

Esófago-Estómago-Duodeno: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

LOS SISTEMAS ANTIOXIDANTES ESTÁN INVOLUCRADOS EN LA ESOFAGITIS POR REFLUJO Y ESÓFAGO DE BARRETT

P. Jiménez*, E. Piazuelo*, M.T. Sánchez**, J. Ortego***, R. Sainz* y A. Lanas*

*Digestivo, Hospital Clínico Universitario. Zaragoza, **Unidad Mixta de Investigación, Hospital Clínico Universitario. Zaragoza,

***Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Los radicales libres, especialmente el anión superóxido, son mediadores de daño tisular en la esofagitis por reflujo en el humano. Sin embargo, son escasos los estudios realizados referentes al papel que desempeñan los sistemas barredores de radicales libres en la defensa de la mucosa esofágica ante la agresión ácido-péptica.

Objetivo: Identificar qué sistemas antioxidantes están implicados en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Material y métodos: Se obtuvieron biopsias distales de esófago de pacientes con diferentes grados de esofagitis, esófago de Barrett y pacientes control. Se determinó la actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa y el nivel de glutatión reducido (GSH). Se determinó la expresión de la isoenzima SOD-1 y nitrotyrosina (que detecta la presencia de peroxinitritos formados por el efecto barredor del óxido nítrico sobre el anión superóxido) mediante inmunohistoquímica (análisis semicuantitativo). Para el análisis estadístico se utilizó el test de Mann-Witney.

Resultados: La lesión mucosa esofágica en la enfermedad por reflujo gastroesofágico se asocia con un descenso de la actividad SOD (Control = $2,2 \pm 0,6$ vs. Esfagitis = $0,6 \pm 0,1^{**}$ vs. Barrett = $1,0 \pm 0,4^{*}$ U/mg prot); así como a un aumento de la actividad catalasa (Control = $11,4 \pm 2,3$ vs. Esfagitis = $32,9 \pm 10,1^{*}$ vs. Barrett = $31,2 \pm 10,2^{*}$ U/mg prot) y un aumento del nivel de GSH (Control = $8,4 \pm 1,5$ vs. Esfagitis = $19,6 \pm 2,8^{*}$ vs. Barrett = $13,0 \pm 1,9$ μ mol/mg prot). La isoenzima SOD-1 se detectó tanto en pacientes control como en pacientes con esofagitis y esófago de Barrett y su expresión aumentó paralelamente al grado de lesión, siendo máxima en el esófago de Barrett ($2,6 \pm 0,6$ vs $3,5 \pm 0,9$ vs. $5,6 \pm 0,3^{*}$ respectivamente). La presencia de nitrotyrosina se detectó de forma ostensible en pacientes con Barrett ($5,2 \pm 0,8^{*}$), escasamente en pacientes con esofagitis ($1,4 \pm 0,5$), y ausencia o escasa positividad en controles. ($^{**}p < 0,01$, $^{*}p < 0,05$ vs Grupo control).

Conclusiones: Los sistemas antioxidantes participan en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El descenso de la actividad superóxido dismutasa y el aumento de glutatión reducido y actividad catalasa son la expresión de la respuesta al daño por oxirradicales. La formación de peroxinitritos (radicales altamente tóxicos en medio ácido) podría jugar algún papel patogénico en el esófago de Barrett.

ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LAS ENZIMAS SUPERÓXIDO DISMUTASA Y CATALASA EN EL ESÓFAGO DE BARRETT

E. Piazuelo, A. García, M. Strunk, J. Alcedo, P. Jiménez, J. Arenas y A. Lanas

Digestivo, Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

La existencia de susceptibilidad individual al desarrollo de lesión esofágica inducida por ácido y pepsina y de agregación familiar en pacientes con reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett, sugieren

la posibilidad de un componente genético en esta enfermedad. Aquellos polimorfismos genéticos que afectan a la expresión y/o actividad de enzimas antioxidantes son candidatos a estudio, ya que éstas participan en la defensa frente al daño oxidativo inducido por radicales libres, los cuales están implicados en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Objetivo: Determinar la potencial asociación de los polimorfismos Ala16Val del gen de la superóxido dismutasa mitocondrial (Mn-SOD) y -262 T/C del gen de la catalasa con el riesgo de desarrollar esófago de Barrett.

Métodos: Se incluyeron 107 pacientes con esófago de Barrett y 245 controles procedentes del Banco de Sangre del HCU. El diagnóstico de esófago de Barrett se realizó según criterios endoscópicos e histológicos. En todos ellos se extrajo ADN genómico a partir de sangre periférica y se determinaron los polimorfismos Ala16Val del gen de la MnSOD y -262 T/C del gen de la catalasa mediante PCR y digestión con enzimas de restricción. El análisis estadístico se realizó mediante el test de chi-cuadrado.

