹, F. Fernández Bañares¹, M. Alsina Donadeu², C. Farré Masip³, A. Salas Caudevilla⁴, P. Vilar Escrigas⁵, A. Abad Lacruz⁶, M. Forné Bardera¹, J. Espinós Pérez¹ y J.M. Viver Pi-Sunyer¹

¹Aparell Digestiu Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ²Bioquímica Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ³Bioquímica Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues, ⁴Anatomía Patològica Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ⁵Gastroenterologia Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, ⁶Aparell Digestiu Hospital Sant Llorenç. Viladecans.

La sensibilidad de la serología (Ac antiendomiso -AAE- y Ac anti-trasglutaminasa -Ac-TG-) para el diagnóstico de la ESG es baja, cuando la arquitectura vellositaria está preservada. En un estudio preliminar, demostramos que la estrategia diagnóstica del estudio genético HLA-DQ2 y biopsia intestinal en los casos positivos, identificaba el doble de pacientes con ESG que con serología sola.

Objetivo: Valorar la utilidad de los alelos de susceptibilidad HLA-DQ2, del estudio histológico (en los pacientes que son positivos) y la determinación de AAE y AcTG en el medio de cultivo de la biopsia duodenal para el diagnóstico precoz de ESG en familiares de primer grado.

Métodos: Se incluyeron 214 familiares de primer grado (77% de familiares potencialmente evaluables) [101 hombres, 113 mujeres; edad media 31,4 años (22 meses - 72 años)] que corresponden a 80 casos índice. Se propuso la realización de biopsia duodenal a todos los familiares HLA DQ2 +, independientemente del resultado de los anticuerpos específicos serológicos y se analizaron los AAE y AcTG en el medio de cultivo de la biopsia (MCB). La presencia de los alelos HLA-DQA1 y DQB1 se determinó por SSP-PCR. Los AAE y AcTG se determinaron por métodos IFI y ELISA respectivamente. El diagnóstico de la enfermedad celíaca se estableció en base a los criterios de la AGA y de la ESPGHAN y el grado de lesión histológica en base a los criterios de Marsh modificados.

Resultados: El 59% (n = 126) de los familiares fueron DQ2+. Once familiares DQ2+ no aceptaron la biopsia (AAE y AcTG séricos negativos) y 18 están pendientes de evaluación. Se realizó la biopsia duodenal en 93 familiares DQ2+ [39 hombres, 54 mujeres: 30,7 años (22 meses-68 años)]. El 40,8% [n = 38 (13 hombres, 25 mujeres; edad media 29,59 años (22 meses-56 años))] presentaron lesión

nes histológicas de ESG (27 Marsh I y 1 Marsh II y 10 Marsh III). Un 18% de los familiares biopsiados (n = 17) presentaron serología positiva (100% Marsh II-III, 27% Marsh I y 1% Marsh O). Los anticuerpos en el sobrenadante del cultivo fueron positivos en el 100% de Marsh II-III, 29% Marsh I y en un 4,5% de Marsh 0.

Conclusión: Estos resultados confirman que con la estrategia diagnóstica utilizada (tipaje DQ2, estudio histológico y anticuerpos específicos en MCB de los pacientes DQ2 +) se identifican más del doble de casos de ESG de los que se identificarían si sólo se utilizara la serología. La determinación de AAE y AcTG en el MCB no aumenta significativamente la rentabilidad diagnóstica en la evaluación de los familiares de primer grado.

Estudio financiado por la Fundació Banc de Sabadell y por la Sociedad Catalana de Digestologia.

CILANSETRÓN ES EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DIARREICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

F. Mearin¹, P.J. Whorwell², R. Spiller³, F. Carter⁴, S. Caras⁴, G. Krause⁵ y C. Steinborn⁵

¹Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos Centro Médico Teknon, Barcelona, ²Gastroenterology Department University Hospital of South Manchester, Manchester (Reino Unido),

³Gastroenterology Department University of Nottingham, Nottingham (Reino Unido), ⁴Departamento Médico Solvay Pharmaceuticals, Inc. Ga (EEUU), ⁵Departamento Médico Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover (Alemania).

Introducción: Cilansetrón es un nuevo antagonista 5-HT₃ que está siendo evaluado en el tratamiento del síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D).

Métodos: Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia de cilansetrón en el tratamiento de pacientes con SII-D. Aquí se presentan los resultados del efecto sobre el hábito deposicional y los síntomas diarreicos al comparar cilansetrón 2 mg o placebo cada 8 horas durante 6 meses. Para la diarrea se definió "paciente respondedor" a aquel en que se produjo una mejoría en $\geq 50\%$ de las semanas registradas en un diario. Se evaluaron semanalmente la frecuencia media de deposiciones diarias (deposiciones/día), su consistencia (escala de Bristol) y urgencia (0 = ninguna a 4 = intolerable).

Resultados: La muestra por intención de tratar incluyó a 792 pacientes (358 hombres y 434 mujeres). Completaron el estudio 79% del grupo cilansetrón y 77% del grupo placebo; 9% y 7%, respectivamente, abandonaron por efectos adversos. El tratamiento con cilansetrón fue significativamente superior al placebo en la mejoría de la diarrea (64% vs 46%, $p < 0,001$), disminución de la frecuencia deposicional (-1,60 vs -1,18, $p < 0,001$), aumento de la consistencia de las heces (-1,40 vs -0,73, $p < 0,001$) y disminución de la urgencia defecatoria (-0,80 vs -0,62, $p < 0,001$). El estreñimiento fue el efecto adverso más frecuente de cilansetrón comparado con placebo (12% vs 3%), aunque no se observaron complicaciones. En 3 casos del grupo de cilansetrón se sospechó la existencia de colitis isquémica; todos se resolvieron sin complicaciones.

Conclusión: El tratamiento con cilansetrón es significativamente superior al placebo en el tratamiento de los síntomas diarreicos en pacientes con SII-D.

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-A (TNF-A) ESTIMULA LA PRODUCCIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO A TRAVÉS DE UN MECANISMO SENSIBLE A DPI QUE PREVIENE LA MUERTE DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS DEL PÁNCREAS

M. Rickmann Ashwell, E. Vaquero Raya, X. Molero Richard y J.R. Malagelada Benaprés

Aparato Digestivo Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son un efectivo estímulo activador de las células estrelladas pancreáticas (CEPs), las artífices de la fibrosis pancreática. La muerte de las CEPs es esencial para impedir la progresión hacia la pancreatitis crónica tras

una lesión pancreática. TNF-a actúa como citocina proactivadora de las CEPs. Además, TNF-a estimula la formación de ROS en otras células.

Hipótesis: TNF-a podría mantener las CEPs en estado activado mediante la obstaculización de su muerte a través de un mecanismo oxidativo.

Objetivo: Descubrir el potencial citotóxico latente de TNF-a en las CEPs mediante la supresión de su capacidad oxidativa.

Métodos: Se aislaron CEPs de páncreas de rata y se utilizaron entre el segundo y tercer pase de cultivo. Tras preincubación con el inhibidor de la NAD(P)H oxidasa difenileno iodonium (DPI) o con el antioxidante α -tocoferol (α TOC) las CEPs fueron expuestas a TNF-a. El nivel intracelular de ROS se determinó mediante citometría de flujo y la muerte celular mediante fluoresceína diacetato (FDA)/ yoduro de propidio (PI) -apoptosis y necrosis-, FAM caspasa-3 y -7/PI -activación de caspasas efectoras-, y DiOC6(3)/PI -potencial mitocondrial transmembrana- por citometría de flujo y mediante fragmentación de DNA por ELISA.

Resultados: TNF-a indujo un rápido y notable aumento de ROS intracelulares, detectable a los 30 minutos tras la adición de TNF-a y evidente durante las 24 h de incubación. El efecto oxidativo de TNF-a fue totalmente inhibido por DPI. La estimulación con TNF-a no causó muerte celular. Sin embargo, DPI estimuló de manera significativa la muerte celular, indicado por el aumento de la fragmentación de DNA, de la fracción celular FDA-/PI- (apoptosis pura), FDA-/PI+ (apoptosis tardía o necrosis primaria), activación de caspasas y caída del potencial de membrana, y dicho efecto citotóxico fue potenciado por la adición de TNF-a. Ello sugiere que los ROS producidos en respuesta a TNF-a encubren el potencial citotóxico de esta citocina en las CEPs. El tratamiento con α TOC causó una lenta pero pronunciada reducción de ROS que fue máxima a las 72 h de incubación. A diferencia de DPI, α TOC no suscitó muerte celular y fue incapaz de prevenir el incremento de ROS inducido por TNF-a. Sin embargo, al igual que DPI, α TOC sensibilizó a las CEPs a la acción citotóxica de TNF-a. El hecho de que α TOC facilite la acción citotóxica de TNF-a a pesar de no afectar el efecto oxidativo de TNF-a sugiere que α TOC actúa a un nivel posterior a la NAD(P)H oxidasa en la vía de señalización de TNF-a.

Conclusiones: TNF-a estimula la producción de ROS en las CEPs a través de un mecanismo inhibible por DPI (posiblemente la NAD(P)H oxidasa o Nox). Este efecto pro-oxidativo de TNF-a encubre el potencial citotóxico de TNF-a. El diseño de estrategias antioxidantes podría ser útil en reducir la fibrosis pancreática mediante la inducción de muerte de las CEPs.

ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE LA EFICACIA DE SEDO-ANALGESIA EN COLONOSCOPIA: PROPOFOL-REMIFENTANILO (PR) VS FENTANILO-MIDAZOLAM (FM) VS DOLANTINA-MIDAZOLAM (DM)

G. Martínez-Pallí*, J. Bordas**, J. Llach**, A. Ginès**, A. López*, P. Gambus*, M. Pellisé**, F. Mondelo**, G. Fernández-Esparrach** y J. Piqué***

Anestesiología, **Endoscopia. IMD, *S. Gastroenterología IMD Hospital Clínic, Barcelona.*

Hay pocos estudios comparativos entre distintas opciones de sedo-analgésia para endoscopia digestiva. La colonoscopia es una exploración difícil cuyo resultado también depende de la tolerancia a la exploración.

Objetivo: Conocer la influencia de tres protocolos de sedo-analgésia sobre la duración, tiempo de recuperación, extensión, dificultad y adecuación en colonoscopia.

Método: Se comparan prospectivamente las asociaciones propofol-remifentanilo (PR) fentanilo-midazolam (FM) y dolantina-midazolam (DM) en colonoscopia. El grupo PR recibió perfusión de remifentanilo (0,1 μ g/Kg/min) asociado a "bolus" de 0,5 mg de propofol para mantener la sedación. El grupo FM recibió 100 μ g de fentanilo y 2 mg de midazolam y el grupo DM 100 mg de meperidina y 2 mg

de midazolam. Los pacientes de más de 60 a y/o con patología cardio-respiratoria recibieron mitad de dosis. Para el alta los pacientes debían tener 10 p del test de Aldrete.

Resultados: La aleatorización fue: (PR)103, (FM)109 y (DM) 87 p. que no diferían en edad, peso, sexo, cirugía abdominal previa, ni proporción de exploraciones terapéuticas. El tiempo medio de acceso a ciego fue significativamente menor en el grupo PR (9,3') que el grupo FM (18') y que en el grupo DM (17'). El tiempo de recuperación que fue respectivamente de 24, 38 y 32 minutos y la diferencia entre FM y DM no tuvo significación estadística. La exploración no pudo completarse por intolerancia en 5 pacientes del grupo FM y en 5 del grupo DM, mientras que el grupo PR no se presentó ningún caso de intolerancia. El médico que realizó la endoscopia la consideró difícil en 14/103 casos efectuados con PR, 23/109 del grupo FM y en 25/86 del grupo DM. Se consideró adecuada la sedo-analgesia obtenida en el 100% de casos de PR, 54% en el grupo FM y 49% en el grupo DM. La percepción de los pacientes fue significativamente mejor para la asociación PR (9,3/10) al compararla con la nota obtenida por las otras asociaciones que no mostraron diferencias entre sí (FM 6,8/10 y DM 6,6/10). El estudio sobre las tres opciones de sedo-analgesia pone de manifiesto que la asociación PR es superior tanto en percepción subjetiva del paciente, como en reducción del número de exploraciones incompletas por intolerancia y también reduce el tiempo de acceso a ciego, el de recuperación y el número de exploraciones difíciles ($p < 0,005$). Las diferencias entre las asociaciones FM y DM únicamente son patentes y valorables en el tiempo de acceso al ciego que es menor en el grupo Fentanilo-Midazolam. Se concluye que la asociación PR es la de primera elección si se dispone de personal adecuado en su administración y control. La corta vida media del fentanilo y las escasas diferencias con los resultados obtenidos con DM indican que la asociación FM puede considerarse como la técnica de segunda elección en sedo-analgesia para colonoscopia

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, COXIB, ASPIRINA, INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA. ESTUDIO CASO-CONTROL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA

M. Arroyo¹, A. Lanas¹, L.A. García-Rodríguez², R. Aramendiz³, E. Zapata⁴, F. Feu⁵, G. Bastida⁶, L. Rodrigo⁷, S. Santolaria⁸, M. Güell⁹, D. Nicolas¹⁰, C. Martín de Argila¹¹, F. Borda¹², P. Almela¹³ y *En Nombre de Investigadores AEG¹⁴

¹Aparato Digestivo HCU Lozano Blesa. Zaragoza, ²Centro Español de Investigación Farmacoeconómica CEIFE. Madrid,

³Aparato Digestivo HU Miguel Servet. Zaragoza,

⁴Aparato Digestivo H Ntra Sra de Aranzazu. San Sebastián,

⁵Aparato Digestivo H Clínic. Barcelona, ⁶Aparato Digestivo HU La Fe. Valencia, ⁷Aparato Digestivo H Central de Asturias. Oviedo,

⁸Aparato Digestivo H San Jorge. Huesca, ⁹Aparato Digestivo CS Parc Tauli. Barcelona, ¹⁰Aparato Digestivo HU La Laguna. Tenerife,

¹¹Aparato Digestivo H Ramon y Cajal. Madrid,

¹²Aparato Digestivo H de Navarra. Pamplona, ¹³Aparato Digestivo H Clínic Universitario. Valencia, ¹⁴Asociación Española de Gastroenterología AEG. España.

