

COMUNICACIONES ORALES

Sesión de comunicaciones I

1. EFECTIVIDAD DE LOS BETA-BLOQUEANTES NO SELECTIVOS EN LA PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL. RESULTADOS FINALES DE UN ESTUDIO CONTROLADO MULTICÉNTRICO DOBLE CIEGO

A. Escorsell^a, J. Bosch^a, R. Planas^b, J.C. García-Pagan^a, R. Morillas^b, R. Groszmann^c, G. García-Tsao^c, R. Makuch^d, A. Burroughs^e, D. Patch^e, N. Grace^f y D. Matloff^f

^aHepatología Hospital Clinic. Barcelona, ^bDigestivo Hospital German Trias i Pujol. Badalona, ^cHepatic Hemodynamic Lab Yale University. Yale, ^dYale University Yale. Yale, ^eLiver Unit Royal Free Hospital. Londres, ^fLiver Unit Boston. Boston.

Grupo Cooperativo Barcelona-Yale-Londres-Boston.

Objetivos: Este ensayo clínico aleatorio, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo se realizó en pacientes con cirrosis compensada para investigar si: 1) El tratamiento precoz con timolol, beta-bloqueante no selectivo, puede prevenir el desarrollo de varices o hemorragia por varices (HV). 2) Si la medición seriada del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) puede predecir el desarrollo de varices y ser una herramienta pronóstica en el tratamiento de estos pacientes.

Métodos: Pacientes con cirrosis comprobada por biopsia, sin varices ni ascitis, pero con hipertensión portal (GPVH > 6 mmHg) fueron evaluados para el estudio. La dosis de timolol se determinó antes de la aleatorización como la que reducía un 25% la frecuencia cardíaca (FC), o a < 55 lpm (dosis máxima 80 mg/día). Una vez determinada la dosis el paciente se aleatorizaba a timolol o placebo. Se efectuaron endoscopias y mediciones del GPVH anualmente. La presencia o ausencia de varices se valoró por dos observadores independientes. El objetivo primario fue aparición de varices/HV y el tiempo hasta la aparición de varices/HV. Se consideró fallo del tratamiento la aparición de varices/VH, trasplante o muerte. Objetivos secundarios: aparición de ascitis o encefalopatía.

Resultados: 780 pacientes fueron evaluados y 213 aleatorizados, 108 a timolol y 105 a placebo. El seguimiento mediano fue 4,2 años (rango 0-8,2 años). Los pacientes fueron estratificados por etiología (alcohólicos vs no alcohólicos) y por GPVH (< 10 vs > 10 mmHg). La etiología de la cirrosis fue VHC en 53%, alcohol en 20%, alcohol más VHC en 15% y otras en 12%. El 88% fueron Child A y 12% Child B. No hubieron diferencias basales entre ambos grupos en parámetros demográficos, etiología, bioquímica y GPVH. El grupo tratado con timolol mostró una reducción significativa de la FC en relación al placebo en todos los tiempos de estudio ($P < 0,01$). No existieron diferencias entre los dos grupos en relación al desarrollo o al tiempo de aparición de varices/HV o fallo terapéutico. 84 pacientes alcanzaron objetivo primario (varices 78, HV 6; distribuidos en forma similar en los dos grupos), 25 fallecieron (15 placebo, 10 timolol), y 9 se trasplantaron (7 timolol, 2 placebo). Apareció ascitis y/o encefalopatía en 56 (32 timolol, 24 placebo). Hubo un número mayor de efectos adversos severos en el grupo timolol (20 vs 6; $P < 0,005$). El GPVH basal (o al año) > 10 mmHg fue fuertemente predictivo de la aparición de objetivos primarios, secundarios y de fallo terapéutico ($P < 0,01$).

Conclusiones: 1) En los pacientes cirróticos compensados y sin varices el tratamiento con beta-bloqueantes no selectivos no es útil para prevenir el desarrollo de varices/HV y se asocia a una mayor pro-

porción de efectos adversos. 2) Un GPVH > 10 mmHg es un potente indicador pronóstico del desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal.

2. LA INFUSIÓN DE HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPIA (CRH) INDUCE UNA RESPUESTA LUMINAL PROINFLAMATORIA EN EL YEYUNO DE PACIENTES CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

C. Alonso, M. Guilarte, M. Vicario, M. Antolín, E. Saperas, J. Santos y J.R. Malagelada

Aparato Digestivo Hospital Valle de Hebron. Barcelona.