Resultados: No se encontraron diferencias en la distribución de genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo de la Mn-SOD cuando se compararon pacientes con esófago de Barrett con respecto al grupo control. Sin embargo, los pacientes con esófago de Barrett presentaban con mayor frecuencia el alelo T del polimorfismo del gen de la catalasa 53,2% vs. 39,5% grupo control; $p = 0,019$; R.R. = 1,73 (I.C.=1,1-2,75).

Conclusión: La variante polimórfica -262 T del gen de la catalasa parece estar asociada con una mayor susceptibilidad para desarrollar esófago de Barrett.

INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE LA FAMILIA DE LA IL-1 Y TGFBI EN EL DESARROLLO DE ESOFAGITIS Y ESÓFAGO DE BARRETT

M.A. García González*, M. Strunk*, E. Piazuelo Ortega*, J. Alcedo**, A. Fernández**, J. Arenas**, P. Jiménez Molinos* y A. Lanas Arbeloa*

*Unidad Mixta de Investigación, **Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Estudios recientes muestran la existencia de un patrón diferente de respuesta inmune en la mucosa esofágica de pacientes con esofagitis y esófago de Barrett. Mientras la esofagitis presenta un patrón predominante de respuesta Th1 con aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-1B, el esófago de Barrett muestra un patrón predominante de respuesta Th2 con aumento en la expresión de mediadores antiinflamatorios como el TGF-B.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar si determinados polimorfismos funcionales localizados en los genes de la IL-1B, IL-1RN y TGF-B1, responsables de variaciones en la producción de IL-1B y TGF-B1 están implicados en la susceptibilidad al desarrollo de esófago de Barrett.

Material y métodos: ADN genómico procedente de 100 pacientes con esófago de Barrett, 37 pacientes con esofagitis y 339 individuos sanos sin síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico fue tipado mediante técnicas de PCR y RFLP para el estudio de los polimorfismos del gen de la IL-1B en las posiciones -511 (C-T) y +3954 (C-T), el polimorfismo VNTR localizado en el intron 2 del gen de la IL-1RN y los polimorfismos localizados en las posiciones +869 (codon 10, T-C, Leu-Pro) y +915 (codon 25, G-C, Arg-Pro) del gen TGF-B1.

Resultados: La distribución de genotipos y frecuencias alélicas de los diferentes polimorfismos de IL-1B, IL-1RN y TGF-B1 fue similar entre controles, pacientes con esofagitis y pacientes con esófago de Barrett. Sin embargo, el número de individuos homocigotos para el alelo hipersecretor de TGF-B (*TGF-B1-C¹⁰*) fue mayor en el grupo de pacientes con esófago de Barrett que en los pacientes con esofagitis (21% vs 8,1%) aunque la diferencia no alcanzó valor significativo (OR: 2.92; 95% CI: 0.81-10.47; $p = 0,12$). Por el contrario, el número de individuos portadores del alelo hipersecretor de IL-1B, *IL-1B-T⁺³⁹⁵⁴* fue mayor en el grupo de pacientes con esofagitis (50%) que

en los pacientes con esófago de Barrett (36%) y controles sanos (35%). No se encontraron diferencias significativas en la distribución de genotipos y frecuencias alélicas cuando se analizaron los polimorfismos en función del grado de extensión del esófago de Barrett, de la existencia o no de esofagitis asociada a esófago de Barrett, del tipo de esofagitis, sexo, edad e historia familiar previa.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que los polimorfismos *IL-1B⁻⁵¹¹*, *IL-1B⁺³⁹⁵⁴*, *IL-1RN*, *TGFBI⁺⁸⁶⁹* y *TGFBI⁺⁹¹⁵* no están implicados en la susceptibilidad al desarrollo de esófago de Barrett.

INCIDENCIA, PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN DEL ESÓFAGO DE BARRETT EN UNA POBLACIÓN DEFINIDA

J. Alcedo González*, F. Sopena Biarge*, A. Ferrández Arenas*, J.I. Arenas Ruiz Tapiador*, R. Sainz** y A. Lanas Arbeloa*

*Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario. Zaragoza,

**Digestivo H. Clínico Universitario. Zaragoza.

Introducción: La incidencia de adenocarcinoma de esófago ha aumentado notablemente en los países occidentales, lo que se ha asociado a un incremento paralelo en la incidencia de reflujo gastroesofágico. El esófago de Barrett (EB) es un factor de riesgo conocido para adenocarcinoma.