Introducción: El balance entre riesgo y beneficio de las terapias con AINES, coxibs o aspirina a dosis cardiovasculares es motivo de intenso debate actual. El beneficio global de los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) es cuestionado ya que al riesgo potencial de efectos cardiovasculares se unen dudas sobre su efecto beneficioso a nivel gastrointestinal.

Objetivo: Determinar el riesgo de hemorragia digestiva alta por lesiones pépticas gastroduodenales (HDA-LP) asociado a la utilización de AINES, coxibs, aspirina (AAS) o las diferentes combinaciones de ellos.

Métodos: Estudio caso-control con recogida prospectiva en 40 hospitales dentro del ámbito de la AEG. Se incluyeron casos consecutivos de HDA-LP comprobada por endoscopia y 2 controles

por caso apareado por edad (rango de 5 años), hospital y fecha de admisión en el hospital, con un diagnóstico primario en el que no se precisara indicación o contraindicación de uso de AINE. Se llevo a cabo encuesta estructurada del consumo de fármacos apoyada con un registro gráfico de las marcas comercializadas. Se utilizó análisis de regresión logística para el cálculo del riesgo relativo (RR).

Resultados: Se incluyeron un total de 2.777 casos y 5.532 controles, con un consumo de AINE, coxibs, AAS o combinación en 1048 controles (18,9%) y 1.304 casos (47%). El RR de HDA-LP asociada a AINE excluyendo AAS fue de 5,0 (95% CI: 4,3-5,9). El riesgo asociado a dosis bajas de AAS fue dosis dependiente (100 mg/día = 2,4; 1,9-3-1) y de similar magnitud al observado con clopidogrel (3,1; 2,2-4,4) o dicumarínicos (3,0; 2,3-3,8). La utilización de coxibs no se asoció de forma estadísticamente significativa a HDA-LP (RR: 1,3; 0,8-2,1) (celecoxib: 1,0; 0,5-2,2; rofecoxib: 1,6; 0,9-3,0), pero su combinación con dosis bajas de AAS resultó un RR de HDA-LP (9,5; 2,5-36,2), que fue similar al observado con AINE+AAS (10,2; 6,2-16,7). Entre los AINES clásicos el riesgo menor fue para diclofenaco (2,9; 2,2-3,8), mientras piroxicam presentó el riesgo mayor (RR: 11,8; 7,6-18,3). La utilización de inhibidores de la bomba de protones (IBP) o nitritos se asoció con una disminución del riesgo de HDA-LP (rango:40-90%) en consumidores de AINE o AAS.

Conclusión: En este estudio el uso de coxibs no combinado con AAS a dosis bajas no se asoció a un incremento significativo del riesgo de HDA-LP. La coterapia de AINE, COXIB o AAS con IBP reduce de forma notable el riesgo de HDA-LP. Los agentes antiplaquetarios diferentes a AAS tienen el riesgo similar de HDA-LP que AAS a dosis bajas.

Esófago-Estómago

IMPORTANCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE TGFB1 EN LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

M.A. García González¹, M. Strunk², E. Piazuelo Ortega², P. Jiménez Molinos², R. Benito Ruesca³, S. Santolaria Piedrafita⁴, F. Sopena Biarge⁵, M.A. Simón⁵ y A. Lanas Arbeloa⁵

¹Unidad Mixta de Investigación Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, ²Unidad Mixta de Investigación Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza, ³Departamento de Microbiología Facultad de Medicina y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, ⁴Servicio de Digestivo Hospital San Jorge. Huesca, ⁵Servicio de Digestivo Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

El factor de crecimiento TGF-B1 es una proteína que interviene de forma clave en el control de la proliferación y diferenciación celular así como en el proceso de cicatrización ulcerosa y formación de la matriz extracelular. Recientemente se ha descrito un aumento en la expresión de TGF- B1 tanto en la mucosa de pacientes con cáncer de estómago como en úlceras gástricas y duodenales en proceso de cicatrización. Puesto que la producción de TGF- B1 está regulada genéticamente, el objetivo de nuestro estudio fue analizar si determinados polimorfismos funcionales localizados en el gen del *TGFB1* están implicados en el desarrollo y evolución de patologías asociadas a la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como son la úlcera péptica y el cáncer gástrico.

Material y métodos: ADN genómico procedente de 120 pacientes con cáncer de estómago, 103 pacientes con úlcera péptica y 223 individuos sanos sin síntomas gastrointestinales fue tipado mediante técnicas de PCR y RFLP para el estudio de los polimorfismos del gen *TGFB1* en las posiciones +869 (codon 10, T→C) y +915 (codon 25, G→C). El estatus de infección por *H. pylori* y de anticuer-

pos frente a las citotoxinas CagA/VacA se realizó mediante Western blot en un subgrupo de pacientes y controles emparejados por edad y sexo.

Resultados: La infección por cepas CagA de *H. pylori* fue identificada como factor de riesgo asociado al desarrollo de úlcera péptica (OR: 5,7; 95% CI = 2-16) pero no al de cáncer gástrico. En relación a los polimorfismos estudiados, la frecuencia de individuos homocigotos para el alelo TGF β 1*C10 (asociado en varios estudios con un fenotipo hipersecretor de TGF- β 1) fue significativamente menor en el grupo de pacientes con úlcera duodenal complicada (sangrante o refractaria al tratamiento) que en el grupo control (5,7% vs 20,6%; OR: 4,28, 95% CI: 0,99-18-5; p = 0,03). Además, el genotipo TGF β 1*C/C10 fue significativamente más frecuente en los pacientes con cáncer gástrico de localización distal que en los pacientes con úlcera duodenal (27,5% vs 12,3%; OR: 2,69, 95% CI: 1,12-6,45; p = 0,028). Esta asociación fue independiente del status de infección por *H. pylori* así como del tipo histológico tumoral.

Conclusión: Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran la importancia de los factores genéticos en la etiopatogénesis de la úlcera duodenal y corroboran el concepto de que úlcera duodenal y cáncer gástrico son patologías excluyentes entre sí.

CRITERIOS CLÍNICOS DE MAL PRONÓSTICO EN LA INGESTA DE CÁUSTICOS EN ADULTOS

B. Herreros Martínez, R. Antón Ausejo, J. Tosca Cuquerella, L. Martí Romero, M.M. Boscá Watts, C. Amorós García, V. Hernández Ramírez, R. Añón Rodríguez, P. Almela Notari, M. Mínguez Pérez y A. Benages Martínez

Gastroenterología Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia.

Introducción: Los hallazgos endoscópicos son buenos predictores de la gravedad en adultos con ingesta de cáusticos durante la fase aguda, pero la contraindicación para la realización de endoscopia y el desenlace rápido dificultan la identificación precoz de la gravedad.

Objetivo: Identificar parámetros clínicos precoces capaces de detectar la gravedad lesional y la evolución desfavorable durante la fase aguda en adultos con ingesta de cáusticos.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo con protocolo diagnóstico-terapéutico (enero 1995 a octubre 2004) sobre pacientes > 15 años que acudieron a Urgencias del HCUV por ingesta de cáusticos y fueron atendidos por un gastroenterólogo. Se incluyeron en el estudio: datos de la ingesta (tipo de agente cáustico, cantidad, medidas extrahospitalarias, voluntariedad), antecedentes psiquiátricos, síntomas, lesiones O.R.L., peritonismo, signos radiológicos (radiografía de tórax y abdomen) y bioquímicos (hemograma, bioquímica, gasometría arterial). Se realizó endoscopia precoz antes de 24 horas y los hallazgos fueron valorados según la clasificación de Zargar. Los datos de la ingesta y los parámetros clínicos, radiológicos y biológicos fueron comparados estadísticamente según la presencia o no de gravedad endoscópica (lesiones grado III) y/o exitus.

Resultados: Se han incluido a 152 adultos (71H, 81M, edad 50 \pm 19 años, rango: 15-95). La ingesta fue de álcalis en 115 pacientes (88 lejíja) y de ácidos en 32. La ingesta fue voluntaria en el 57,8%. Adoptaron medidas terapéuticas extrahospitalarias 70 pacientes (ingesta de leche en 48 de ellos). Los síntomas más frecuentes fueron: odinofagia (45%), vómitos (38%) y dolor abdominal (32%). El examen ORL reveló lesiones en faringe y/o laringe en 95 pacientes. No se realizó endoscopia precoz en 6 pacientes por insuficiencia respiratoria y en 2 por negativa. El 80% de los pacientes sometidos a endoscopia precoz mostraron lesiones en alguna localización (57,6% esófago, 71,5% estómago, 24,6% duodeno). La voluntariedad fue significativamente más frecuente en aquellos pacientes que ingirieron ácidos con respecto a los álcalis (82,9% versus 51,8%, p = 0,001, chi-cuadrado). Los ácidos, la voluntariedad, la presencia de disnea y la acidosis metabólica se asociaron estadísticamente con la presencia de lesiones grado III en esófago y/o estómago; la grave-

dad gástrica se asoció además con la hematemesis y el dolor torácico (p < 0,05, chi-cuadrado). Fallecieron 11 pacientes (7,2%), todos ellos con signos clínicos o radiológicos de perforación. La mortalidad se asoció estadísticamente a la ingesta de ácido, la voluntariedad de la ingesta, la presencia de disnea, la acidosis metabólica y gravedad gástrica (p < 0,001, chi-cuadrado).

Conclusión: La ingesta de agentes ácidos, la voluntariedad, la presencia de disnea, el dolor abdominal y la acidosis metabólica son parámetros clínicos precoces asociados con un pronóstico desfavorable en adultos con ingesta de cáusticos.

PAPEL DE LOS ANTAGONISTAS SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE LA PGE2 EN EL ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO DERIVADO DE ESÓFAGO DE BARRETT

E. Piazuelo Ortega*, P. Jiménez Molinos*, M. Strunk*, F. Esteva Díaz**, A. García González***, I. Arenaz***, S. Santander Ballestin*** y A. Lanás Arbeloa**

*Unidad Mixta de Investigación Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza, **Digestivo Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, ***Unidad Mixta de Investigación Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

La PGE2 derivada de la actividad aumentada de la COX-2 juega un importante papel en el esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. Estudios recientes sugieren que los receptores de la PGE2 (EP) están implicados en la proliferación celular y en el desarrollo tumoral; sin embargo, no se conoce qué receptores regulan este proceso en el adenocarcinoma de esófago.

Objetivo: Determinar el papel de los receptores de la PGE2 en la proliferación y migración en células de adenocarcinoma de esófago.

Métodos: Células humanas de adenocarcinoma esofágico asociado a esófago de Barrett se obtuvieron de la EACC (Línea celular OE33). La expresión de la COX-2 y de los receptores EP1, EP2, EP3 y EP4 se determinó a nivel de mRNA (PCR a tiempo real) y de proteína (western-blot). Los niveles de PGE2 se analizaron en los sobrenadantes celulares por RIA. Se testó el efecto de inhibidores selectivos de la COX-2, antagonistas EP1, EP2 y EP4 y de un agonista EP2 en la proliferación celular (3 H-timidina). Se analizó el efecto de la PGE2 y del antagonista EP1 en la migración celular (cámaras transwell). Los datos se expresan como media \pm ES. Para el análisis estadístico se aplicó la t-Student.

Resultados: Las células OE33 expresan COX-2, y los receptores EP1, EP2 y EP4. El tratamiento con los inhibidores selectivos de la COX-2 redujo significativamente la síntesis de PGE2 (NS-398: 10 μ M = 196,7 \pm 68,4 *; SC-58125: 10 μ M = 93,01 \pm 29,7**; control= 524,7 \pm 3,0 pg/10 5 cel) y la proliferación celular (NS-398: 1 μ M = 96,2 \pm 2,03%; NS-398: 10 μ M = 87,3 \pm 5,2% *; SC-58125: 5 μ M = 76,2 \pm 12,6% *; SC-58125: 10 μ M = 55,08 \pm 8,4% *) (% del control). La proliferación celular no se modificó tras la adición tanto del antagonista EP1/EP2 (AH6809) como del agonista EP2 (butaprost) a ninguna de las dosis testadas. Sin embargo, el bloqueo selectivo de los receptores EP1 (SC-51322) y EP4 (AH23848B) provocó una inhibición dosis-dependiente de la proliferación.