Introducción: El estrés vital está asociado al desarrollo del síndrome del intestino irritable (SII). Previamente hemos descrito que el estrés social crónico provoca inflamación mucosa, disfunción de la barrera epitelial e hipersensibilidad en el colon de la rata, alteraciones características del síndrome del intestino irritable.

Objetivos: Investigar el efecto de la CRH, mediador principal de la respuesta al estrés, sobre la función epitelial y sensitiva en pacientes con SII.

Métodos: En 7 pacientes con SII y 7 voluntarios sanos (V) se evaluaron los niveles basales de estrés y depresión, mediante cuestionarios validados, y se realizó una perfusión yeyunal segmentaria (20 cm). Los efluentes se recogieron a intervalos de 15 minutos durante el periodo basal (30 min), tras la administración (simple ciego) e. v de placebo (30 min) y después de un bolus e. v. de 100 mcg de CRH (60 min). Se midieron los cambios en la percepción abdominal, el flujo neto de agua, la liberación luminal de proteínas y albúmina, indicadores de la permeabilidad epitelial intestinal y la liberación de quimiocinas proinflamatorias (MIP-1a, MIP-1 b, Rantes, Eotaxina) en la luz intestinal.

Resultados: Los niveles basales de estrés (SII: 171 ± 44 ; V: 112 ± 59 ; $p < 0,05$) y depresión (SII: $13,3 \pm 8,1$; V: $2,4 \pm 3,3$; $p < 0,05$) fueron superiores en el SII. La percepción abdominal basal fue superior en los pacientes (SII: $1,6 \pm 1,5$; V: $0,1 \pm 0,4$; $p < 0,05$) y la CRH incrementó la percepción en ambos grupos (D vs placebo: SII: $1,3 \pm 2,3$; VS: $0,6 \pm 1,3$; ns). El flujo neto basal de agua fue similar en los dos grupos (SII: $5,8 \pm 3,5$ ml/min/cm; V: $2,9 \pm 2,6$; ns) pero la respuesta secretora a la CRH fue mayor en los pacientes con SII (D vs placebo: SII: $6,9 \pm 4,6$ ml/min/cm; V: $1,6 \pm 3,2$; $p < 0,05$). La liberación basal de proteínas (SII: $16,3 \pm 4,1$ mg/15 min; V: $6,6 \pm 5,5$ mg/15 min; $p < 0,05$) y albúmina (SII: $3,8 \pm 3,3$ mg/15 min; V: $0,8 \pm 1,0$ mg/15 min; $p < 0,05$) fue superior en el SII. La administración de CRH incrementó la liberación de proteínas (D vs placebo: SII: $8,9 \pm 9,5$ mg/30 min; V: $3,6 \pm 4,9$ mg/30 min; ns) y albúmina (D vs placebo: SII: $1,7 \pm 3,8$ mg/30 min; V: $1,6 \pm 3,1$ mg/30 min; ns) en los dos grupos por igual. La CRH incrementó la liberación luminal de quimiocinas proinflamatorias (MIP-1a: SII: $795,8 \pm 393,7$ pg/15 min; V: $187,3 \pm 270,9$; $p < 0,05$; MIP-1b: SII: $92,2 \pm 35,1$ pg/15 min; V: $44,4 \pm 30,6$; $p < 0,05$; RANTES: SII: $513,3 \pm 372$ pg/15 min; V: 288 ± 217 ; ns; EOTAXIN: SII: $264,8 \pm 153,4$ pg/15 min; V: $165 \pm 78,3$; ns). La administración de placebo no modificó de manera significativa ninguno de los parámetros estudiados.

Conclusiones: La CRH exógena induce, en el yeyuno humano, una respuesta luminal secretora de agua y quimiocinas proinflamatorias, un incremento de la permeabilidad epitelial y un aumento de la percepción abdominal. La respuesta secretora fue superior en pacientes afectos de SII. El estrés, mediante la liberación de CRH, puede ser un factor relevante en la reactivación del SII.