Objetivo: Identificar cambios en la incidencia, prevalencia y evolución del EB en una población definida de España.

Material y métodos: *Población:* Residentes del Área Sanitaria III dependiente del H. Clínico Universitario de Zaragoza (250.000 h), con diagnóstico de EB. Este área ha contado con una única Unidad de Endoscopia Digestiva durante los últimos 28 años. *Métodos:* Se revisaron los archivos de la Unidad de Endoscopia del Hospital Clínico Universitario desde 1 de enero de 1976 hasta 31 de diciembre de 2001. Se realizó seguimiento de los casos hasta el 31 de Enero de 2002.

Resultados: Se identificaron 465 casos. La incidencia cruda del diagnóstico de EB aumentó 19 veces, desde 1,5/100.000 personas y año en el trienio 1976-1978, hasta 28,5/100.000 en 1999-2001. En este período la misma tasa ajustada por edad y sexo se multiplicó por 15,7, mientras que las fibrogastoscopias sólo crecieron 1,9 veces. Más aún, durante los últimos 6 años del estudio el número de endoscopias digestivas altas no aumentó y sin embargo la incidencia de diagnósticos de EB lo hizo en 4 veces, desde 8/100.000 personas y año en 1997 hasta 32/100.000 en 2001. La prevalencia cruda de diagnósticos de EB se incrementó desde 12/100.000 personas y año en 1985 hasta 155/100.000 en 2001. La prevalencia de segmento corto de esófago de Barrett (< 3 cm) en 2001 fue de 99/100.000. Se diagnosticaron un total de 40 casos de displasia (37 de bajo grado y 3 de alto grado) y 23 de cáncer esofágico. En el seguimiento, el cual pudo ser realizado en el 72% de los pacientes sin carcinoma en el momento del diagnóstico, 11 pacientes desarrollaron displasia y 9 carcinoma (4 adenocarcinomas, 2 escamosos, 1 indiferenciado y 2 de estirpe desconocida), lo que supone 1 caso por cada 94 pacientes y año para displasia, y 1 caso por cada 120 pacientes y año para carcinoma.

Conclusiones: La incidencia y prevalencia en el diagnóstico de EB ha aumentado drásticamente en nuestra comunidad, lo que puede ser explicado sólo parcialmente por el aumento en el número de exploraciones endoscópicas. Tanto el adenocarcinoma como el carcinoma escamoso se desarrollan en pacientes con EB, pero esta complicación es menos frecuente que lo comunicado en estudios previos.

SÍNTOMAS DE RGE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC): ¿TIENEN RELACIÓN CON LA GRAVEDAD DE OBSTRUCCIÓN AL FLUJO AÉREO?

M. Andreu*, S. Delgado*, A. Seoane*, M. Rivera*, M.J. Santos**, X. Bessa*, F. Bory*, A. Ramírez-Sarmiento**, M. Orozco-Levi** y J. Gea**

*Digestivo Hospital del Mar. Barcelona, **Neumología Hospital del Mar. Barcelona.

Introducción: Existe la percepción clínica de que los pacientes portadores de EPOC presentan síntomas de RGE con mayor fre-

cuencia que la población general. Sin embargo, no se conoce con precisión la frecuencia real ni la causa de esta diferencia.

Objetivos: 1) Determinar la prevalencia de síntomas de enfermedad por RGE en pacientes con EPOC estable, y 2) estimar si la gravedad de la EPOC está relacionada con la frecuencia o gravedad de dichos síntomas (efecto dosis-respuesta).

Pacientes y métodos: Se seleccionaron dos cohortes de pacientes con EPOC en fase estable. Los pacientes fueron estratificados según la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (FEV1) en cohorte de EPOC leve-moderada ($n = 100$, FEV1 = 50-80 %ref) y cohorte de EPOC grave ($n = 100$, FEV1 < 50%ref). Los pacientes fueron entrevistados telefónicamente sobre síntomas de RGE mediante una encuesta normalizada (Mayo Clinic GER Questionnaire), además de otras preguntas sobre la ingesta de fármacos en general, incluyendo inhibidores de la secreción ácida. Se analizaron como variables independientes los datos demográficos y de funcionalismo respiratorio, antecedentes tóxicos, años de diagnóstico de la EPOC, e ingesta habitual de fármacos. Se excluyeron los casos con ingesta de alcohol > 40 gr/día-1, enfermedad esofágica grave, Zollinger-Ellison, lesión péptica aguda y esclerodermia. La comparación de variables continuas se realizó mediante el cálculo de t de Student y χ^2 para la comparación de variables binarias.