	SC-51322	AH23848B	AH-6809	Butaprost
20 μ M		64,5 \pm 4,2*		
10 μ M	30,2 \pm 7,8%**	81,1 \pm 4%**	90,3 \pm 6,8%	97,5 \pm 15,7%
1 μ M	83,7 \pm 8,8%**	96,2 \pm 6,7%	83,3 \pm 5,9%	84,4 \pm 12,1%
0,1 μ M	96 \pm 8,8%	96,9 \pm 7,3%	89,9 \pm 4,9%	92,4 \pm 18,5%

La PGE2 estimuló la migración celular. Sin embargo, la adición previa del antagonista EP1 anuló este efecto. (PGE2 10 μ M = 145 \pm 30%*; SC-51322 10 μ M+PGE2 10 μ M = 86,2 \pm 22,2%). (% respecto al control); (n = 4, *p < 0,05, **p < 0,01).

Conclusión: La administración de antagonistas selectivos de los receptores EP1 y EP4 disminuye la proliferación celular y/o migración en células de adenocarcinoma esofágico asociado a esófago de Barrett, lo que sugiere un potencial papel de estos antagonistas en el tratamiento futuro del adenocarcinoma de esófago.

Enfermedad inflamatoria

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE ANERGIA CUTÁNEA (PAC) PARA LA DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITL) EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR (IMD) POR ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS. RESULTADOS PRELIMINARES

M.P. Más Mercader¹, M.L. Alemany Francés², E. Saiz³, E. Torrella Cortés¹, F. Carballo Álvarez¹ y J.M. Sánchez Nieto²
¹Sección Aparato Digestivo, ²Sección de Neumología, ³Sección de Reumatología Hospital Morales Meseguer. Murcia.

Introducción: El empleo de tratamientos IMD cada vez más potentes en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas ha condicionado un incremento del número de casos de TBC y de su mortalidad. Por ello, las distintas Sociedades Científicas han elaborado normativas destinadas a la detección de la ITL en estos pacientes, incluyendo una encuesta epidemiológica, PPD, Booster y Rx de Tórax. Las PAC han sido desestimadas por su falta de estandarización a partir de estudios previos realizados con Multitest.

Objetivos: Por ello nos planteamos valorar si las PAC mediante intradermorreacción (IDR): 1) Pueden ser de utilidad para evaluar el estado inmunológico de los pacientes con tratamiento IMD. 2) Pueden reforzar la validez del resultado del PPD y el Booster, en especial si son negativos.

Material y método: Estudio observacional prospectivo en curso que incluye todos los pacientes remitidos a la Consulta de Neumología desde noviembre de 2003 hasta noviembre de 2004 con enfermedades inflamatorias crónicas y tratamiento inmunomodulador, para la detección de ITL. Con este fin, se diseñó un protocolo que incluía estudio epidemiológico, Rx tórax, PPD, Booster 2UT, Booster 4 UT, IDR candidina e IDR toxoide tetánico. Se incluyó 27 pacientes con una edad de 32,3 ± 17,1 (12-73), 16 hombres y 11 mujeres con diagnósticos de: E Crohn 16 (59,2%), Colitis Ulcerosa 6 (22,2%), Artritis Reumatoide 4 (14,8%) y Artritis Psoriásica 1 (3,7%) y una evolución de 61,3 ± 70 meses desde el diagnóstico. El tratamiento recibido fue en 20 (74,1%) esteroides, 12 (44,4%) azatioprina, 4 (14,8%) metotrexate y 2 (7,4%) otros IMD. En el 40,74% se combinaban dos fármacos.

Resultados:

	N	Positivo	Negativo
Epidemiología	27	1 (3,7%)	26 (96,3%)
Rx tórax	27	0	27
PPD*	27	3 (11,1%)	24 (89,9%)
Booster (PPD neg)	24	0	24
PAC	24	18 (75%)	6 (25%)

Conclusiones: 1) Las PAC son positivas en la mayoría de los pacientes a pesar de llevar tratamiento IMD. 2) Las PAC positivas permiten reforzar el resultado de los PPD negativos. 3) Ninguno de los pacientes con PPD negativo fue Booster positivo. 4) La realización sistemática de las PAC podría obviar el seguimiento neumológico de los pacientes con PPD negativo y PAC positivas y evitar la realización del Booster.

EL BLOQUEO DE LA NEOANGIOGÉNESIS REVIERTE LA COLITIS EN RATONES DEFICIENTES EN IL-10

M. Sans¹, S. Danese¹, D. Spencer¹, I. Beck², F. Donate², M. Plunkett², M. Campbell², G.A. West¹, R. Redline³, A. Mazar², C. de La Motte⁴, A.D. Levine¹ y C. Fiocchi¹

¹Division of Gastroenterology Case Western Reserve University. Cleveland, Ohio, ²Attenuon Attenuon. Sorrento Valley, California, ³Department of Pathology Case Western Reserve University. Cleveland, Ohio, ⁴Department of Surgery Cleveland Clinic Foundation. Cleveland, Ohio.

Introducción: La neoangiogénesis juega un papel fundamental en la fisiopatología de diversas enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide o la psoriasis, y su bloqueo parece tener

un efecto beneficioso en esas entidades. En estudios previos hemos demostrado que en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se produce un aumento de la expresión endotelial de la integrina $\alpha\text{v}\beta_3$, un marcador específico de vasos neoformados.

Objetivo: Estudiar el efecto del bloqueo selectivo de la neoangiogénesis como estrategia de tratamiento para la colitis en ratones deficientes en IL-10 (IL-10^{-/-}).

Métodos: Se estudiaron ratones C57BL/10 IL-10^{-/-} y salvajes (wt), mantenidos en condiciones libres de gérmenes (GF) o en estabulación convencional (EC). La angiogénesis fue estudiada mediante inmunohistoquímica para CD31 y medida de la densidad vascular media (DVM) en el microscopio. Para el estudio terapéutico, se utilizaron ratones IL-10^{-/-} de 16 semanas de edad, mantenidos en EC y con signos de colitis establecida. El tratamiento consistió en la administración intraperitoneal de ATN161, un péptido que bloquea específicamente la integrina $\alpha\text{v}\beta_3$ (n = 12), o de ATN163, un péptido control (n = 10), tres días por semana, durante 6 semanas. El índice clínico de actividad (ICA), que incluye consistencia de las heces (0-4), sangre en heces (0-2) y prolapso rectal (0-2), fue cuantificado semanalmente. Al acabar el tratamiento los animales fueron sacrificados, se evaluó la lesión histológica y la DVM y se realizaron cultivos de tejido colónico, para medir la secreción de IL-6 y IL-12 en los sobrenadantes, mediante ELISA.

Resultados: La DVM aumentó en ratones IL-10^{-/-} mantenidos en EC (61 ± 2 v/mm² a las 12, 74 ± 3 v/mm² a las 18 y 79 ± 2 v/mm² a las 30 semanas), siendo estos valores superiores (p < 0,05) a los observados en animales IL-10^{-/-} mantenidos en condiciones GF y en animales wt, que no desarrollan colitis. Los animales tratados con ATN161 presentaron una mejoría progresiva de la colitis, siendo su ICA al final del tratamiento menor que el observado en el grupo control (2,1 ± 1,8 vs 5,3 ± 1,8; p = 0,002). También la lesión histológica fue menor en el grupo ATN161 que en el control (5 ± 1 vs 10 ± 1,5; p = 0,02). En el grupo ATN161 la secreción de IL-6 se redujo en un 90% y la de IL-12 en un 80%, comparado con el grupo control (p < 0,01). El efecto anti-angiogénico de ATN161 se comprobó al demostrar que los animales tratados con este fármaco presentaban una reducción del 30% en su DVM, comparado con el grupo control (p < 0,01).

Conclusión: De forma parecida a la EII humana, la colitis en ratones IL-10^{-/-} también se caracteriza por un aumento de la neoangiogénesis. Su bloqueo selectivo, mediante el péptido ATN161, mejora de forma significativa la colitis establecida en los ratones IL-10^{-/-}. Estos resultados hacen del bloqueo selectivo de la neoangiogénesis una estrategia terapéutica atractiva, que debería de ser evaluada en la EII.

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL TRATADA CON INMUNOSUPRESORES TIOPURÍNICOS

G. Bastida Paz, P. Nos Mateu, M. Aguas Peris, B. Beltrán Niclós y J. Ponce García

Medicina Digestiva Hospital La Fe. Valencia.

Los inmunosupresores tiopurínicos han demostrado su eficacia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) mediante ensayos clínicos. No hay información sobre el impacto de este grupo terapéutico en la calidad de vida (CV) de estos pacientes.

Objetivo: Valorar la CV de los pacientes con EII en los que está indicado iniciar inmunosupresores tiopurínicos y la repercusión de este tratamiento sobre las diferentes dimensiones de la CV.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes en los que se indicó tratamiento con tiopurínicos (n = 72, mediana de edad de 35 años, 50% de hombres y 53 (74%) con Enfermedad de Crohn (EC)). La indicación más frecuente fue la corticodependencia (n = 31, 43%). Se recogió en el momento del inicio del tratamiento, a los 6 y 12 meses la siguiente información: índices clásicos de actividad (PDAI en la EC fistulizante, CDAI en la EC inflamatoria y Truelove modificado en la Colitis Ulcerosa) y CV mediante dos cuestionarios (uno genérico -SF-36- y otro específico -IBDQ-). Se definió la remisión clínica para cada indicación de tratamiento y se

analizó por intención de tratar. Para calcular las diferencias entre las puntuaciones de los cuestionarios se utilizó el test de suma de rangos de Wilcoxon en el IBDQ y la *t* de student en el SF-36.

Resultados: Los pacientes fueron seguidos una mediana de tiempo de 366 días. Cincuenta y seis pacientes llegaron a 6 meses de seguimiento y 37 pacientes a los 12 meses. La puntuación basal del IBDQ fue de 167, rango (86-246) y mostró puntuaciones inferiores en todas las dimensiones comparado con pacientes inactivos (*Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;567-72). Los resultados obtenidos con el SF-36 mostraron afectación de las 8 dimensiones de CV valoradas en comparación con la población general española (*Med Clin* 1998;111:410-6). A los 6 meses, 33 (59%) pacientes estaban en remisión. El tratamiento inmunomodulador mejoró significativamente la puntuación global -200 (116-250)- y todas las dimensiones del IBDQ (intestinal, social, emocional, funcional y sistémico) e igualó las 8 dimensiones del SF-36 a la población general española. Esta diferencia alcanzó significación estadística en la función social, función física, rol físico, salud general, vitalidad y salud mental. A los 12 meses, 25 (68%) pacientes estaban en remisión. La puntuación global del IBDQ fue de 213, rango (124-248), con mejoría significativa en todas las dimensiones respecto a 0 y 6 meses. Las puntuaciones del SF-36 mostraron una mejoría significativa en todas las dimensiones excepto en función emocional, manteniéndolas superponibles a las de la población general española.

Conclusiones: Los inmunosupresores tiopurínicos tienen un impacto positivo sobre la CV de los pacientes con EII.

HAPLOTIPOS HLA-DQ2 Y HLA-DQ8 DE PREDISPOSICIÓN A LA ENFERMEDAD CELÍACA Y ENTEROPATÍA ASOCIADA A COLITIS MICROSCÓPICA

F. Fernández Bañares¹, M. Esteve Comas¹, C. Farré Masip², A. Salas Caudevilla³, M. Alsina Donadeu⁴, J. Casalots Casado³, J. Espinós Perez¹, M. Forné Bardera¹ y J.M. Viver Pi-Sunyer¹

¹Aparell Digestiu Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ²Bioquímica Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues, ³Anatomía Patológica Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ⁴Bioquímica Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa.

Se ha descrito que los pacientes con colitis microscópica pueden presentar celiaquía como enfermedad asociada. Pero, existe controversia sobre la magnitud de esta relación, ya que se han descrito porcentajes muy variables de celiaquía (lesión tipo Marsh III), que oscilan entre 0 y 40%, en los pacientes con colitis microscópica.

Objetivo: Valorar la presencia de marcadores serológicos y genéticos de enfermedad celíaca en pacientes con colitis microscópica y estudiar si existe enteropatía asociada.

Métodos: Se valoró la presencia de HLA-DQ2, HLA-DQ8, anticuerpos IgA-antiendomiso y IgA-anti-transglutaminasa tisular sérica en 59 pacientes con colitis microscópica (14 hombres, 45 mujeres; edad, 64,4 ± 2,9 años). Se hicieron biopsias endoscópicas de duodeno distal en los pacientes con DQ2 y/o DQ8 positivos. En los pacientes con cambios histológicos sugestivos de enteropatía sensible al gluten se inició dieta sin gluten. En 70 voluntarios sanos de la población general se realizó tipaje de HLA-DQ2 y HLA-DQ8, formando el grupo control (36 hombres, 34 mujeres; edad, 54,3 ± 2,4 años).