3. EFECTO ANTI-INFLAMATORIO DE UN PROBIÓTICO EN LA COLITIS EXPERIMENTAL POR TNBS EN RATA CON MICRO-COLONIZACIÓN CONTROLADA

M. Llopis*, M. Antolín*, F. Guarner*, A. Salas**

y J.R. Malagelada*

*Aparato Digestivo Hospital Vall d'Hebron. Barcelona,

**Servei d'Anatomía Patológica Hospital Mútua Terrassa. Terrassa.

Introducción: Las lesiones inflamatorias inducidas por el hapteno TNBS presentan características histo-patológicas similares a las de la enfermedad de Crohn (distribución parcheada, inflamación transmural). Diversas cepas del género *Lactobacillus* han demostrado actividad anti-inflamatoria *in vitro*, pero su aplicación *in vivo* ha resultado ineficaz tanto en el modelo del TNBS (Kennedy et al, Scand J Gastro 2000; 35: 1226), como en la enfermedad de Crohn (Prantera et al, Gut 2002; 51: 405).

Objetivo: Estudiar el potencial anti-inflamatorio de *Lactobacillus casei* en la colitis por TNBS en un modelo de micro-colonización controlada (segmento colónico excluido).

Material y métodos: En ratas SD intervenidas quirúrgicamente para excluir un segmento de colon del tránsito intestinal (García-Lafuente et al, Am J Physiol 1997; 272: G10), se procedió a la descontaminación de la mucosa del segmento mediante lavado con antibióticos (50 mg/ml imipenem y 50 mg/ml vancomicina) y recolonización subsiguiente con flora standard (*Streptococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides disastonis*, aisladas previamente de colon de rata). Se establecieron dos grupos (n = 15): el grupo control contenía la flora standard, y el grupo probiótico contenía la flora standard y además *Lactobacillus casei*. Todas las bacterias se inocularon a la concentración de 10⁹ UFC/ml. A los 5 días de colonización del segmento se indujo colitis mediante 4,5 mg/ml de ácido 2, 4, 6 -trinitrobenzenosulfónico (TNBS) en 10% de etanol. Al cabo de 24 horas se realizó un lavado del segmento para comprobar por análisis microbiológico la presencia de la flora inoculada. Se sacrificaron las ratas y se determinó la inflamación del segmento colónico midiendo la actividad mieloperoxidasa tisular. La extensión de la lesión (relación de zona lesionada/total) y su profundidad se determinaron mediante técnicas histológicas y se calculó la lesión total (profundidad x extensión). Para los estudios de translocación bacteriana se recogieron en condiciones estériles muestras de ganglios mesentéricos, hígado y bazo y se sometieron a análisis microbiológico.

Resultados: En todas las ratas se recuperó la flora inoculada en una concentración media de 10⁴ UFC/ml. La actividad mieloperoxidasa tisular fue menor en el grupo probiótico que en el grupo control (22,7 ± 3,3 vs 34,6 ± 4,9 U/g, p < 0,05). La extensión de la lesión fue menor en el grupo probiótico (0,5 ± 0,06 vs 0,8 ± 0,04, p < 0,05), así como también la lesión total (1,5 ± 0,3 vs 2,4 ± 0,3, p < 0,03). La translocación bacteriana a ganglios mesentéricos fue menor en el grupo probiótico que en el grupo control (2,5 x 10³ ± 1,1 x 10³ vs 8,9 x 10⁴ ± 4,8 x 10⁴ UFC/ml, p < 0,01), así como también a hígado (1,6 x 10³ ± 1,2 x 10³ vs 1,1 x 10⁴ ± 4,2 x 10³ UFC/ml, p < 0,05) y bazo (3,8 x 10⁴ ± 3,7 x 10⁴ vs 6,8 x 10⁴ ± 5,8 x 10⁴ UFC/ml, p < 0,05).

Conclusión: El probiótico estudiado es eficaz como protector de la mucosa (reduce la inflamación y la translocación) en un modelo de colonización controlada.

4. LA ADMINISTRACIÓN DE PENTOXIFILINA PREVIENE EL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL (SBI), LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA (TB) Y LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA (PBE) EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE CIRROSIS

F. Corradi*, J. Fernández*, M. Navasa*, J. Vila** y J. Rodes*

*Imd Hospital Clinic. Barcelona. **Servicio de Microbiología Hospital Clinic. Barcelona.

La TB constituye uno los mecanismos patogénicos fundamentales de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. Su desarrollo se asocia con una producción local aumentada de TNF-alfa en los

ganglios linfáticos mesentéricos. Esta citocina tiene efectos proapoptóticos y proinflamatorios que a su vez podrían acentuar el proceso de TB.

Objetivo: Investigar si la administración oral de pentoxifilina (un inhibidor de la producción de TNF-alfa) reduce el SBI, la TB y los episodios de PBE en ratas cirróticas con ascitis.

