

VII Congreso de la Asociación Española de Gastroenterología

Madrid, 25-27 de marzo de 2004

COMUNICACIONES ORALES

Esófago-Estómago-Duodeno y Trastornos funcionales

DETERMINACIÓN DEL TRÁNSITO SEGMENTARIO DE GAS EN PACIENTES CON DISTENSIÓN ABDOMINAL

B. Salvioli, J. Serra, F. Azpiroz y J. Malagelada

Digestivo Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Hemos demostrado previamente que la infusión de gas en el yeyuno pone de manifiesto una alteración en el tránsito y la tolerancia del gas intestinal en pacientes con distensión abdominal (síndrome del intestino irritable y distensión abdominal funcional), con desarrollo de retención de gas, y reproducción de sus síntomas digestivos habituales. Sin embargo, se desconoce el papel de los diferentes segmentos intestinales como causa de esta alteración. El objetivo de este estudio fue determinar el área intestinal responsable de la retención de gas y de los síntomas en pacientes con distensión abdominal.

Métodos: En 12 pacientes con síndrome de intestino irritable y distensión abdominal y en 10 sujetos sanos se midió el tránsito intestinal de gas marcado con xenón radiactivo mediante gammagrafía. Se infundió una mezcla de gases (N₂, CO₂, O₂ en proporciones venosas) en el yeyuno a 24 ml/min durante 2 h, midiendo simultáneamente el volumen de gas evacuado a través de una cánula intrarrectal. Tras 1 h, se añadió un bolo de 74 mBq de ¹³³Xe a la mezcla gaseosa, y se obtuvieron imágenes abdominales mediante una gammacámara a intervalos de 60 s durante la hora subsecuente. El tránsito segmentario de gas se midió mediante un programa de región de interés. Al final del estudio se midió la retención de gas, calculada como el volumen infundido menos el evacuado, y la percepción de síntomas mediante una escala graduada de 0 a 6.

Resultados: Los pacientes presentaron un tránsito total de gas enlentecido (T_{50} 42 ± 4 min vs 31 ± 3 min en sanos; $p < 0,05$) y esto se asoció a retención de gas (589 ± 194 ml al final del estudio vs 72 ± 18 ml en sanos; $p < 0,05$) y síntomas abdominales (grado de percepción 3,5 ± 0,6 vs 1,3 ± 0,3 en sanos; $p < 0,05$). El análisis del tránsito segmentario del gas mostró que la alteración del aclaramiento de gas se debió a un tránsito lento a través del intestino delgado (T_{50} 21 ± 3 min vs 11 ± 3 min en sanos; $p < 0,05$), mientras que el tránsito colónico fue normal (T_{50} 20 ± 2 min y 19 ± 2 min en sanos; N. S.). No se detectó tránsito retrogrado de gas en ningún estudio.

Conclusión: La incompetencia del intestino delgado para impulsar gases causa retención de gas intestinal y síntomas abdominales en pacientes con distensión abdominal asociada a trastornos funcionales digestivos.

EFECTO DE LA INHIBICIÓN SELECTIVA DE COX-2 EN UN MODELO DE ESÓFAGO DE BARRETT Y ADENOCARCINOMA EN RATA

E. Piazuelo^a, C. Cebrán^b, A. Escartín^c, J. Ortego^b, P. Jiménez^a, F. Esteva^d, M. Strunk^a, A. García^a y A. Lanas^a

^a*Digestivo Hospital Clínico Universitario. Zaragoza,*

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

^c*Unidad Mixta de Investigación Hospital Clínico Universitario. Zaragoza,*

^d*Bioquímica Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.*

Estudios recientes sugieren que la ciclooxygenasa-2 está implicada en el proceso de adenocarcinogénesis del esófago y que los inhibidores de la COX-2 podrían ser efectivos en la quimioprevención del adenocarcinoma esofágico.

Objetivo: Determinar si la administración de un inhibidor selectivo de COX-2 previene la progresión de esofagitis a esófago de Barrett y adenocarcinoma.