Resultados: 23 (38,9%) pacientes con colitis microscópica, y 17 (24,3%) controles sanos tenían DQ2+ ($p = 0,07$). En el grupo de colitis microscópica, 12 de 25 (48%) pacientes con colitis linfocítica (CL) ($p = 0,027$ vs controles), y 11 de 34 (32,3%) con colitis colágena (CC) ($p = 0,38$ vs controles) fueron DQ2+. No hubo diferencias en la frecuencia de DQ8+. La frecuencia del alelo DQB1*0201 del DQ2 fue superior en la CL que en los controles sanos ($p = 0,011$), y la frecuencia del alelo DQB1*0302 del DQ8 fue inferior en la CL que en el grupo control ($p = 0,017$). La serología de celiaquía fue positiva en un paciente (Marsh I). Se realizaron biopsias duodenales en 23 pacientes DQ2 y/o DQ8 positivos. Ninguno tuvo atrofia vellositaria (lesión Marsh III). Pero, en 4 pacientes se encontró una lesión tipo Marsh I (2 CL y 2 CC). En 3 de estos 4 pacientes se inició dieta sin gluten con desaparición de la diarrea.

Conclusiones: En la presente serie, la frecuencia de enfermedad celíaca tipo Marsh III en pacientes con colitis microscópica fue de cero. Asimismo, se diagnosticaron formas leves de celiaquía (Marsh tipo I) en un 7% de los casos. La diferencia en la presencia de genes HLA-DQ2 entre ambas formas de colitis microscópica, y la asociación entre colitis linfocítica y los alelos de DQ2 y DQ8, pueden ser relevantes en la patogénesis de la colitis linfocítica. *Estudio financiado por fundació Banc de Sabadell.*

UTILIDAD DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CELÍACA Y LA ENTEROPATÍA SENSIBLE AL GLUTEN (ESG)

M. Mariné¹, M. Esteve Comas¹, M. Rosinach Ribera¹, F. Fernández Bañares¹, M. Alsina Donadeu², C. Farré Masip³, A. Salas Caudevilla⁴, P. Vilar Escrigas⁵, A. Abad Lacruz⁶, M. Forné Bardera¹, J. Espinós Perez¹ y J.M. Viver Pi-Sunyer¹
¹Aparell Digestiu Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ²Bioquímica Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ³Bioquímica Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues, ⁴Anatomía Patológica Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ⁵gastroenterología Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, ⁶Aparell Digestiu Hospital Sant Llorenç. Viladecans.

Se ha demostrado previamente que las manifestaciones clínicas no son útiles para identificar los familiares de primer grado con celiaquía cuando el método de cribaje utilizado es la serología. La serología no es lo bastante sensible para identificar una parte de la ESG.

Objetivos: Valorar 1) si las manifestaciones clínicas permiten identificar los familiares de primer grado de los pacientes celíacos con enteropatía, cuando se utiliza como método de cribaje el estudio genético (DQ2) y la biopsia intestinal en los casos DQ2+. 2) si los familiares de primer grado de celíacos con lesión tipo Marsh I, detectados en un programa de cribaje, tienen más síntomas que los pacientes sin lesión intestinal.

Métodos: Se incluyeron 93 familiares de 1er grado DQ2+ de pacientes celíacos a los que se les realizó biopsia para la detección de ESG [39 H, 54 M; edad media: 30,7 años (22 meses-68 años)]. La presencia del genotipo HLA-DQ2 se determinó por PCR. Los anticuerpos antiendo-miso (AAE) y antitransglutaminasa (AcTG) se determinaron por IFI y ELISA respectivamente. La lesión histológica se estableció en base a los criterios de Marsh modificados. Se valoró la existencia de anemia, hipertransaminasemia, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, astenia, irritabilidad e insomnio. En un subgrupo de familiares adultos, la sintomatología se valoró con una escala analógica visual (EAV). Los resultados se analizaron mediante los tests de Chi cuadrado, exacto de Fisher y T de Student.

Resultados: 38 pacientes presentaron lesiones histológicas compatibles con ESG [13 H, 25 M; edad media. 29,5 años (22 meses-56 años) (27 Marsh I, 1 Marsh II, 1 Marsh IIIa, 7 Marsh IIIb y 2 Marsh IIIc)] y 55 tenían biopsia normal (Marsh 0). 63 familiares estaban asintomáticos (45 Marsh 0, 13 Marsh I y 5 Marsh II-III) y 30 presentaban clínica digestiva/extradigestiva (10 Marsh 0, 14 Marsh I y 6 Marsh II-III). ($p = 0,01$). Los pacientes con lesión tipo Marsh I estaban más sintomáticos que los pacientes con biopsia normal ($p = 0,001$). La presencia de anemia ($p = 0,04$), astenia ($p = 0,01$), distensión abdominal ($p = 0,004$) y flatulencia ($p = 0,03$) fueron más frecuentes en los familiares con lesión intestinal (Marsh I a III). La significación estadística se perdió para todas las variables cuando se evaluaron los familiares con enteropatía leve y serología negativa en comparación con familiares con biopsia normal. La distensión abdominal y el dolor abdominal grave (EAV > 50) fueron más frecuentes ($p = 0,001$ y $p = 0,01$) en pacientes Marsh I que en familiares con biopsia normal.

Conclusión: 1) Los pacientes con lesión tipo Marsh I están significativamente más sintomáticos que los pacientes con biopsia normal. 2) Las manifestaciones clínicas son poco útiles para identificar a los familiares de primer grado de pacientes con ESG, principalmente en aquellos con serología negativa.

Estudio financiado por: Fundació Banc de Sabadell y Sociedad Catalana de Digestología.

INFLIXIMAB INHIBE LA VÍA COESTIMULADORA CD40/CD40L EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN

M. Sans¹, S. Danese², F. Scaldaferrì³, A. Sgambato⁴, A. Gasbarrini³, J.M. Piqué¹, J. Panés¹ y C. Fiocchi²

¹Gastroenterología Hospital Clínic. Barcelona, ²Division of Gastroenterology Case Western Reserve University. Cleveland, Ohio, ³Gastroenterología Università Cattolica. Roma, ⁴Patologia General Università Cattolica. Roma.

Introducción: La interacción entre las moléculas coestimuladoras CD40 y su ligando (CD40L) juega un papel muy importante en la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En los pacientes con EII activa se ha descrito una mayor expresión de CD40 en monocitos, fibroblastos y células endoteliales de la mucosa, un aumento en los niveles plasmáticos de CD40L soluble y una mayor expresión de CD40L en la superficie de los leucocitos activados y las plaquetas. Además, el bloqueo de las interacciones CD40/CD40L ha sido eficaz en el tratamiento de diversos modelos de colitis experimental. El mecanismo de acción de infliximab es solo parcialmente conocido.

Objetivos: Estudiar el efecto de infliximab sobre las moléculas coestimuladoras CD40 y CD40L en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y su posible implicación en el efecto beneficioso de este fármaco.

Métodos: Se incluyeron 13 pacientes con EC activa. Los niveles plasmáticos de CD40L soluble fueron medidos antes y 2-4 semanas después de la administración de infliximab, mediante ELISA. La expresión de CD40 en la mucosa intestinal fue estudiada mediante inmunohistoquímica en biopsias endoscópicas obtenidas antes y después de la administración de infliximab. En algunos experimentos se aislaron linfocitos T de sangre periférica (PBT), plaquetas y células endoteliales microvasculares del intestino (HIMEC) y se cultivaron en presencia o no de infliximab. La expresión de CD40L en la superficie de PBT y plaquetas, así como la de CD40 en HIMEC fue medida mediante citometría de flujo.

Resultados: El tratamiento con infliximab produjo una disminución significativa de los niveles plasmáticos de CD40L en los pacientes con EC ($p < 0,05$). Además, infliximab atenuó de forma muy evidente la expresión endotelial de CD40 en la mucosa intestinal. In vitro, la exposición a TNF- α incrementó la expresión de CD40 en la superficie de las HIMEC, mientras que la incubación con infliximab inhibió por completo este efecto. Infliximab redujo también la expresión de CD40L en la superficie de las PBT, así como la secreción de CD40L soluble por parte de estas células. En cambio, no tuvo ningún efecto sobre la expresión de CD40L en la superficie de las plaquetas ni sobre la secreción plaquetar de CD40L soluble.

Conclusiones: Infliximab tiene un efecto inhibitorio sobre el sistema coestimulador CD40/CD40L, tanto a nivel de la mucosa intestinal como a nivel sistémico. Este efecto puede resultar en una menor amplificación de la respuesta inflamatoria y, por tanto, contribuir al efecto beneficioso de infliximab en los pacientes con enfermedad de Crohn.

CAPSULOENDOSCOPIA VS COLONOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA RECURRENCIA POSQUIRÚRGICA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN (EC): ESTUDIO PILOTO

V. Pons Beltrán*, P. Nos Mateu*, L. Argüello Viudez*, G. Bastida Paz*, B. Beltrán Niclós*, B. Martínez Antón*, A. Fernández Villaverde*, R. Estevan Estevan**, V. Pertejo Pastor* y T. Sala Felis*

*Medicina Digestiva, **Coloproctología Hospital Universitari la Fe. Valencia.

La recurrencia de la EC tras el tratamiento quirúrgico es frecuente e impredecible. Se desconoce el papel que puede ejercer la capsuloendoscopia (VCE) en pacientes con EC que requieren seguimiento endoscópico tras la cirugía. Este es el primer estudio que utiliza la VCE para evaluar la recurrencia de la EC tras la cirugía.

Objetivo: Establecer la seguridad y capacidad diagnóstica de la VCE en estos pacientes.

Pacientes y métodos: de Octubre de 2003 a octubre de 2004, se incluyeron prospectivamente 11 pacientes (7 mujeres, 4 varones, media de edad de 38 años, R: 25-58) con anastomosis ileocolónica por EC. Todos estaban asintomáticos en el momento de la inclusión (CDAI < 200) y sin tratamiento profiláctico. A todos se les realizó un estudio endoscópico bajo incluyendo visualización del neoleon y estudio con VCE. Ambas técnicas fueron analizadas de forma ciega por investigadores distintos. Los estudios fueron evaluados según la clasificación de Rutgeerts (Gut 1984). Se consideró indicativo de recurrencia un grado ≥ 2 . La VCE se realizó en un plazo de dos semanas respecto a la colonoscopia. Previamente (una semana antes), se administró la cápsula M2A Patency, a fin de confirmar la permeabilidad de la luz intestinal para la VCE. Los pacientes fueron interrogados sobre cual fue el procedimiento preferido.

Resultados: la colonoscopia se realizó en los 11 pacientes, en uno no consiguió alcanzar el neoleon. La cápsula M2A Patency fue fácilmente deglutida por todos los pacientes. Se expulsó de forma natural e íntegra en todos los pacientes menos en uno que lo hizo parcialmente degradada. Esta paciente rechazó la realización posterior de la VCE. La colonoscopia visualizó la existencia de recurrencia en un paciente (1/10). La VCE observó la presencia de recurrencia en este paciente y en otros 6 no detectados por la colonoscopia (7/10). Además la VCE detectó afectación proximal (duodenal o yeyunal) por EC en 6 pacientes. La información dada por la VCE modificó el manejo terapéutico en 6 pacientes. Todos los pacientes (100%) prefirieron la VCE a la colonoscopia.

Conclusiones: Estos resultados preliminares sugieren que la VCE puede ser superior y mejor tolerada que la colonoscopia en la evaluación de la recurrencia de la EC tras la cirugía.

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO Y AUTOMEDICACIÓN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

I. Bernal, L. Marín, E. García-Planella, E. Domènech, M. Mañosa, E. Cabré y M.A. Gassull

Digestiu Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Introducción: El cumplimiento del tratamiento prescrito suele ser inferior al esperado. Un estudio reciente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), situaba el cumplimiento en tan sólo un 57% de los tratados con mesalazina.

Objetivos: Evaluar el cumplimiento terapéutico y la automedicación, en una cohorte de pacientes con EII.

Métodos: Pacientes consecutivos, mayores de edad, con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) de ≥ 2 años de evolución, atendidos en una consulta monográfica de EII, en el período de junio a septiembre del 2004 y que accedieron de forma voluntaria y anónima a responder un cuestionario estructurado. El facultativo registraba los datos anónimos referentes a la EII y medicación prescrita, que se aparearon a una encuesta que el paciente respondía en otra sala.

Resultados: Se incluyeron 214 pacientes (115 EC, 99 CU), 55% hombres. La media de edad fue de $40,3 \pm 13,5$ (18-81) y el tiempo medio de evolución de la EII fue de $111,6 \pm 65,3$ meses. Un 47,2% habían requerido algún ingreso hospitalario en relación a la EII, y un 29% resección intestinal, 22% habían presentado dependencia y el 9,3% refractariedad a esteroides. La medicación prescrita por el facultativo en el momento de la encuesta era: 5ASA oral (56,5%), AZA / 6MP / MMF (41,1%), 5ASA tópico (14%), MTX (5,6%), antibióticos (4,7%), esteroides tópicos (3,2%), budesonida oral (2,3%), y esteroides orales (1,4%). El nivel de estudios de los pacientes fue: 18% universitarios, 19% titulaciones medias, 20% bachiller, 38% primarios y 5% sin estudios. Desde el punto de vista laboral, el 69% trabajaban fuera de casa, el 13% en casa, 5% estudiaban, un 4% estaban en paro y un 14% eran pensionistas (jubilación o invalidez). El 13,6% de los pa-

cientes no coincidían plenamente con el médico respecto a los medicamentos prescritos. El 43,5% de los pacientes reconocieron olvidar al menos una toma/semana "olvidadas" (límites, 1-7), si bien sólo el 7,5% lo hacían de forma premeditada. Las causas aducidas fueron: fin de semana (16,4%), horario laboral (9,8%) o encontrarse fuera del domicilio (9,8%). Proporcionalmente, los fármacos con menor adherencia fueron 5ASA oral, AZA y 5ASA tópico, con unas tasas de "olvidos" del 45%, 25% y 13%, respectivamente. El único factor asociado a un mejor cumplimiento terapéutico fue el haber tenido algún criterio de EII grave o complicada ($p = 0,02$). Un 19% de los pacientes reconoció que alguna vez se habían automedicado, siendo los fármacos más utilizados el 5ASA oral, esteroides orales y 5ASA tópico y el empeoramiento la causa que lo motivó.