Métodos: 29 ratas con cirrosis inducida por CCl₄ fueron aleatorizadas a recibir pentoxifilina oral a dosis de 16 mg/Kg/d durante 15 días (grupo I, n = 14) o suero salino (group II, n = 15). Cuatro ratas, 1 del grupo I y 3 del grupo II murieron antes de finalizar el estudio, p = ns. Tras el sacrificio de los animales se analizó la flora cecal y se determinó la prevalencia de TB y de PBE.

Resultados: La administración de pentoxifilina, en comparación con el suero salino, redujo significativamente el número total de colonias aerobias (8,6 + -0,6 vs 9,1 + -0,6 log ufc, p = 0,002) y de enterobacterias en ciego (5,6 + -0,8 vs 7,0 + -0,9 log ufc, p = 0,0001). La pentoxifilina también disminuyó la tasa de TB a ganglios linfáticos mesentéricos causada por enterobacterias (23% vs 83%, p = 0,009) o por cualquier organismo (54% vs 100%, p = 0,02). Los efectos sobre el SBI y la TB se siguieron de una reducción marcada en la incidencia de episodios de PBE causados por enterobacterias (0% vs 33%, p = 0,09) o por cualquier microorganismo (0% vs 50%, p = 0,01).

Conclusiones: La administración de pentoxifilina previene el SBI, la TB y los episodios de PBE en ratas cirróticas con ascitis. La utilidad de la pentoxifilina en la prevención de la TB y de la PBE en pacientes cirróticos deberá ser evaluada en estudios clínicos prospectivos.

5. SACIEDAD Y PERCEPCIÓN DE SENSACIONES

POSTPRANDIALES EN 134 SUJETOS SANOS Y OBESOS: EL PAPEL DE LOS VOLÚMENES GÁSTRICOS

S. Delgado Aros, F. Cremonini, E.J. Castillo, H. Chial, D. Burton y M. Camilleri

Clinical Enteric Neuroscience Translational & Epidemiological Research (Center) Program. Mayo Clinic. Rochester (Mn) Usa.

Objetivos: Evaluar la relación entre índice de masa corporal (IMC) y volúmenes gástricos y saciedad (calorías ingeridas hasta alcanzar la saciedad máxima) y síntomas postprandiales.

Métodos: Sujetos sanos obesos y no obesos bebieron un nutriente líquido (1 Kcal/1mL) a velocidad constante hasta alcanzar la saciedad máxima. Los síntomas postprandiales fueron evaluados 30 minutos tras la ingesta (escalas analógicas visuales 100 mm). Los volúmenes gástricos en ayunas y tras la ingesta de 300mL de un nutriente líquido se midieron con la técnica de ^{99m}Tc-SPECT. El análisis se realizó usando regresión múltiple.

Resultados: Se estudiaron 134 sujetos (81 mujeres y 53 varones), la mediana de edad fue 26 años (IQR: 19-35). Basándonos en el IMC (Kg/m²), 6% de los sujetos presentaban bajo peso (< 18,5), 49% presentaban peso normal (18,5 – 24,9), 27% sobrepeso (25 - 29,9) y 18% eran obesos (> 30). El aumento del IMC se asoció con un aumento significativo de las calorías ingeridas hasta alcanzar la saciedad máxima (p = 0,003 - ajustado por sexo). Comparados con los sujetos de peso normal, los sujetos con un IMC ≥ 25 ingerieron, de media, 225 ± 57 Kcal más hasta alcanzar la saciedad máxima (p = 0,0001) y los individuos de bajo peso 92 ± 92 Kcal menos (p = 0,04). La percepción de plenitud postprandial disminuyó con el aumento del IMC (p = 0,001- ajustado por sexo y volumen ingerido). En cambio, la percepción postprandial de náusea, distensión y dolor fue superior con el aumento del IMC (p = 0,02, ajustado por sexo y volumen ingerido). El aumento del volumen gástrico en ayunas se asoció con un incremento de las calorías ingeridas hasta alcanzar la saciedad máxima (p = 0,001, ajustado por IMC y sexo); un aumento del volumen gástrico en ayunas de 50 mL se asoció con una ingesta de 114 ± 32 Kcal más hasta alcanzar la saciedad máxima. El volumen gástrico postprandial no se asoció significativamente con la ingesta calórica para alcanzar la saciedad máxima.