Resultados: El 36% de los pacientes tomaban fármacos inhibidores de la secreción ácida de forma continua o intermitente (en relación con la ingesta de otros fármacos), pero sin diferencias entre ambas cohortes. Sin embargo, 42 (59%) casos negaron haber presentado síntomas de RGE en alguna ocasión. Los fármacos más utilizados fueron los IBP (61%), inhibidores H2 (27%) y alcalinos (15%). Los pacientes con EPOC grave mostraron una mayor proporción de varones (94:6 vs. 81:19 en la EPOC leve-moderada, $p < 0,01$). La edad (69 ± 1 vs 67 ± 9 a, respectivamente) y el índice de masa corporal (27 ± 7 vs. 29 ± 9 kg/m²) fueron similares en las dos cohortes. La prevalencia de síntomas de RGE (al menos una vez a la semana) fue del 19% en los pacientes con EPOC leve-moderada y 34% en los pacientes con EPOC grave ($p < 0,01$). La pirosis fue el síntoma más prevalente en ambos grupos, y más en los enfermos con EPOC grave (18% y 33%; $p < 0,01$).

Conclusiones: En pacientes con EPOC en fase estable, la prevalencia de síntomas de RGE se asocia a la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (FEV1). Más aún, esta prevalencia estaría infraestimada por la sobreadministración de fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica. Es posible que los cambios en la mecánica del sistema respiratorio en pacientes con EPOC grave justifiquen estas diferencias.

IMPORTANCIA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EXTRAESOFÁGICAS EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

B. González Suárez, J. Monés, S. Galter, E. Pérez, L. Bustamante y J. Balanzó

Digestivo Hospital Sant Pau. Barcelona.

Introducción: Las manifestaciones clínicas secundarias a Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) son variadas. Las más frecuentes y estudiadas son las respiratorias, ORL y el dolor torácico no coronario.

Objetivo: Analizar las pH.metrías realizadas en nuestra unidad en pacientes remitidos con la sospecha de manifestaciones extraesofágicas de ERGE, tras la realización de sesiones de información sobre las indicaciones y posibilidades de esta exploración en las diferentes áreas médicas.

Material y métodos: Incluimos todos los pacientes a los que se realizó una pHmetría de 24 horas de dos canales entre octubre 2000 - septiembre 2002 por manifestaciones extraesofágicas asociadas o no a pirosis. Se consideraron valores patológicos un % tiempo exposición al ácido ($\text{pH} < 4$) > 3% en canal proximal y > 4% en canal distal.

Resultados: Se incluyeron 45 pacientes (18 hombres y 27 mujeres) con una edad media de $52,5 \pm 14,4$ años. Todos ellos presentaban clínica extraesofágica (20 tos crónica, 15 faringolaringitis, 3 disfonía, 6 dolor torácico atípico y 1 sialorrea). 33 pacientes (73%) tuvieron una pH.metría patológica (13 pacientes presentaron reflujo en

canal distal y 20 en ambos). 17/45 pacientes (37,7%) presentaban clínica de pirosis asociada (más de un episodio por semana). De los 17 pacientes con pirosis 12 tuvieron una pH.metría patológica en ambos canales y 21 de los 28 pacientes sin pirosis asociada (pNS). De los pacientes que presentaron dolor torácico 4/6 (66%) tuvieron una pHmetría patológica considerándose la ERGE como probable origen del dolor. De los 35 pacientes con tos crónica y laringofarinitis, 15 (43%) tuvieron una pH.metría patológica en canal proximal. **Conclusiones:** 1) La ausencia de pirosis no descarta la posibilidad de la existencia de ERGE como factor etiológico de la sintomatología 2) Tras información clínica en las diferentes áreas médicas sobre las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE, la solicitud de pH.metrías esofágicas es cada vez más precisa.

EFFECTIVIDAD, GRADO DE SATISFACCIÓN Y CALIDAD DE VIDA CON EL TRATAMIENTO A DEMANDA EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE) LEVE

L. Argüello, M. Ponce, G. Bastida y J. Ponce

Medicina Digestiva La Fe. Valencia Grupo de Estudio de Tratamiento a Demanda (GETAD).

El objetivo del tratamiento médico continuado de la ERGE es mantener la remisión clínica, normalizando la calidad de vida (CV) a satisfacción de los pacientes. El *tratamiento a demanda* permite ajustar al paciente, optimizando su eficiencia.

Objetivo: Evaluar el rendimiento clínico y el impacto sobre el paciente (satisfacción y CV) del tratamiento a demanda con IBP en la ERGE leve.