Conclusiones: a pesar de que una proporción importante de pacientes con EII admiten olvidar alguna toma de la medicación prescrita, la adherencia global es elevada.

Páncreas y vías biliares

ESTUDIO PROSPECTIVO, RANDOMIZADO, CRUZADO DE TRES BRAZOS DEL EFECTO DE LA PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS ORALES SOBRE SU EFICACIA TERAPÉUTICA EN INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA (IPE)

J.E. Domínguez Muñoz*, J. Iglesias García*, M. Iglesias Rey*, A. Figueiras Guzmán** y M. Vilaríño Insua*

*Aparato Digestivo, **Epidemiología Clínica Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Los preparados de enzimas pancreáticas para el tratamiento de la IPE deben ser administrados adecuadamente con el fin de optimizar su mezcla intragástrica y vaciamiento gástrico simultáneo con los alimentos. Se desconoce en qué medida influye la pauta de administración de estos preparados en la eficacia de la terapia enzimática sustitutiva.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la administración de enzimas distribuidas a lo largo de la comida en comparación con su toma antes o después de la ingesta en el tratamiento de la IPE.

Métodos: Estudio prospectivo, randomizado, abierto, comparativo, cruzado de tres pautas de administración oral de enzimas pancreáticas. Se incluyeron 24 pacientes diagnosticados consecutivamente de IPE secundaria a pancreatitis crónica. En todos los pacientes se administraron 4 cápsulas (10.000 U lipasa/cápsula) de enzimas en minimicroesferas con cubierta entérica (Kreon®, Solvay Farma) de forma aleatoria justo antes de las comidas (pauta A), justo después de las comidas (pauta B) o distribuidas a lo largo de las comidas (pauta C) de forma cruzada en tres periodos de una semana de duración. Antes y el último día de cada uno de los tres periodos de tratamiento, la capacidad de digestión grasa fue evaluada mediante test de aliento optimizado con mezcla ^{13}C -triglicéridos. La recuperación global de $^{13}\text{CO}_2$ fue considerada como el resultado del test (normal $> 57,0\%$).

Resultados: La recuperación de $^{13}\text{CO}_2$ en el test de aliento antes del tratamiento fue de $23,8 \pm 15,8\%$. La eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo tiende a ser mayor con las pautas C (recuperación de $^{13}\text{CO}_2$ $61,4 \pm 21,4\%$) o B ($53,9 \pm 20,3\%$) que con la pauta A ($53,9 \pm 20,3\%$) ($p = 0,1$). El porcentaje de pacientes que normalizaron la digestión grasa durante el tratamiento fue de 50%, 54% y 63% con las pautas A, B y C, respectivamente. Así, un 13% y un 9% más pacientes normalizaron la digestión grasa con la pauta C que con las pautas A y B respectivamente.

Conclusión: La eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo en IPE puede ser optimizado mediante la administración de las enzimas distribuidas a lo largo de las comidas.

EFECTO PROTECTOR DE LA MELATONINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ISQUEMIA-REPERFUSIÓN PANCREÁTICA

E.M. Iglesias Flores*, C. Muñoz Casares**, R. Ruíz Morales*, A. Naranjo Rodríguez*, F.J. Padillo Ruíz**, A. Hervás Molina*, A. González Galilea*, J. Briceño Delgado**, G. Solórzano Peck** y J.F. de Dios Vega*

*Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Área médica, **Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Área quirúrgica Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Introducción: El síndrome de isquemia-reperfusión designa al conjunto de acontecimientos que aparecen en un órgano al restablecer el flujo sanguíneo tras su interrupción. Típicamente se observa en el trasplante de órganos, congelaciones o shock hipovolémico. Sin embargo, mecanismos similares pueden estar involucrados en otras situaciones. Los fenómenos de estrés oxidativo parecen estar implicados en este proceso lesional.

Objetivos: Analizar las alteraciones de los indicadores de estrés oxidativo en un modelo experimental de isquemia-reperfusión pancreática y valorar el efecto protector sobre las mismas de un agente antioxidante: la melatonina.

Material y métodos: 65 ratas Wistar con peso entre 200-350 g. Los grupos básicos fueron: 1. Control; 2. Operación simulada; 3. Isquemia-Reperfusión. El procedimiento se realizó mediante clampaje de las arterias gastroduodenal y esplénica inferior durante 60 minutos. La melatonina se aplicó por vía intraperitoneal a dosis de 10 mg/kg en tres modalidades: 30 minutos antes de la isquemia (M1), inmediatamente después de la perfusión (M2) o en doble dosis, antes y después (M3). Los animales fueron sacrificados por exsanguinación. Se realizaron determinaciones séricas de amilasa y lipasa y determinaciones en tejido pancreático de malonaldehído (MDA), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatiónperoxidasa (GSH-Px) y glutatión reducido (GSH). Se analizó el grado de lesión histológica: existencia o no de pancreatitis y carácter edematoso o necrotizante. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 11.0.

Resultados: No existieron diferencias entre los grupos control y de operación simulada. En ningún caso hubo lesión pancreática. La isquemia-reperfusión produjo un incremento significativo de los niveles séricos de amilasa y lipasa y un incremento de la concentración de MDA en tejido pancreático, paralelamente a un descenso en las de SOD, CAT, GSH-Px y GSH. Histológicamente todas las ratas desarrollaron una pancreatitis aguda que fue necrotizante en el 80% de ellas. La administración de melatonina en sus modalidades M1, M2 y M3 produjo una reducción significativa de los niveles de séricos de amilasa y lipasa y de la concentración tisular de MDA respecto a los alcanzados en el grupo IR. Los niveles de SOD, CAT, GSH-Px y GSH fueron mayores que en el grupo de isquemia-reperfusión. Todas las ratas de los grupos M1 y M2 desarrollaron pancreatitis pero en ningún caso fue necrotizante. En el grupo M3 sólo desarrolló pancreatitis el 20% de los animales, siendo edematosa en todos los casos.

Conclusiones: La administración de melatonina protege del estrés oxidativo celular pancreático inducido por la isquemia-reperfusión y reduce el grado de lesión tisular. Estos efectos son más evidentes si se administra previamente y después del procedimiento.

PAPEL DE LA ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (USE) EN EL ESTUDIO DE PACIENTES CON PANCREATITIS IDIOPÁTICA

E. Vázquez Sequeiros, D. Boixeda de Miquel, V. Moreira Vicente y A. García Plaza

Gastroenterología Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Introducción: La USE es una técnica diagnóstica de gran rendimiento en la evaluación de diversas patologías del páncreas y la vía biliar. El papel de la USE en la pancreatitis aguda recidivante idiopática (PARI) es incierto.

Objetivo: Estudiar de forma prospectiva la utilidad y rendimiento diagnóstico de la USE en el diagnóstico etiológico de los pacientes (PT) con PARI.

Material y métodos: Estudio aprobado por el Comité Ético. Diseño: Prospectivo. Período de inclusión: Agosto 2002-Julio 2004. Criterios de Inclusión: 1.) PT con 2 ó más episodios de pancreatitis ("dolor abdominal + elevación enzimas pancreáticas") de etiología no aclarada tras la realización de análisis de laboratorio, interrogatorio sobre fármacos, ecografía y TAC abdominal; 2.) PT > 18 años. Criterios de Exclusión: 1.) PT rechaza participación. Examen USE: Ecoendoscopia radial Olympus® GF-UM160. Análisis estadístico: Análisis descriptivo de los resultados obtenidos. Variables continuas (media + D.S. [mediana]). Variables discretas (%).

Resultados: Durante este período de tiempo se han evaluado 140 PT consecutivos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión en el estudio. Las características de los PT eran las siguientes: H/M (44%/56%), edad (60,3 + 14,5 años [64]), tabaquismo (sí: 37,5%; cantidad: 8,8 + 11,1 cig/d [0 cig/d]), alcohol (sí: 47%; cantidad: 20,5 + 21,3 gr/d [10 gr/d]), índice masa corporal (IMC) (28,6 + 5,0 Kg/m² [28,3]), diabetes melitus (14%), cardiopatía (21%), EPOC (6%), endoscopia previa (51%). El examen USE evidenció lesiones sugestivas de ser la causa de la PARI (etiologías no evidenciadas por otras técnicas) en el 78% de los PT (109/140): [barro/microlitiasis en vesícula: 64 PT; litiasis en colédoco: 17 PT; pancreatitis crónica por criterios USE (no diagnosticada por ecografía ni TAC): 17 PT; páncreas divisum: 6 PT; neoplasia páncreas: 5 PT]. Hasta la fecha se ha obtenido confirmación del diagnóstico USE ("patrón oro": cirugía o CPRE) en 101 de estos 109 PT (93%). El diagnóstico USE no pudo ser confirmado en 8 pacientes con pancreatitis crónica leve en el examen USE. Los hallazgos USE eran correctos según el "patrón oro" adoptado en 97 de esos 101 PT (96%) (CPRE demostró que USE era incorrecta en 2 PT diagnosticados de Páncreas Divisum y en 2 PT con sospecha de litiasis coledocal). Globalmente, la USE identificó una posible etiología de la pancreatitis aguda (diagnóstico confirmado finalmente) en 97 de los 140 PT incluidos en el estudio (69%).

Conclusiones: 1) La USE puede ser útil en 2 de cada 3 PT para establecer el diagnóstico etiológico de la PARI cuya etiología no haya sido evidenciada por técnicas de imagen convencionales. 2) La utilidad clínica, elevada precisión diagnóstica y potencial impacto económico de la USE en este tipo de PT apoya su uso en la práctica clínica diaria.

PAPEL DE LA GAMMA-GLUTAMIL CISTEÍNA SINTETASA Y DE LAS PROTEÍNAS QUINASAS ACTIVADAS POR MITÓGENOS EN LA DEPLECIÓN DE GLUTATIÓN EN LA PANCREATITIS AGUDA

J. Pereda*, J. Sandoval**, J.L. Rodríguez**, L. Sabater***, L. Torres**, L. Franco**, J. Viña*, G. López-Rodas** y J. Sastre*

*Depto. Fisiología Fac. Medicina. Valencia, **Depto. Bioquímica y Biología Molecular Facultad de Biología. Burjassot (Valencia), ***Cirugía Hospital Clínico. Valencia.

La pancreatitis aguda se asocia con una marcada depleción de glutatión reducido, uno de los principales antioxidantes intracelulares, en páncreas. Sin embargo, el mecanismo responsable de esta depleción todavía no ha sido completamente dilucidado. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el papel de la gamma-glutamyl cisteína sintetasa (GCS) (enzima clave en la síntesis de glutatión), así como de las proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK) y de las proteasas en la depleción de glutatión durante la pancreatitis aguda. Se utilizó el modelo de pancreatitis aguda necrohemorrágica inducida por infusión retrógrada de taurocolato al 3,5% en el conducto biliopancreático en ratas. Se determinaron los niveles de glutatión reducido (GSH) y oxidado (GSSG) así como la expresión del ARN mensajero (ARNm) de las subunidades catalítica (GCS-C) y reguladora (GCS-R) de la GCS en páncreas a 0, 0,5, 1, 3, y 6 horas después de la inducción de la pancreatitis. La regulación de los genes de la GCS se estudió mediante inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP). El papel de las MAPK y de las proteasas en la depleción de GSH inducida por taurocolato se estudió en células AR42J.

Los niveles pancreáticos de GSH disminuyeron marcadamente 30 min después de la inducción de la pancreatitis y permanecieron ba-

jos posteriormente. Los niveles de GSSG se incrementaron a las 3 y 6 h post-inducción. Por tanto, la depleción inicial de glutatión tiene lugar sin oxidación del mismo. La expresión del ARNm de GCS-C y GCS-R se incrementó a las 3 y 6 h. La inducción de la GCS-C se confirmó por la unión de la ARN polimerasa II tanto a su promotor como a su región codificante y se asocia con la unión de SP-1 y del factor nuclear kB al promotor. La ARN polimerasa II ya estaba unida al promotor y a la región codificante de la GCS-C a 1 h post-inducción sin incrementarse la expresión de su ARNm. Por otro lado, un grupo de inhibidores de proteasas integrado por AEBSF, aprotinina, leupeptina, bestatina, pepstatina A y E-64d, previno casi totalmente la depleción de GSH inducida por taurocolato en las células AR42J, mientras que la monensina, un inhibidor de la proteólisis lisosomal, no evitó esta depleción de GSH *in vitro*. Además, la inhibición de ERK -MAPK activada por señales extracelulares- previno parcialmente la depleción de GSH inducida por taurocolato en células AR42J, mientras que la inhibición de JNK -quinasa N-terminal de c-jun.- y p38 no evitó significativamente esta depleción.