Métodos: Modelo experimental de esófago de Barrett y adenocarcinoma en rata Wistar mediante esofagoyeyunostomía con preservación gástrica. Tras la esofagoyeyunostomía, las ratas se aleatorizan en 2 grupos: 1) tratamiento con inhibidor selectivo de COX-2 (MF-Trycyclic 10 mg/Kg/día) y 2) no tratamiento. En ambos casos, grupos de 6-8 animales se sacrifican al mes 1, 2 y 4. Los esófagos fueron evaluados macro y microscópicamente. Se analizó también la expresión de COX-2 (western) y niveles de prostaglandina E₂ (RIA). Los niveles de droga en plasma se determinaron por HPLC. Los resultados se evalúan mediante análisis de covarianza para variables cuantitativas y el método de Bonferroni para las comparaciones múltiples. En el caso de variables cualitativas se ha ajustado un modelo logístico, que evalúa igualmente el efecto del fármaco y el n° de meses transcurridos.

Resultados: La esofagoyeyunostomía (EY) indujo un aumento significativo de los niveles de PGE₂ en el esófago (67,9 ± 8 ng PGE₂/gr tejido en ratas no operadas vs 1332 ± 328 ng/gr EY 2º mes; 1121 ± 507 EY 4º mes; $p < 0,05$), y aumento de expresión de COX-2. El tratamiento con MF-Trycyclic no redujo los niveles de PGE₂ en el esófago (1776 ± 701 ng/gr 2º mes; 1914 ± 1100 4º mes), a pesar de que se alcanzaron niveles plasmáticos de MF-Trycyclic adecuados para inhibir la actividad COX-2 (1,62 ± 0,82 mg/mL). La administración de MF-Trycyclic no modificó el grado de inflamación, ulceración, presencia de metaplasia intestinal (O.R. 1,03; 0,35-3,02) ni de adenocarcinoma (O.R.: 0,6; 0,18-2,01). Sin embargo, cuando el efecto del tiempo no fue considerado, las ratas tratadas con MF-Trycyclic presentaban una frecuencia más baja de adenocarcinoma que las no tratadas (O.R. 0,25; 0,07-0,90).

Conclusiones: La administración de un inhibidor selectivo de COX-2 no previene la progresión de esofagitis a esófago de Barrett, si bien podría tener un papel limitado en la prevención de adenocarcinoma en este modelo de reflujo gastrointestinal. Este efecto parece ser independiente de la inhibición de prostaglandina E₂.

FACTORES PREDICTIVOS DE EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE: EVALUACIÓN PROSPECTIVA DURANTE UN AÑO EN 517 PACIENTES (ESTUDIO RITMO)

F. Mearin^a, X. Badía^b, A. Balboa^a, J. Benavent^c, AM. Caballero^d, E. Domínguez^e, V. Garrigues^f, J.M. Pique^c y M. Roset^b

^aInstituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos Centro Médico Teknon. Barcelona, ^bHealth Outcomes Research Europe Health Outcomes Research Europe. Barcelona, ^cGrupo RITMO. Barcelona,

^dGrupo RITMO. Granada, ^eGrupo RITMO. Santiago de Compostela, ^fGrupo RITMO. Valencia.

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno crónico con una historia natural poco conocida.

Objetivo: Investigar de forma prospectiva el curso clínico del SII y determinar aquellos factores que pudieran predecir su evolución espontánea.

Métodos: Estudio multicéntrico prospectivo observacional en 517 pacientes con SII de acuerdo a los criterios de Roma II. Se registraron los síntomas (dolor abdominal, distensión, número y consistencia de las deposiciones, etc.) de forma diaria durante cuatro meses no consecutivos: 1, 4, 7 y 12. También se obtuvieron los datos demográficos, patologías asociadas, estatus psicológico (Psychological Wellbeing Index) y calidad de vida (IBS-QoL y EQ-5D). Los pacientes no estaban incluidos en ningún ensayo de tratamiento.

Resultados: A los 12 meses de seguimiento el 52% de los pacientes habían mejorado de acuerdo a la opinión de su médico y el 51% según ellos mismos. Sin embargo, los datos obtenidos de los diarios mostraron que la evolución no era tan buena y además heterogénea para los distintos síntomas: solo en el 19% de los pacientes mejoró la diarrea, en el 26% la frecuencia del dolor abdominal, en el 33% el estreñimiento y en el 60% la intensidad del dolor abdominal. El análisis univariante demostró la existencia de diversos factores relacionados con la mejoría: síntomas intensos en la visita basal, peor calidad de vida, SII tipo estreñimiento, buena evolución clínica a los 3 meses, presencia de ansiedad/depresión, estrés, síntomas relacionados con la ingesta y ausencia de diabetes, hipertensión arterial, asma, osteoporosis o problemas dermatológicos. Al utilizar la regresión logística multivariante los predictores de buena respuesta fueron: síntomas basales intensos, buena evolución a los 3 meses y ausencia de diabetes (opinión del médico); buena evolución a los 3 meses, síntomas relacionados con la ingesta y peor calidad de vida (opinión del médico). La mejoría de la diarrea se relacionó con mayor ansiedad y peor estado de ánimo. La mejoría del estreñimiento solo se relacionó con el tipo de SII: mayor en el alternante. El dolor mejoró cuando estaba relacionado con las comidas.