Conclusiones: El aumento del IMC se asocia con una percepción de saciedad o plenitud durante y 30 minutos tras la comida dismi-

nuida pero con un aumento de la percepción de síntomas postprandiales. Volúmenes gástricos mayores en ayunas se asocian con una mayor ingesta calórica hasta alcanzar la saciedad máxima.

6. EL ANTÍGENO DEL CORE DEL VHC (AG-VHC) SE CORRELACIONA CON EL ARN-VHC Y PREDICE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PEGINTERFERÓN (PEGINF) Y RIBAVIRINA (RB)

V. González^a, R. Planas^b, E. Padilla^a, C. Pérez^c, D. Giménez^c, L. Matas^a, R.M. Morillas^b, R. Bartolí^b, R. Solà^c, M. Diago^d y V. Auxina^a

^aMicrobiología Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona,

^bAparato Digestivo Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona,

^cAparato Digestivo Hospital del Mar. Barcelona,

^dAparato Digestivo Hospital General. Valencia.

Evaluar la respuesta virológica precoz (RVP) en la semana 12 (ARN-VHC negativo o caída > 2 log), puede predecir la respuesta virológica sostenida (RVS) en la hepatitis crónica C (HCC) tratada con PEGIFN y RB. El Ag-VHC puede ser una alternativa para ello.

Objetivos: Evaluar la correlación entre el Ag-VHC y el ARN-VHC en pacientes con HCC y ver si la cuantificación del Ag-VHC basal, al 1º y 3º mes puede predecir la RVS.

Métodos: Determinamos el Ag-VHC y el ARN-VHC en 62 casos con HCC, genotipo 1: 46 (74,2%) y genotipo no1: 16 (25,8%).

Resultados: Obtuvieron RVS 34 casos (54,8%), 43,5% genotipo 1 y 87,6% genotipo no1. La RVS se asoció con el ARN-VHC ($p = 0,04$) y Ag-VHC ($p = 0,01$) basales y genotipo ($p = 0,002$) de forma significativa. Existió elevada correlación entre Ag-VHC y ARN-VHC, 115/134 casos positivos para ambos test ($r = 0,91$; $p < 0,001$), y basalmente, al mes y 3º mes ($r = 0,89$, 0,83 y 0,76 respectivamente). Se estimó que 1 pg/ml del Ag-VHC equivale a 10.000 UI/ml del ARN-VHC. El Ag-VHC no detectó replicación viral en el 73,6% de las muestras con ARN-VHC < 23.000 UI/ml. La RVS se predijo basalmente en el 68% de los casos con niveles de Ag-VHC > 80 pg/ml. Al mes de tratamiento el valor predictivo positivo (VPP) fue del 66% para niveles de Ag-VHC ≤ 2,5 pg/ml y del 68,4% para ARN-VHC negativo o caída > 2 log, siendo al 3º mes del 56 y 56,4%, respectivamente. El valor predictivo negativo (VPN) del Ag-VHC al 1º y 3º mes de tratamiento fue del 76,5 y 100% y el del ARN-VHC fue del 69,6 y 80%, respectivamente (n. s.).

Conclusiones: El Ag-VHC es una alternativa rápida, reproducible y fácil, con una predicción de la RVS al 3º mes similar a la del ARN-VHC.

7. DETECCIÓN DE MICROMETÁSTASIS GANGLIONAR MEDIANTE DETERMINACIÓN DE PATRONES DE METILACIÓN ABERRANTE EN LOS PROMOTORES DE LOS GENES P16, P14 Y MGMT EN MUESTRAS OBTENIDAS MEDIANTE PUNCIÓN ASPIRATIVA GUIADA POR ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA EN PACIENTES CON CÁNCER DIGESTIVO Y PULMONAR

M. Pellisé^a, A. Castells^a, A. Ginès^a, G. Fernández-Esparrach^a, S. Castellví-Bel^b, M. Solé^c, R. Agrelo^d, J. Llach^a, M. Esteller^d, J.M. Bordas^a y J.M. Pique^a

^aGastroenterología Hospital Clínic. Barcelona, ^bGastroenterología Fundació Clínic. Barcelona, ^cAnatomía Patológica Hospital Clínic. Barcelona, ^dLaboratorio de Epigenética Crio. Madrid.