En conclusión, la depleción de GSH que tiene lugar en el páncreas en la fase inicial de la pancreatitis aguda se debe, por un lado, a la activación de proteasas no lisosomales mediada aparentemente por fosforilación de ERK y, por otro, a la inducción ineficaz de la expresión de la gamma-glutamyl cisteína sintetasa.

Motilidad y trastornos funcionales

EVALUACIÓN DE LA INTOLERANCIA ALIMENTARIA EN PACIENTES CON TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS UTILIZANDO UN DIARIO ESTRUCTURADO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

C. Puigdemílvil*, A. Perelló*, M. Mor*, M. Perona*, R. Benasayag*, A. Balboa* y F. Mearin**

*Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos, Servicio de Aparato Digestivo, **Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos Centro Médico Teknon. Barcelona.

Frecuentemente los pacientes con trastornos funcionales digestivos (TFD) relacionan sus síntomas con la ingesta de determinados alimentos, pero esta relación causal es difícil de demostrar. Los estudios previos que han utilizado diarios tenían limitaciones metodológicas: selección de pacientes, identificación de alimentos y análisis de datos.

Objetivo: Establecer la posible relación entre alimentos/hábitos alimentarios y la aparición de síntomas en TFD diagnosticados de acuerdo a los criterios de Roma II utilizando un diario pormenorizado y el análisis estadístico.

Material y métodos: Se estudiaron 3.405 ingestas de 43 pacientes con TFD (19 con dispepsia funcional: DF, 14 con síndrome del intestino irritable: SII, y 10 con distensión abdominal: DA). Se utilizó un diario estructurado para registrar los alimentos/hábitos alimentarios y síntomas durante 28 días. Se analizaron las tablas de contingencia para la presencia/ausencia del síntoma en relación a cada alimento, en cada paciente y para las ingestas agrupadas según tipo TFD. Se consideró la existencia de una relación causal cuando el Odds Ratio (OR) fue mayor de 1 y con un IC 95% significativo.

Resultados: En el 78% de los pacientes con TFD se estableció alguna relación temporal entre alimentos y/o hábitos alimentarios y la aparición del síntoma predominante (83% para DF; 73% para SII y 60% para DA). En estos pacientes el estrés se asoció significativamente a los síntomas en un 48% de los casos. El número de alimentos relacionado con la aparición de síntomas fue de entre 1 y 9 (media 3,4 ± 2,1). De forma global, los alimentos que se relacionaron de forma significativa con la aparición de dolor fueron: plátano, té y melón en DF; arroz, carne y Coca-Cola® en SII, y melón, fritos y carne en DA; los que se relacionaron con diarrea fueron legumbres, sopas y verdura de hoja verde en SII y ajo en DF; los que se relacionaron con distensión fueron té, cereales y conservas en DF, melón, cerveza y

verdura de hoja verde en SII y frutos secos, salsa de tomate y mayonesa en DA. La ingesta con estrés se asoció de forma significativa con dolor y distensión en DF; con dolor, distensión y diarreas en SII y con el síntoma de distensión en pacientes que sufren DA.

Conclusiones: En los TFD la ingesta de determinados alimentos se relaciona con la aparición de síntomas específicos. La utilización de un diario estructurado es útil para valorar el papel de los hábitos alimentarios y de alimentos concretos en la aparición de síntomas en el TFD.

¿QUÉ PIENSAN LOS PACIENTES CON TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS SOBRE LA CAUSA DE SUS SÍNTOMAS?

A. Perelló*, M. Perona*, C. Puigdemívol*, R. Benasayag*, A. Balboa* y F. Mearin**

*Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos, Servicio de Aparato Digestivo, **Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos Centro Médico Teknon. Barcelona.

Los médicos tienden a pensar que los pacientes con trastornos funcionales digestivos (TFD) creen que sus molestias son orgánicas y no las relacionan con factores psicológicos (al contrario de lo que piensan ellos). Sin embargo, no hay estudios que evalúen cuál es la concepción de la enfermedad de pacientes y profesionales sanitarios en casos concretos.

Objetivo: Conocer qué piensan sobre las posibles causas de los síntomas en los TFD el propio paciente, el gastroenterólogo, el dietista y el psicólogo.

Material y métodos: Se estudiaron 119 pacientes con TFD según los criterios de Roma II (97 M y 22 H): 41 con dispepsia funcional (DF), 34 con síndrome del intestino irritable (SII), 9 con DF + SII y 35 con otros TFD. En cada caso se evaluó en una escala analógica gráfica visual (0-10) la sospecha de que se tratase de una enfermedad orgánica, la influencia de la dieta y la influencia de los factores psicológicos. La valoración se realizó de forma independiente y ciega por el propio paciente, el gastroenterólogo, el dietista y el psicólogo.

Resultados: La puntuación asignada a los factores psicológicos fue significativamente superior a la puntuación de lesión orgánica y de dieta en cada uno de los grupos.

	Lesión orgánica (LO)	Dieta (D)	Factores psicológicos (FP)	p (FP vs LO y FP vs D)
Paciente	3,9 ± 0,2\$	5,3 ± 0,2	7,6 ± 0,2 *	< 0,01
Gastroenterólogo	1,6 ± 0,3	5,6 ± 0,2	8,3 ± 0,2	< 0,01
Dietista	0,7 ± 0,2	3,8 ± 0,2	8,1 ± 0,2	< 0,01
Psicólogo	3,4 ± 0,3	4,7 ± 0,3	8,7 ± 0,1	< 0,01

\$p < 0,05 vs gastroenterólogo y vs dietista.

*p < 0,05 vs gastroenterólogo y vs psicólogo.

Conclusión: Los pacientes con TFD creen que los factores psicológicos son los que tienen mayor influencia en sus síntomas, y en menor grado la dieta; su preocupación por tener una lesión orgánica es mayor que la sospecha de los médicos.

CONFLICTOS COGNITIVOS EN LOS TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

R. Benasayag*, G. Feixas**, A. Perelló*, O. Pucurull** y F. Mearin***

*Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos, Servicio de Aparato Digestivo Centro Médico Teknon. Barcelona, **Departament de Personalitat, Avaluació i Tractaments Psicològics Universitat de Barcelona. Barcelona, ***Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos Centro Médico Teknon. Barcelona.

Aunque la importancia de los factores psicológicos en los trastornos funcionales digestivos (TFD) está ampliamente reconocido en la literatura médica y psicológica, aspectos fundamentales, como el de los conflictos cognitivos, no han sido estudiados.

Objetivo: Investigar los conflictos cognitivos, o dilemas personales, en los pacientes con TFD.

Material y métodos: Se estudiaron 73 pacientes diagnosticados de TFD según los criterios de Roma II (33 con síndrome del intestino irritable, 33 con dispepsia funcional y 7 con distensión abdominal funcional) comparándolos con una muestra control de 73 sujetos de la población general pareados por sexo y edad. Los pacientes con TFD se evaluaron mediante los criterios diagnósticos del DSM IV-R y ambas muestras cumplieron la técnica de rejilla (TR), o "repetitory grid", y el cuestionario de síntomas SCL-90-R. La TR es un método de eficacia demostrada para la detección de los dilemas que hemos diseñado dentro del Proyecto Multicéntrico Dilema (PMD) (www.usal.es/tcp). La TR permite también obtener información de otros aspectos cognitivos como la autoestima, mediante la evaluación de la correlación y distancia entre el "yo actual" y el "yo ideal".

Resultados: El 84% de los pacientes cumplían criterios para un diagnóstico psicológico en el eje I del DSM IV-R, especialmente trastornos de ansiedad (44%) y somatización (34%); el 55% presentaban problemas relativos al grupo primario de apoyo. Además, los pacientes con TFD tenían puntuaciones significativamente superiores en las siguientes escalas del SCL-90: somatización, obsesión, sensibilidad interpersonal, ansiedad, depresión, ideación paranoide y psicoticismo. La prevalencia y el número de conflictos cognitivos fue superior en los TFD que en la población general (67% vs 26%; p < 0,01) (4,9 ± 0,7 vs 0,9 ± 0,4) con una más baja autoestima (correlación "yo actual-yo ideal": 1,12 ± 0,01 vs 0,36 ± 0,01; p < 0,01) (distancia "yo actual-yo ideal": 0,41 ± 0,01 vs 0,23 ± 0,01; p < 0,01). El análisis cualitativo de los dilemas demostró que los constructos congruentes eran de naturaleza moral y, por tanto, supraordenados en el sistema cognitivo, funcionando para el sujeto a modo de valores; los discrepantes eran principalmente emocionales, reflejando el sufrimiento psicológico. No se encontraron diferencias respecto al tipo de TFD en ninguna de las variables psicológicas.

Conclusión: La presencia de conflictos cognitivos y baja autoestima son aspectos muy frecuentes e importantes en pacientes con TFD. Estos hallazgos tienen implicaciones relevantes en su tratamiento.

Endoscopia

PRECISIÓN DIAGNÓSTICA E IMPACTO TERAPÉUTICO DE LA ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE COLEDOLITIASIS Y COLANGIORRESONANCIA NORMAL

E. Vázquez Sequeiros, D. Boixeda de Miquel, V. Moreira Vicente y A. García Plaza

Gastroenterología Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Antecedentes: La ultrasonografía endoscópica (USE) y la colangiorresonancia magnética (CRM) son técnicas diagnósticas mínimamente invasivas que han demostrado su utilidad para el diagnóstico y detección de litiasis en la vía biliar. La CRM, al no requerir la introducción de un endoscopio, parece ser la técnica más aceptada por clínicos y pacientes (PT). Sin embargo, algunos autores han sugerido que la CRM no sería tan eficaz para detectar litiasis de pequeño tamaño como la USE.

Objetivo: Estudiar de forma prospectiva la precisión diagnóstica y el impacto terapéutico de la USE en los PT con sospecha de coledocolitiasis y CRM normal.

Material y métodos: Estudio aprobado por el Comité Ético. Diseño: Prospectivo. Período de inclusión: 08/02-11/04. Criterios de Inclusión: 1.) PT con sospecha clínica de coledocolitiasis y CRM negativa en las 2 semanas previas al examen USE; 2.) PT > 18 años. Criterios de Exclusión: 1.) PT rechaza participación. Examen USE: Ecoendoscopio radial Olympus® GF-UM160. Análisis estadístico: Variables discretas (%). Variables continuas (media + D.S. [mediana]). Se compara la sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, valor predictivo positivo y negativo de CRM y USE (Test McNemar). Patrón oro: Hallazgos de CPRE o resultado de CRM y USE sin litiasis con seguimiento clínico compatible con diagnóstico

(CPRE realizada en aquellos casos con disparidad entre los hallazgos de CRM y USE).

Resultados: Durante este periodo de tiempo se han evaluado mediante USE 76 PT consecutivos (H/M (42%/58%), edad (67,0 + 14,3 años [69]) con sospecha clínica de litiasis coledocal y CRM normal. Se confirmó la presencia de litiasis (según patrón oro descrito) (tamaño: mediana = 4 mm; rango = 3-8) en 23/76 PT (30%).

	Sensibilidad	Especificidad	Precisión	VPP	VPN
CRM	0/23 (0%)	53/53 (100%)	53/76 (70%)	0/0 (0%)	53/76 (70%)
USE	23/23 (100%)	47/53 (88%)	70/76 (92%)	23/29 (79%)	47/47 (100%)
p	0,0001	0,04	0,003	0,0001	0,04

Los hallazgos positivos de la USE (diagnóstico compatible con litiasis coledocal) propiciaron un cambio en la actitud terapéutica (realizar CPRE con intención terapéutica) en 38% (29/76) de los PT evaluados ($p < 0,05$); en todos estos PT la CRM había descartado la presencia de coledocolitiasis.

Conclusiones: 1) En PT con sospecha clínica de coledocolitiasis y CRM normal, la USE permite diagnosticar litiasis en aproximadamente una tercera parte de ellos. 2) Los hallazgos endosonográficos permiten modificar significativamente la actitud terapéutica en estos PT, lo que apoya su utilización en la práctica clínica diaria.

DESARROLLO DE UN MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN DE CILINDRO TISULAR MEDIANTE PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF) GUIADA POR ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (USE)

J. Iglesias García¹, A. Lozano León¹, I. Abdulkader², J.R. Antúnez López², J. Forteza Vila² y J.E. Domínguez Muñoz¹

¹Aparato Digestivo, ²Anatomía Patológica Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Introducción: A pesar del avance que ha supuesto la PAAF guiada por USE en el diagnóstico y estadificación de distintos tumores, su eficacia está limitada por la obtención de material solamente útil para estudio citológico. En el presente estudio desarrollamos un método de procesamiento de la muestra de PAAF que permite la obtención de cilindro tisular para estudio histológico. Por otra parte, hemos valorado la mejora de eficacia diagnóstica que supone la aplicación de este nuevo método, con respecto al estudio citológico.

Pacientes y métodos: Se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva 36 pacientes (edad media 59 años, rango 47-74, 25 hombres y 11 mujeres). En todos los casos se realizó USE+PAAF por un mismo explorador, bajo sedación consciente, mediante equipo lineal PENTAX FG-38UX. La punción se realizó mediante la aguja 22G, Sonotip II, Mediglobe®. En todos los casos se realizó un mínimo de 3 pases sobre la lesión. En el primer pase se obtuvo muestra para estudio citológico mediante método estándar (vaciado de la aguja con aire y guía y extensión del material en portaobjetos). En el segundo y tercer pase se obtuvieron las muestras para estudio histológico, mediante vaciado de la aguja con solución salina en frasco de formol al 10%. Los resultados se muestran como media y desviación estándar. La rentabilidad diagnóstica se muestra en porcentaje.