Conclusión: Al año de seguimiento la mitad de los pacientes con SII, y sus médicos, consideran que se ha producido una mejoría. Sin embargo, el registro de los síntomas en un diario demuestra que la evolución es peor y heterogénea para el dolor, la diarrea y el estreñimiento. No parecen existir buenos predictores de la evolución del SII aunque la mejoría a los 3 meses se relaciona con un mejor pronóstico al año.

EL ESTUDIO TETRA: UNA EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE LA ESTRATEGIA "TEST-AND-TREAT" SOBRE 736 PACIENTES DISPÉPTICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

J. Gisbert*, X. Badía**, M. Roset***, S. Khorrami* y J. Pajares*

*Digestivo Hosp. de la Princesa. Madrid, **Epidemiología Hosp. Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, ***Health Outcomes Research Europe. Barcelona

Objetivos: Evaluar prospectivamente la efectividad de la estrategia "test-and-treat" sobre un elevado número de pacientes dispépticos de nuestro medio en la práctica clínica.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente pacientes con dispesia de tipo ulceroso, < 45 años y sin síntomas de alarma. Se realizó una prueba del aliento con ¹³C-urea para evaluar la infección por *H. pylori* y, en función de su resultado, se administró tratamiento erradicador o sintomático. La "mejoría sintomática" se definió como la disminución de al menos dos puntos en la Escala de Gravedad de la Dispresa o al hecho de estar asintomático al final del tratamiento. Se evaluó también el "estado de salud percibido" y el "uso de recursos sanitarios". Se realizó una gastroscopia en los pacientes que no mejoraron tras el tratamiento.

Resultados: De los 736 pacientes inicialmente incluidos, 422 recibieron tratamiento erradicador y 314 tratamiento sintomático; 87% volvieron a las 6 semanas, y 67% a los 6 meses. A los 6 meses, se alcanzó la "mejoría sintomática" en el 73% y el 54% de los pacientes, respectivamente en los grupos de tratamiento erradicador y sintomático ($p < 0,001$), y globalmente en el 66%. Se evidenció una reducción del 78% en la escala visual analógica de autoevaluación de los síntomas dispépticos a los 6 meses. Más de la mitad de los pacientes referían encontrarse "mucho mejor" en las visitas de control. Las gastroscopias (18%) y las visitas al médico (13%) fueron los principales recursos sanitarios utilizados. No se diagnosticó ningún cáncer gástrico o esofágico.

Conclusión: Este estudio prospectivo, llevado a cabo sobre un elevado número de pacientes de nuestro medio, demuestra que la estrategia "test-and-treat" es efectiva y segura en el manejo de los pacientes dispépticos en la práctica clínica.

PAPEL DEL VOLUMEN Y EL VACIADO GÁSTRICO EN LA CAPACIDAD DE INGESTA Y SÍNTOMAS POSTPRANDIALES EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL

S. Delgado Aros, D. Burton, I. Ferber y M. Camilleri

Clinical Enteric Neuroscience Translational & Epidemiological Research (CENTER) Program. Mayo Clinic. Rochester (Mn) USA

Introducción: La relación entre acomodación y vaciado gástrico y la saciedad precoz y los síntomas dispépticos postprandiales no está clara.

Objetivos: Evaluar el efecto del volumen (en ayunas y postprandialmente) y del vaciado gástrico en la capacidad máxima de ingesta y los síntomas postprandiales en pacientes con dispepsia funcional (DF).