Introducción: Se ha demostrado que las células neoplásicas presentan hipermetilación del promotor de determinados genes que participan en la oncogénesis. Por ello, la determinación de estos patrones de metilación aberrante puede ser útil para la detección de células neoplásicas a nivel de las adenopatías peritumorales.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la punción aspirativa guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF) para la detección de micrometástasis mediante determinación de patrones de metilación aberrante en los promotores de los genes *p16*, *p14* y *MGMT* en pacientes con cáncer de esófago, estómago, recto y pulmón.

Pacientes y métodos: De Septiembre 2001 a Julio 2002, se realizó una USE-PAAF en 27 pacientes (22 hombres; edad media 66 años) para el estudio de extensión locorregional de una neoplasia de esófago ($n = 10$), estómago ($n = 2$), recto ($n = 4$) y pulmón ($n = 11$). La USE-PAAF se efectuó con un ecoendoscopio sectorial. El material obtenido se procesó y examinó *in situ* por un citopatólogo. El líquido obtenido del lavado de la aguja se utilizó para la extracción de ADN y determinación del patrón de metilación de los genes *p14*, *p16* y *MGMT* mediante técnica de PCR específica para metilación. Los resultados de la citología y del estudio molecular se compararon con el diagnóstico definitivo.

Resultados: Se estudiaron un total de 42 adenopatías correspondientes a pacientes cuyo tumor primario estaba localizado en el esófago ($n = 11$), estómago ($n = 3$), recto ($n = 7$) o pulmón ($n = 21$). El diagnóstico definitivo fue de malignidad en 21 (50%) adenopatías. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y precisión global de la citología convencional fue 76%, 100%, 100%, 81% y 88%, respectivamente, mientras que para el análisis de metilación fue 81%, 67%, 71%, 78% y 74%, respectivamente. La combinación de ambas técnicas aumentó la sensibilidad (90%) a expensas de disminuir la especificidad (67%). La determinación de hipermetilación en el promotor del gen *MGMT* fue la que tuvo un mayor rendimiento para la detección de micrometástasis.

Conclusión: Estos resultados demuestran que es posible detectar la presencia de micrometástasis ganglionares mediante determinación de patrones de metilación aberrante en material obtenido por USE-PAAF, y sugieren que la combinación de este análisis con la citología convencional puede ser una aproximación útil en el diagnóstico de extensión de los pacientes con neoplasias digestivas y pulmonares.

8. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS PACIENTES CON CÁNCER COLORECTAL CON BAJO GRADO DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

R.M. Xicola en representación del Grup d'Oncologia Digestiva. AEG
Aparell Digestiu HUGTP. Badalona.

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) se desarrolla a partir de una serie de alteraciones genéticas que se agrupan en dos grandes grupos. El mayoritario es el llamado vía supresora que se caracteriza por pérdida de heterozigocidad (LOH) y mutaciones en diversos oncogenes y genes oncosupresores. La vía mutadora, que supone un porcentaje de aproximadamente el 15% de los CCR esporádicos, es resultado de mutaciones o cambios epigenéticos de genes reparadores de ADN y se expresan en el fenómeno de inestabilidad de microsatélites (MSI). Los tumores con MSI se clasifican de acuerdo con su grado de inestabilidad en MSI-H (alta) y MSI-L (baja). Mientras que los tumores MSI-H presentan unas características diferentes de los tumores estables (MSS), que suponen la mayoría de los de la vía de LOH, no está nada claro el significado biológico de los MSI-L. Algunos estudios sugieren que estos tumores supondrían una vía intermedia que compartiría características de las dos vías.

Objetivo: Establecer si el subgrupo de pacientes que presentan un grado de inestabilidad bajo (MSI-L) constituyen unos cánceres con unas características diferenciadas del MSI-H y de los MSS.

Métodos: Se incluyeron 86 pacientes con CCR *de novo* de diferentes centros que participaban en el estudio EPICOLON de cáncer colorrectal familiar en España. Se recogieron datos clínico-patológicos, historia familiar, tejido tumoral y tejido adyacente no tumoral para el análisis immunohistoquímico y molecular. Se estudió la expresión de los enzimas reparadores del ADN MLH1 y MSH2 y los 5 microsatélites recomendados para la conferencia de Bethesda mediante amplificación por PCR y análisis por GenScan.