Material y métodos: Se incluyeron 55 pacientes sintomáticos con ERGE (pirosis > 2 veces/semana), 38 con esofagitis (19 grado A y 19 grado B de Los Ángeles) y 17 con endoscopia normal pero con pH-24 h. positiva, que se trataron (rabeprazol 20 mg/día) durante 8 y 4 semanas según tuvieran o no esofagitis (fase aguda). A los pacientes curados (remisión de síntomas y esofagitis cicatrizada) se les indicó *tratamiento a demanda* (rabeprazol 20 mg máximo los días que presentaban pirosis) y se controlaron a 1, 3 y 6 meses, contando el consumo de IBP. Los síntomas se cuantificaron con encuesta clínica estructurada, el grado de satisfacción mediante escala analógica (0-100) y la CV con el cuestionario SF-36. A los pacientes con esofagitis se les repitió la endoscopia a las 8 semanas y a los 6 meses.

Resultados: 34 (26%) eran hombres; edad: mediana 43, límites 20-70 años. A la inclusión la pirosis era leve en 20 pacientes (37%), moderada en 29 (53%) y severa en 6 (10%). Al final de la fase aguda habían curado 51 pacientes (84%). Los 4 no curados lo fueron por persistir la esofagitis, 2 de ellos con pirosis. Con el *tratamiento a demanda* estuvieron asintomáticos el 51%, 53% y 37% a 1, 3 y 6 meses. En el resto la pirosis era ocasional (< 2 veces por semana). La tasa de consumo de fármaco (comprimido/día) fue 0,36, 0,33 y 0,26 en el control a 1, a 3 y a 6 meses y 0,3 en el conjunto. El grado de satisfacción (mediana) al final de la fase aguda fue 98 y se mantuvo muy alto (90) y estable durante el tratamiento a demanda. A los 6 meses aceptaron endoscopia 26 de los 38 pacientes con esofagitis y se encontró recidiva en 3 que habían estado sintomáticos durante el tratamiento a demanda. El tratamiento tanto en la fase aguda como a demanda normalizó las puntuaciones de calidad de vida en todos los dominios, previamente disminuidos.

Conclusiones: El *tratamiento a demanda* tiene alto rendimiento clínico, resulta muy satisfactorio para los pacientes, normaliza su CV y limita el consumo de IBP a menos de un tercio de los días.

¿ABUSAMOS DE LOS ANTISECRETORES?: RESULTADOS DE UN ESTUDIO TRANSVERSAL HOSPITALARIO

R. Vicente, M. Villar, A. Lago, B. Sicilia, R. Uribarrena y F. Gomollón

Aparato Digestivo, HMS. Zaragoza.

Introducción: El tratamiento con fármacos antiseoretos (inhibidores de la bomba de protones: IBPs y antagonistas de los recepto-

res H2: AntiH2), es utilizado frecuentemente en pacientes hospitalizados con evidencia en la literatura médica de las indicaciones para su uso AJG2000;95:3118.

Objetivos: 1) Determinar la frecuencia de uso de terapia antisecretora en pacientes hospitalizados. 2) Analizar en qué casos dicha terapia está indicada.

Métodos: Estudio transversal durante 2 semanas analizando la prescripción de fármacos antisecretores (AntiH2 e IBPs) en los 200 pacientes hospitalizados en ese tiempo en plantas médicas y quirúrgicas del Hospital General Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se revisaron todas las historias clínicas para determinar el tipo de fármaco utilizado, su indicación y el uso previo al ingreso de estos fármacos. Porcentajes e IC al 95%.

Resultados: Se revisaron 200 pacientes con una edad media de 65,1 (rango: 16-98). El 59,5%: CI95% [52,7%-66,3%] recibían tratamiento antisecretor (79% IBPs y 21% AntiH2) y tan sólo un 10,9%: IC95%[53,2%-16,5%] recibían este tratamiento previamente al ingreso. En un 71.4%: IC 95% [63,3%-79,5%] la terapia no cumplía las indicaciones aprobadas previamente por consenso (Food and Drug Administration: FDA), siendo la causa más frecuente su utilización en profilaxis no indicada: tratamiento con corticoides (30,6%), y ausencia de justificación para su uso en la historia clínica (42,3%). Entre los pacientes con indicación correcta (28,6%) IC 95% [20,5%-36,7%], la más frecuente fue la profilaxis de úlcera por antiinflamatorios (53%)

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra, de acuerdo con publicaciones previas, la importante sobreutilización de estos fármacos en pacientes hospitalizados, siendo la profilaxis de úlcera péptica en pacientes de bajo riesgo la responsable del mayor número de indicaciones incorrectas.