Resultados: En todos los casos (100%) se consiguió la obtención de muestra que permitió estudio histológico (además de las muestras para estudio citológico). La longitud del cilindro obtenido fue de 0,7 ± 0,6 cm (rango 0,1-2,2 cm). Mediante la técnica estándar de procesamiento para estudio citológico se alcanzó el diagnóstico anatomopatológico en 19 (53%) pacientes, mientras que mediante el estudio histológico se alcanzó el diagnóstico en 28 (78%) pacientes. La obtención de la muestra histológica permitió, por tanto, diagnosticar un 22% más de pacientes. Con el análisis conjunto de ambos procedimientos se llegó al diagnóstico en 29 (81%) pacientes. Hubo dos complicaciones relacionadas con el procedimiento (morbilidad 5,5%), un caso de sangrado digestivo que precisó tratamiento endoscópico y un caso de pancreatitis aguda, sin mortalidad asociada.

Conclusiones: La realización de la USE-PAAF con obtención de la muestra mediante vaciado de la aguja con suero fisiológico en fras-

co de formol permite obtener cilindro tisular para estudio histológico en todos los casos. Esta técnica permite mejorar marcadamente la rentabilidad diagnóstica de la punción dirigida por USE.

IDONEIDAD DE LAS INDICACIONES DE LA COLONOSCOPIA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

R. Campo¹, A. Panades², A. Parra³, J. Llach⁴, G. Mreish⁵, A. Sánchez⁶ y V. Pons⁷

¹Endoscopia Digestiva C. Parc Taulí. Sabadell, ²Endoscopia Digestiva H. Mar. Barcelona, ³Endoscopia Digestiva H. Universitario. Canarias, ⁴Endoscopia Digestiva H. Clinic. Barcelona, ⁵Endoscopia Digestiva H. General. Igualada, ⁶Endoscopia Digestiva Hospiten Rambla. Canarias, ⁷Endoscopia Digestiva H. Universitari La Fe. Valencia y Grupo de Estudio de Calidad en Endoscopia Digestiva (AEG).

La idoneidad de las indicaciones de la colonoscopia (COL) representa un aspecto crucial en la evaluación de la calidad y en el mejor aprovechamiento de los recursos. No existen datos en nuestro país sobre la idoneidad de las indicaciones en COL.

Objetivo: Evaluar la idoneidad de las indicaciones de la COL en diferentes unidades de endoscopia digestiva de ámbito nacional.

Métodos: Se evaluó la idoneidad de las indicaciones de las COL solicitadas a pacientes ambulatorios de 5 hospitales de diversas comunidades autónomas. Antes de la exploración se realizó al paciente un cuestionario dirigido según el motivo de solicitud. Posteriormente, el grado de idoneidad se evaluó de forma centralizada mediante EPAGE (European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy, www.epage.ch/bonjour.html), obteniendo una puntuación (entre 0 y 9) que establecía cada indicación como adecuada (≥ 7), incierta (4-6) o no adecuada (≤ 3). Se comparó el grado de idoneidad entre los diferentes hospitales.

Resultados: Se evaluaron las indicaciones en 797 pacientes ambulatorios remitidos para la realización de una COL. Fueron excluidos 62 pacientes por datos incompletos. De los 735 pacientes incluidos, 331 (45%) solicitudes fueron consideradas adecuadas, 197 (27%) con indicación incierta y 207 (28%) inapropiadas. No existieron diferencias significativas en la idoneidad de la indicación entre los hospitales participantes (entre un 22% y un 33%), ni entre las provenientes de médicos de familia (30%) o especialistas en aparato digestivo (31%). Los motivos de solicitud y número de indicaciones inapropiadas más frecuentes fueron: rectorragia (85 de 224 pacientes, 38%), seguimiento tras polipectomía (31/81, 38%) o tras colectomía por cáncer de colon (24/84, 29%), diarrea (18/52, 35%), dolor abdominal y constipación (16/73, 22%) y cribaje de cáncer colorectal (5/30, 17%). Las causas más frecuentes de inadecuación según la indicación fueron las siguientes a) rectorragia: pacientes jóvenes con rectorragia rutilante sin exploración anorectal previa, b) polipectomía o resección de cáncer de colon previas: intervalo entre COL demasiado corto, c) dolor abdominal: falta de tratamiento médico previo, y d) cribaje: edad demasiado temprana.

Conclusión. La idoneidad de las indicaciones en COL valorada mediante EPAGE es inapropiada en casi 1/3 parte de los casos. Los esfuerzos formativos dirigidos a mejorar la adecuación de la COL deberían centrarse en las siguientes indicaciones: rectorragia y seguimiento tras la polipectomía.

ESTUDIO COMPARATIVO DE CÁPSULA ENDOSCÓPICA Y ARTERIOGRAFÍA MESENTÉRICA EN HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO (HDOO): RESULTADOS PRELIMINARES

B. González Suárez¹, S. Galter Copa¹, C. Castaño Duque², E. Jáuregui Juárez¹, C. Villanueva Sánchez³, J. Villalba Auñón², E. Ayala Montserrat¹, J. Ortiz Seuma⁴ y J. Balanzó Tintoré¹

¹Patología Digestiva Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona,

²Radiodiagnòstic Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona,

³Patología Digestiva Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona,

⁴Patología Digestiva Consorci Sanitari. Terrassa.

Introducción: La hemorragia digestiva aguda de origen oscuro (HDOO) es causa de múltiples exploraciones ocasionando un eleva-

do coste sanitario por lo que sería útil precisar aquella exploración más sensible y rentable.

Objetivos: 1) Comparar la rentabilidad diagnóstica de la cápsula con la arteriografía mesentérica en el diagnóstico de la HDOO. 2) Identificar lesiones en intestino delgado secundarias a consumo de Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs).

Pacientes y métodos: Desde marzo hasta noviembre 2004, incluimos pacientes con clínica de HDOO (gastroscoopia y colonoscopia no concluyentes). Estos pacientes fueron sometidos de manera urgente a una arteriografía mesentérica y, en las horas siguientes a la cápsula endoscópica.

Resultados: Incluimos 23 pacientes (13 hombres, 10 mujeres), con edad media de $69,9 \pm 13,7$ años. En 4 pacientes la cápsula se quedó retenida en cavidad gástrica por lo que no se visualizó intestino delgado. En 4 pacientes no se pudo realizar la arteriografía mesentérica por problemas técnicos. En 1 paciente la cápsula fue calificada de normal (4%), mientras que en los 18 restantes se objetivaron lesiones en intestino delgado (78%) (5 pacientes presentaban angiodisplasias intestinales, 6 ulceraciones y erosiones en intestino delgado, en 5 pacientes se localizó la hemorragia por la presencia de sangre fresca y 2 pacientes presentaron una duodenitis erosiva). 7 pacientes eran consumidores habituales de AINEs y en 5 de ellos (71%) se observaron ulceraciones y erosiones múltiples en intestino delgado. De las 19 arteriografías realizadas, 12 fueron compatibles con la normalidad y se encontraron alteraciones responsables del sangrado solamente en 4 casos (21%), angiodisplasia intestinales en todos ellos. De los 5 pacientes con presencia de sangre roja en la cápsula endoscópica, en 4 la arteriografía mesentérica fue compatible con la normalidad y en el otro no fue realizada por problemas técnicos.

Conclusiones: 1) La cápsula endoscópica es superior a la arteriografía mesentérica en el estudio de la HDOO (78% vs 21%, $p < 0,001$), aunque será necesaria una mayor muestra para concretar resultados. 2) Existe una alta incidencia de lesiones intestinales secundarias al consumo de AINEs, hasta ahora desconocidas, debido a la incapacidad de explorar este tramo del tubo digestivo.

Oncología

EL CRIBADO MEDIANTE EL TEST INMUNOLÓGICO DE SANGRE OCULTA EN HECEs OC-LIGHT® PREDICE LA DETECCIÓN DE ADENOMA AVANZADO Y CÁNCER COLORRECTAL EN LA POBLACIÓN DE RIESGO INTERMEDIO

A. Parra-Blanco¹, A. Gimeno-García¹, D. Nicolas-Perez¹, D. Deniz¹, M. García¹, A. Jimenez¹, A. Hernandez², F. Leon², Y. Eishi³, Y. Sano⁴ y E. Quintero¹

¹Gastroenterología Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife, ²Servicio de Atención Telefónica Gobierno de Canarias. La Laguna. Tenerife, ³Pathology Department Tokyo Medical & Dental University. Tokyo, ⁴gastroenterology Department Oncology Gastrointestinal National Cancer Center. Kashiwa. Japon.

Introducción: El cribado del cáncer colorrectal (CCR) mediante detección de sangre oculta en heces (SOH) con un test bioquímico disminuye significativamente la mortalidad por CCR, pero es poco sensible.

Objetivo: Comparar la eficacia de los tests inmunológico (OC-Light®) y bioquímico (Hemofec®) de SOH, para el cribado de adenoma avanzado (AA) y CCR en población de riesgo intermedio.

Métodos: desde julio 2003, 2064 individuos entre 50-79 años de edad fueron seleccionados al azar. Se excluyeron 443 (22%) por consumo de fármacos gastrolesivos o anticoagulantes, cribado o hemorragia digestiva reciente, historia familiar o personal de CCR, enfermedad inflamatoria intestinal o coagulopatía. A todos los participantes se les entregaron los dos tests y se les ofreció la colonoscopia.

Resultados: Se incluyeron 1.621 (78%) individuos, de los que 1223 (75%) entregaron los dos tests. 126/1223 (10%) presentaron SOH(+): OC-Light® 105/1223 (9%) y Hemofec® 46/1223 (4%). Se realizó colonoscopia en 105/126 (83%) pacientes con SOH(+) y en 150/1097 (14%) con SOH(-). Ningún participante con SOH(-) presentó CCR y sólo 5 (3%) presentaron AA. Sin embargo, 14/105 (13%) pacientes con SOH(+) presentaron CCR y 29/105 (28%) AA. OC-LIGHT® fue significativamente ($p < 0,001$) más sensible que Hemofec® para la detección de AA (82% vs 33%), CCR (100% vs 57%) o ambos (88% vs 40%). El valor predictivo negativo para AA y CCR con OC-LIGHT® fue 96% y 100%, respectivamente.

Conclusión: El cribado mediante el test inmunológico OC-Light® de SOH predice la detección de la mayoría de las neoplasias colorectales avanzadas en la población de riesgo intermedio.

PREVENCIÓN DEL CCR EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO MEDIANTE COLONOSCOPIA. PRIMEROS RESULTADOS DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN EN ARAGÓN

A. Ferrández Arenas*, C. Thomson Lister**, F. Sopena Biarge*, S. Santolaria Piedrafita***, A. Lanás Arbeloa* y X. Grupo de Prevención Del Ccr En Aragón*

*Aparato Digestivo Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, **Unidad de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna Hospital Obispo Polanco. Teruel, ***Sección de Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna Hospital San Jorge. Huesca.

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en países occidentales. En el año 2002 se comenzó en Aragón un programa de prevención en familiares de primer grado (FPG) de pacientes con CCR, mediante colonoscopia.

Objetivos: Analizar los primeros resultados del programa de prevención de CCR en Aragón.

Métodos: En el momento del diagnóstico del caso de CCR, a éste se le realizó una encuesta médica y se contacta con sus familiares de primer grado y se les invitó a participar en el programa de prevención. Se excluyeron aquellos pacientes > 75 años y a los que vivían fuera de la comunidad autónoma. Se recogieron los datos en un base de datos diseñada a tal efecto. Como población control se utilizaron los datos de pacientes ambulatorios (comparables en sexo y edad) a los que se les realizó colonoscopia por dolor abdominal. Los resultados se expresan como odds ratios con sus intervalos de confianza del 95% y como medias \pm error estándar. Se utilizaron los tests de Chi cuadrado y U de Mann Whitney para el análisis estadístico.

Resultados: Se diagnosticaron un total de 770 casos de CCR y 496 (64,4%) fueron encuestados. Un total de 595 FPG (1,2 por caso) fueron candidatos de participar en el programa. Un 50,4% de esos familiares acudieron a la consulta de prevención porcentaje que aumentó desde un 21,2% en el 2002 a un 60,4% en el 2003 y un 78,1% en el 2004 (hasta Octubre). Los pacientes a los que se les realiza colonoscopia presenta pólipos con mayor frecuencia que los pólipos (33,9% vs 17,6%; OR: 2,41, IC 95%: 1,56-3,74, $p < 0,001$). Además los familiares presentan mayor número de pólipos que los controles ($0,8 \pm 0,16$ vs. $0,38 \pm 0,08$, $p < 0,001$) y los pólipos son de mayor tamaño $2,12 \pm 0,37$ vs. $1,4 \pm 0,3$, $p = 0,001$. Las tasas de diagnóstico de CCR fueron de 9,1/1000 FPG y 10,8/1000 controles sintomáticos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en lo que refería a localización de los pólipos ni presencia de neoplasia avanzada. Tampoco se encontraron diferencias en los hallazgos en dependencia del tipo familiar (familiares tipo I, II y III).