Resultados: Del total de pacientes incluidos, el 85% eran MSS, un 9% eran MSI-L y un 6% MSI-H. La edad media de diagnóstico del CCR era de 71,4 años en los MSS, 67,5 en los MSI-L y 58,4 en los MSI-H. Solo uno de los MSI-H cumplía criterios de síndrome no poliposo (HNPCC). 2/5 MSI-H presentaban pérdida de expresión de

MLH1, mientras ninguno de los MSI-L presentaron pérdida de expresión de MLH1 o MSH2. De los MSS, un 24% tenían LOH en algún microsatélite de los estudiados. De los MSI-H solo 1 presentaba LOH mientras que 3/8 de los MSI-L presentaban LOH.

Conclusiones: En esta serie limitada de pacientes con CCR hemos podido observar algunas características del grupo MSI-L que sugieren un comportamiento diferenciado de los MSS y MSI-H. Así, la edad de diagnóstico es superior en los MSI-H pero inferior a los MSS. Ninguno del MSI-L presenta alteraciones de expresión de los genes reparadores MLH1 o MSH2 y un número significativo presenta a la vez LOH e inestabilidad de microsatélites. Estos datos darían soporte a la presencia de una tercera vía que podría compartir alteraciones genéticas de las dos y que presentaría un fenotipo diferente.

Sesión de comunicaciones II

9. INMUNOHISTOQUÍMICA DE PROTEÍNAS REPARADORAS DEL ADN COMO MÉTODO DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPOSIS (CCHNP). RESULTADOS DE UN ANÁLISIS PRELIMINAR

V. Piñol en representación de “Oncología Digestiva AEG”
Gastroenterología HCP. Barcelona.

Introducción: El CCHNP es la forma de cáncer colorrectal (CCR) hereditario más frecuente y es debida a la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN, fundamentalmente *MSH2* y *MLH1*. La identificación de estas mutaciones es difícil e inviable en la totalidad de pacientes con CCR, por lo que es conveniente efectuar una preselección de aquellos pacientes con una mayor probabilidad de presentarlas. En la actualidad, el cribado del CCHNP se efectúa exclusivamente mediante criterios clínicos basados en la historia familiar de CCR (criterios de Bethesda). No obstante, dado que el CCHNP se asocia a inestabilidad de microsatélites (IMS) y pérdida de expresión de *MSH2* y *MLH1*, se ha sugerido que la detección de estas alteraciones moleculares podría ser útil para el cribado del CCHNP.

Objetivo: Evaluar la eficacia del análisis de IMS y de la inmunohistoquímica (IHQ) para *MSH2*/*MLH1* como método de cribado del CCHNP.

Método: Durante el periodo de un año, se registraron en 18 centros españoles todos los pacientes con el diagnóstico de novo de CCR. Se registraron las características individuales y familiares, y se obtuvieron muestras del tumor y tejido no tumoral. En todos ellos, se efectuó análisis de IMS e IHQ para *MSH2*/*MLH1*. Los resultados obtenidos se compararon con el diagnóstico molecular de CCHNP basado en la detección de mutaciones germinales en los genes *MSH2* o *MLH1*.

Resultados: Se ha efectuado un análisis preliminar en 651 pacientes afectos de CCR, de los cuales 13 (2,0%) cumplían criterios clínicos de CCHNP. En 43 (6,6%) pacientes se detectó IMS, mientras que 39 (6,0%) pacientes presentaron pérdida de expresión de *MSH2* o *MLH1*. El análisis mutacional confirmó el diagnóstico de CCHNP en 6 (0,9%) pacientes. En relación con el diagnóstico molecular de CCHNP, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la IMS fueron 83,3%, 94,1%, 11,6% y 99,8%, mientras que los correspondientes valores para la IHQ fueron 66,7%, 94,6%, 10,3% y 99,7%. El análisis de concordancia entre ambos métodos de cribado fue muy elevada ($Kappa = 0,82$). Por último, los índices de rendimiento diagnóstico en relación con los criterios clínicos de Bethesda fueron 66,7%, 82,3%, 3,4% y 99,6%, respectivamente.

Conclusión: El análisis de IMS y la inmunohistoquímica para *MSH2*/*MLH1* poseen una eficacia similar para el cribado del CCHNP, siendo su rendimiento superior al de los criterios clínicos empleados en la actualidad.