Métodos: Pacientes con dispepsia crónica visitados en la Clínica Mayo fueron evaluados de forma prospectiva. Pacientes con causa orgánica subyacente fueron excluidos. El "bowel disease questionnaire" (BDQ, Talley et al. 1990) se usó para excluir otras enfermedades funcionales distintas de dispepsia (ej.; reflujo gastroesofágico o intestino irritable). Evaluamos el volumen ingerido de un nutriente líquido hasta alcanzar la saciedad máxima y los síntomas postprandiales 30 minutos después (escalas analógicas visuales 100 mm). Los volúmenes gástricos en ayunas y tras la ingesta de 300 mL de un nutriente líquido se midieron con la técnica de ^{99m}Tc-SPECT y el vaciado gástrico de sólidos mediante escintigrafía. Los efectos de las funciones motoras gástricas en la capacidad de ingesta y síntomas fueron evaluados mediante análisis de regresión.

Resultados: Se evaluaron 57 pacientes, 39 cumplían criterios para DF y 18 tuvieron otros diagnósticos finales. Entre los pacientes con DF había 23 mujeres y 16 varones, la mediana de edad fue 39 años (rango: 18-76) y la mediana de índice de masa corporal (IMC) 22 Kg/m² (rango: 14-36). Un IMC disminuido se asoció significativamente con una disminución en la capacidad de ingesta ($p = 0,004$ -ajustado por sexo) y un aumento en la severidad de los síntomas postprandiales ($p = 0,01$ -ajustado por sexo y volumen ingerido). El volumen gástrico en ayunas (no postprandial) predijo de forma significativa ($p = 0,04$ -ajustado por sexo e IMC) la capacidad máxima de ingesta, de manera que una disminución del volumen gástrico en ayunas de 50cc se acompañó de un descenso en el volumen ingerido hasta alcanzar la saciedad máxima de 77 ± 35 cc. Los síntomas postprandiales no se vieron afectados por los volúmenes gástricos (ayunas o postprandial). Un mayor vaciado gástrico 1 y 4 horas tras la ingesta se asoció con una disminución de la capacidad de ingesta (ambas $p < 0,05$) y un mayor vaciado gástrico 4 horas tras la ingesta

se asoció con una mayor severidad de los síntomas postprandiales ($p = 0,002$).

Conclusiones: Un IMC disminuido se asocia con saciedad precoz y un aumento de síntomas postprandiales, sugiriendo que los pacientes con dispepsia severa no consiguen mantener la ingesta necesaria para mantener un peso adecuado. Una disminución del volumen gástrico en ayunas se asocia con una menor capacidad de ingesta. Una mayor velocidad de vaciado gástrico podría inducir saciedad precoz y síntomas por el vertido rápido de nutrientes en el intestino delgado.

LA HIPERGASTRINEMIA INDUCIDA POR GRP O POR DOSIS ALTAS DE OMEPRAZOL INCREMENTA LAS INTERACCIONES LEUCOCITO/ENDOTELIO EN VÉNULAS MESENTÉRICAS DE RATA

Á. Álvarez*, S. Ibiza*, E. Quintana**, M.D. Barrachina**, J.V. Esplugues*** y S. Calatayud***

*Unidad Mixta CNIC-UVEG CNIC. Valencia, **Dpto Farmacología Facultad de Medicina. Valencia, ***Unidad Mixta de Investigación Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Gastritis de distinta etiopatogenia se asocian con frecuencia a incrementos en los niveles plasmáticos de gastrina, y se ha observado una correlación positiva entre gastrinemia y grado de gastritis (Gastroenterology 1993; 104:1356-1370). Estudios previos realizados en nuestro laboratorio demuestran que la superfusión con gastrina exógena induce interacciones leucocito/endotelio en vérulas del mesenterio de rata por activación del receptor CCK-B. El objetivo del presente trabajo fue analizar si la hipergastrinemia inducida endógenamente por la administración de reguladores fisiológicos (péptido liberador de gastrina, GRP) o farmacológicos (omeprazol, Ome) de la liberación de gastrina ejercía también esta acción pro-inflamatoria.

Métodos: El “rolling”, la adhesión y la migración leucocitarias se evaluaron por microscopía intravital en vérulas mesentéricas de rata. Protocolo 1: Infusión i.v. de GRP (300 pmol/kg/h) durante 1 h. Protocolo 2: Tratamiento con Ome (40 mg/kg p. o.) y análisis de parámetros leucocitarios 5 h más tarde. Protocolo 3: Tratamiento con Ome (40 mg/kg/día p. o.) durante 14 días y análisis de parámetros leucocitarios 24 h después de la última dosis. Algunos animales fueron pre-tratados con una dosis única (protocolos 1 y 2) o diaria (protocolo 3) del antagonista del receptor CCK-B proglumida (30 mg/kg i. p.). Al final del experimento se recogió sangre portal y la gastrinemia se evaluó por RIA.