Conclusiones: Los pacientes a los que se les realiza cribado de CCR por historia familiar tienen un mayor riesgo de presentar pólipos que una población control sintomática y presentan una incidencia de CCR igual a la población control sintomática, estudiado por colonoscopia. Asimismo, los pólipos son de mayor tamaño y se presentan en mayor número. El reclutamiento de los FPG para cribado en el momento que el familiar es diagnosticado parece ser una estrategia apropiada.

EXPRESIÓN DE CICLOOXIGENASA 2 (COX2) EN EL CÁNCER COLORRECTAL (CCR) CON ALTERACIÓN DEL SISTEMA DE REPARACIÓN DEL ADN

V. Piñol*, A. Castells*, C. Alenda** y A. Payá**

Servei de Gastroenterologia Hospital Clínic, Barcelona*, *Servicio de Anatomía Patológica Hospital General de Alicante. Alicante. Grupo de Oncología Digestiva de la Asociación Española de Gastroenterología.*

Introducción: COX2 está sobreexpresada en el CCR. Sin embargo, ello no ocurre en los tumores con inestabilidad de microsatélites (IMS), una alteración que traduce una deficiente reparación del ADN. Esta circunstancia es propia del CCR hereditario no poliposis (CCHNP) pero también del 10-15% de tumores esporádicos. Mientras que en la primera situación, la IMS se debe a mutaciones germinales en *MSH2* o *MLH1*, en la última es debido a metilación del promotor del gen *MLH1*. En la actualidad, se desconoce si la ausencia de sobreexpresión de COX2 es específica de una de estas dos formas de CCR y, en consecuencia, cuál es el mecanismo responsable.

Objetivo: Evaluar la sobreexpresión de COX2 en el CCR con alteración de la reparación del ADN, e identificar los factores que lo condicionan.

Pacientes y método: En el seno del estudio *EPICOLON* se identificaron los pacientes con CCR y alteración de la reparación del ADN (IMS o pérdida de expresión de las proteínas *MSH2* y *MLH1*). Por cada caso se seleccionaron aleatoriamente pacientes sin alteración del sistema de reparación (control). La expresión de COX2 se estableció mediante inmunohistoquímica y cuantificó en función de la proporción de células malignas positivas y su intensidad. En todos los pacientes se recogió las características personales y familiares, así como la expresión de *MSH2* y *MLH1* y la presencia de mutaciones germinales en los genes que las codifican.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes con alteración de la reparación del ADN, y 108 controles. Mientras que se observó sobreexpresión de COX2 en 86 (80%) pacientes del grupo control, tan solo 21 (47%) pacientes con alteración de la reparación del ADN la presentaban ($p < 0,001$). La ausencia de sobreexpresión de COX2 se asoció a la pérdida de expresión de *MLH1* (pérdida: 22/37 (59%), no pérdida: 24/116 (21%); $p < 0,001$), pero no a la presencia de mutaciones en *MSH2/MLH1* (mutados: 1/6 (17%), no mutados: 45/147 (31%); $p = 0,67$), cumplimiento de los criterios de Amsterdam II (sí: 1/8 (12%), no: 45/145 (31%); $p = 0,44$) o de los revisados de Bethesda (sí: 12/51 (23%), no: 34/102 (33%); $p = 0,21$), ni a la pérdida de expresión de *MSH2* (pérdida: 1/7 (14%), no pérdida: 44/144 (31%); $p = 0,67$).

Conclusiones: La mayoría de tumores con alteración de la reparación del ADN no presentan sobreexpresión de COX2. Sin embargo, este hecho se halla limitado a las formas esporádicas con pérdida de expresión de *MLH1*, mientras que no afecta a los pacientes con CCHNP. Estos resultados sugieren la potencial utilidad de los AINs en la quimiopreprofilaxis de las formas hereditarias de CCR, y explican la falta de respuesta observada en algunos tumores esporádicos.

COSTE-EFECTIVIDAD DE DOS TESTS DE SANGRE OCULTA EN HECE EN EL CRIBADO DE LA NEOPLASIA COLORRECTAL AVANZADA

S. Gutiérrez-Moreno*, J. López-Bastida*, A. Gimeno-García**, A. Parra-Blanco**, D. Nicolás** y E. Quintero**

Servicio de Evaluación y Planificación Servicio Canario de Salud. Santa Cruz de Tenerife*, *Gastroenterología Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife.*

Introducción: Los tests de sangre oculta en heces (TSOH) son ampliamente utilizados en el cribado del cáncer colorrectal (CCR) en población de riesgo intermedio.

Objetivo: evaluar el ratio coste-efectividad del cribado anual de neoplasia colorrectal avanzada (CCR o adenoma avanzado) a partir de 50 años de edad, utilizando dos estrategias: TSOH inmunológico (OC-Light®) o bioquímico (HemoFec®).

Métodos: Un modelo de Markov calculó costes y efectividad del cribado en términos de coste por año de vida ganado ajustados por calidad (AVAC), partiendo de datos reales de base poblacional con ambos tests. Cada estrategia se modela con una población hipotética de 100.000 personas hasta su muerte. Resultados positivos del TSOH resultan en una colonoscopia diagnóstica. En ausencia de neoplasia, el paciente vuelve al cribado 10 años más tarde. Si se detecta neoplasia, se realiza otra colonoscopia de vigilancia a los tres años. Se tuvo en cuenta la conformidad con el cribado y una tasa de descuento anual del 3%.

Resultados: Comparado con no cribar, HemoFec® tiene un ratio coste-efectividad de 2.151€ por AVAC ganado, reduciendo en 12% la mortalidad por CCR. OC-Light® obtiene un ratio de 1.344 € por AVAC ganado, reduciendo en 36% la mortalidad por CCR. Cuando se compara el test inmunológico con el bioquímico, el ratio es de 910 € por AVAC ganado.

Conclusiones: OC-Light® tiene un mejor ratio coste-efectividad que HemoFec® cuando se compara con no cribar. Al comparar ambos tests, el inmunológico tiene un ratio muy favorable de tan sólo 910 € por cada AVAC ganado. En consecuencia se recomienda la sustitución de HemoFec® por OC-Light® en el cribado poblacional del CCR.

VALOR PRONÓSTICO DE LA ANGIOGÉNESIS Y DE LA DEGRADACIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN EL CÁNCER GÁSTRICO TRAS UNA RESECCIÓN CON PRETENSIÓN CURATIVA

A. Soriano-Izquierdo¹, Ó. Vidal², M. Pera³, J.I. Elizalde¹, A. Castells¹, F. Rodríguez-Moranta¹, C. Fondevila², J. Metges⁴, A. Volant⁵ y J.M. Piqué¹

¹*Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. Barcelona.*, ²*Cirugía Gastrointestinal, Institut de Malalties Digestives Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. Barcelona.*, ³*Cirugía Gastrointestinal Hospital del Mar. Barcelona.*, ⁴*Departamento de Oncología Médica Centre Hospitalier Universitaire Cavale Blanche et Morvan. Brest, Francia.*, ⁵*Departamento de Patología Centre Hospitalier Universitaire Cavale Blanche et Morvan. Brest, Francia.*

Un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la carcinogénesis gástrica puede ayudar a identificar dianas moleculares susceptibles de intervención terapéutica.

Objetivo: Evaluar el valor predictivo de diversos factores moleculares implicados en la angiogénesis y la degradación de la matriz extracelular en relación con la supervivencia global y la recurrencia en pacientes con CG tras una resección quirúrgica con finalidad radical.

Métodos: Se han evaluado 148 pacientes con CG tratados en nuestra Unidad con resecciones curativas (R0). En todos ellos se ha determinado la expresión de metaloproteinasas de la matriz 1 y 9 (MMP-1 y MMP-9), activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), ciclooxigenasa 2 (COX-2), angiopoyetina 2 (Ang-2), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), p53 y la densidad microvascular (MVD) en el tumor primario mediante inmunohistoquímica. Asimismo, se han evaluado 14 variables epidemiológicas (edad y sexo), histológicas (estadio pTNM, grado de diferenciación, clasificación de Lauren, existencia de células en anillo de sello, grado de curabilidad, invasión vascular, linfática y perineural, y cociente ganglios afectos/resecados) y terapéuticas (tipo de cirugía y de linfadenectomía, y quimioterapia). Se efectuó un análisis univariante (Kaplan-Meier, log-rank) y multivariante (Cox) con el fin de seleccionar los factores con valor pronóstico independiente así como ajustar los resultados del estudio molecular con las variables clínicas significativas ($p < 0,05$).

Resultados: La edad media fue de 68 años y el 67% eran hombres. El tiempo medio de supervivencia fue de 56 ± 4 meses, siendo la probabilidad de supervivencia global a los 2, 5 y 10 años del 66%, 49% y 31%, respectivamente. El análisis univariante identificó la expresión de MMP-9 ($p = 0,01$), PAI-1 ($p = 0,0002$), COX-2 ($p =$

0,04), Ang-2 ($p = 0,001$) y VEGF ($p = 0,002$) como variables asociadas a la supervivencia global, junto con el estadio pTNM, clasificación de Lauren, grado de curabilidad, invasión linfática, cociente ganglios afectados/resecados y tipo de linfadenectomía. En relación con la recurrencia tumoral, el tiempo medio libre de recurrencia fue de 52 ± 4 meses, siendo la probabilidad a los 2, 5 y 10 años del 67%, 51% y 45%, respectivamente. Las variables predictivas de la recurrencia fueron idénticas a las obtenidas para la supervivencia global. El análisis multivariante identificó PAI-1, Ang-2 y VEGF como factores predictivos independientes, aunque cuando el modelo se ajustó con las variables clínicas significativas, únicamente la expresión de VEGF mantuvo su valor pronóstico independiente.

Conclusiones: La expresión de VEGF en el tumor primario predice el pronóstico de los pacientes con CG tras una resección con pretensión curativa.

REQUERIMIENTOS ENDOSCÓPICOS DE UN PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER COLORRECTAL (CCR) EN ESPAÑA. SIMULACIÓN EN BASE A UN MODELO DE MARKOV

F. Rodríguez-Moranta*, M. Trapero**, A. Castells*, X. Mas**, F. Balaguer*, V. Piñol*, A. Soriano-Izquierdo*, M. Pellise*, A. Trilla** y J.M. Piqué*

*Servei de Gastroenterologia, **UASP Hospital Clínic. Barcelona.

El CCR constituye la segunda causa de muerte por cáncer. Actualmente se acepta que el cribado del CCR es coste-efectivo, habiéndose identificado diversas estrategias que reducen su mortalidad. Por este motivo, una directriz del Consejo de la UE, recogida en el Plan Integral del Cáncer, exige la aplicación de un programa de cribado poblacional a todos los individuos de 50 a 74 años de edad antes de diciembre de 2007. Sin embargo, se desconocen los recursos endoscópicos necesarios para llevarlo cabo y, por tanto, su viabilidad.

Objetivo: Establecer el número de exploraciones endoscópicas necesarias para llevar a cabo un programa de cribado poblacional del CCR en España, y compararlo con la actividad en un escenario sin cribado.

Pacientes y método: Se ha construido un modelo de Markov para las cuatro estrategias de cribado aceptadas en la actualidad: detección de sangre oculta en heces anual (SOH1) o bial (SOH2), sigmoidoscopia cada 5 años (SGC) y colonoscopia cada 10 años (FCS), y tres niveles de adhesión a las mismas: 20%, 40% y 60%. El modelo contempla las exploraciones endoscópicas empleadas en el cribado así como las utilizadas en la vigilancia de las lesiones (adenomas y CCR) detectadas, y está ajustado por la incidencia de adenomas y CCR en función de la edad, y por las tasas de mortalidad global y por cáncer. El cálculo del número de exploraciones endoscópicas se ha estimado a partir de la proyección de la evolución de la población española para los próximos 25 años.

Resultados: La población tributaria de cribado en la actualidad es de 11,0 millones, y se estima que aumentará hasta 17,9 millones en el año 2030. La media anual de colonoscopias necesarias para llevar a cabo un programa de cribado poblacional en España sería de 23.500-63.500 para la estrategia de SOH1, 17.600-47.500 para SOH2, 84.000-229.000 para SGC y 195.000-435.000 para FCS, según la adhesión estimada. Para la estrategia de SGC deberían añadirse 264.000-715.000 sigmoidoscopias anuales. La realización de un programa de cribado poblacional comportaría un leve decremento del número de colonoscopias anuales, del 2-6% para la estrategia de SOH1 y del 4-9% para la de SOH2, y un incremento del 6-17% para la de SGC y de 31-84% para la de FCS, en relación con un escenario sin cribado. Finalmente, el modelo confirmó una reducción media de la incidencia de CCR entre el 3% y el 16% según la estrategia evaluada y la adhesión estimada, en relación a la no realización de cribado.

Conclusiones: La realización de un programa de cribado poblacional del CCR mediante SOH1 o SOH2 no requeriría un aumento significativo de los recursos endoscópicos. Sin embargo, la introducción de estrategias más efectivas, como la SGC o la FCS, implicaría un incremento muy importante del número de exploraciones endoscópicas y, consecuentemente, no sería viable en la situación actual.