10. ESTUDIO PILOTO SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE PROLONGAR EL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN PEGILADO (PEG-IFN) ALFA 2 A Y RIBAVIRINA (RBV) EN PACIENTES COINFECTADOS POR VHC Y VIH SIN RESPUESTA VIROLÓGICA PRECOZ (RVP). RESULTADOS PRELIMINARES

C. Tural^a, R. Planas^b, J. González^c, L. Force^d, M. Cervantes^e, J. Vilard^f, D. Fuster^g, M. Roget^g, I. García^h, E. Pedrolⁱ, P. Barrufet^d, A. Ballesteros^a, M. Hombrados^a, G. Sirera^a, M. Rubio^j y B. Clotet^a

^aUnidad VIH Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, ^bAp. Digestivo Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, ^cMedicina Interna La Paz. Madrid, ^dMedicina Hospital Mataró. Mataró, ^eMedicina Parc Taulí. Sabadell, ^fMedicina Hospital de Vic. Vic, ^gMedicina Hospital de Terrassa. Terrassa, ^hMedicina Hospital Creu Roja. Hospitalet, ⁱMedicina Hospital Granollers. Granollers, ^jDigestivo Hospital Josep Trueta. Girona, ^kMedicina Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Estudios preliminares recientes indican que la eficacia del tratamiento con PEG-IFN y RBV es menor en los pacientes coinfecados por VHC y VHC. Este estudio piloto en curso se realiza en pacientes coinfecados VHC/VIH que no han conseguido una RVP a las 12 semanas de tratamiento (ARN-VHC sérico > 50 UI/mL o caida < 2 log). Los modelos basados en la dinámica viral sugieren que un periodo de tratamiento más largo podría aumentar la respuesta virológica sostenida en estos pacientes difíciles de curar.

Objetivos: 1) Evaluar la RVP en pacientes VHC/VIH tratados con PEG-IFN alfa 2 a (180 ug/semana) y RBV (800 mg/día). 2) Determinar los factores asociados con la RVP.

Métodos: En 100 pacientes coinfecados VHC/VIH, con ALT elevadas, ARN-VHC detectable, CD4 > 300 células/mm³ y biopsia compatible con hepatitis crónica (HC) se evaluó la RVP a las 12 semanas de tratamiento. Los pacientes con RVP siguieron el mismo tratamiento durante 12 ó 36 semanas más, según el genotipo VHC. Los pacientes sin RVP fueron distribuidos al azar para completar el tratamiento estándar o bien recibir tratamiento durante 24 semanas más.

Resultados: La edad media de los pacientes fue 38 años (74% varones), el 80% recibían TARGA y la HC fue causada por genotipo 1 en el 46% de los casos, 2 y 3 en el 38% y 4 en el 15%. Hubo de reducirse la dosis del PEG-IFN o RBV en el 28,3% de los casos y se retiró prematuramente el tratamiento en el 11,1% de los casos. Se consiguió la RVP en el 60% de los pacientes (43,2% en genotipo 1, 86,1% en 2 y 3 y 28,6% en 4) según la intención de tratar y en el 67,4% según tratamiento recibido. En el análisis multivariable, la infección por el genotipo 2 o 3 fue el único factor independiente predictivo de RVP (OR: 9,55; IC95%: 2,2-40,8; p = 0,002).

Conclusiones: Aunque el tratamiento con PEG-IFN alfa 2 a y RBV parece ser bien tolerado en los pacientes coinfecados VHC/VIH, estos resultados preliminares confirman que la eficacia del tratamiento parece ser más baja que en los pacientes no coinfecados por VIH, por lo que se requieren nuevas estrategias (aumento de la dosis o de la duración del tratamiento) para tratar a los pacientes con coinfección VHC/VIH.

11. EL TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO (LDLT) ES UN FACTOR PREDICTIVO DE RECURRENCIA GRAVE EN LA INFECCIÓN POR EL VHC TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. García Retortillo*, X. Forns Bernhardt*, J.M. Llovet Bayer*, M. Navasa Anadón*, A. Massagué Vall-Llovera*, A. Feliu Ribera*, M. Bruguera Cortada*, J. Fuster Obregón**, J.C. García-Valdecasas Salgado** y A. Rimola Castellà*

*Unidad de Hepatología Hospital Clínic. Barcelona,

**Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante Hospital Clínic. Barcelona.
Dr. Xavier Forns Bernhardt en representación de “Hepatitis víricas y trasplante hepático.”

Introducción: El pronóstico de la infección por el VHC tras el trasplante hepático de donante vivo (LDLT) es controvertido.

Objetivo: Identificar factores predictivos de recurrencia grave (RG) de la infección por el VHC tras el trasplante hepático.