Resultados: La gastrinemia se incrementó significativamente tras el tratamiento con GRP y omeprazol (control 210 ± 19 , GRP: $463 \pm 90^*$, Ome 5h: $651 \pm 99^*$, Ome 14d: $409 \pm 30^*$ pg/ml; * $P < 0,05$ vs control). La hipergastrinemia se asoció a incrementos significativos de las interacciones leucocito/endotelio y la proglumida previno los efectos proinflamatorios de GRP y Ome (ver tabla).

	“Rolling”		Adhesión		Migración		Veh	Prog1		
	Flujo (leuc/min)	Velocidad (μ/seg)	(leuc/100 μm)		(% control)					
			Veh	Prog1	Veh	Prog1				
Sal	23 ± 6		117 ± 9		2 ± 1					
GRP	76 ± 16*	31 ± 1†	57 ± 8*	96 ± 11†	8 ± 2*	2 ± 1†	40080*	120 ± 10†		
Veh Ome	28 ± 50		89 ± 5		2 ± 1					
Ome (5 h)	127 ± 17*	44 ± 8†	44 ± 5*	92 ± 6*	10 ± *	2 ± 1†	433 ± 133*	233 ± 66†		
Ome (14d)	130 ± 15*	29 ± 6†	38 ± 2*	96 ± 7†	9 ± 1*	1 ± 1†	249 ± 36*	145 ± 38†		

* $p < 0,05$ vs correspondiente control.

† $p 0,05$ vs correspondiente vehículo (ANOVA + Newman-Keuls)

Conclusiones: La gastrina endógena, cuando alcanza concentraciones altas en plasma, induce interacciones leucocito/endotelio por activación de su receptor CCK-B. La hipergastrinemia asociada al tratamiento crónico con antisecretores puede contribuir al desarrollo de gastritis atrófica al inducir fenómenos inflamatorios en la mucosa.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE) EN ESPAÑA: PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS Y CALIDAD DE VIDA

J. Vaquer^a, J. Ponce^b, O. Vegazo^c, A. Palacios^a, S. Sofos^d, J. Zapardiel^e y J. Piqué^f

^aCentro Salud Petrer. Alicante, ^bGastroenterología Hospital La Fe. Valencia, ^cDto. Médico AstraZeneca. Madrid, ^dCentro Salud Motril Este. Granada, ^eDto. Médico Astrazeneca. Madrid, ^fGastroenterología Hospital Clínic. Barcelona. Grupo del Estudio IBERGE.

Fundamentos: La ERGE es una patología común con un amplio espectro sintomatológico y con un impacto negativo sobre la calidad de vida. El objetivo principal del estudio fue establecer la prevalencia de la ERGE en España; además se estudiaron los factores de riesgo (FR) asociados y la calidad de vida (CV) de estos pacientes.

Métodos: Estudio epidemiológico observacional, transversal, multicéntrico de base poblacional. Se realizó un muestreo polietápico estratificado, con selección probabilística de 300 sujetos a partir de la población del cupo de los 16 investigadores de los diferentes Centros de Atención Primaria (CAP). Dada la inexistencia de cuestionarios de síntomas autoadministrados en español, se creó uno para estimar la prevalencia de ERGE en la población general, el cual fue enviado desde cada CAP correspondiente. Se consideró la existencia de ERGE cuando el individuo refería pirosis durante 2 ó más días/semana (BMJ 2001;322:344-7). Se analizaron los FR asociados al diagnóstico de ERGE y la CV mediante el cuestionario genérico SF-36.

Resultados: Tras dos contactos, se obtuvo una respuesta total de 2.156 sujetos, (Tasa de Respuesta del 45%; IC95%: 42,8-47). El 15,6% (IC95%: 4-17,2) de los encuestados presentaba pirosis 2 ó más días/semana. La edad media fue $49,8 \pm 18$ años y el 53,9% eran mujeres. En el 64,6%, la ERGE fue de intensidad leve, apareció durante el día y la noche en el 48,2% y más de 2/3 la presentaban desde hace más de 1 año. En análisis multivariante, la única variable asociada al diagnóstico de ERGE fue el Índice de Masa Corporal (IMC); por cada Kg/m² que aumenta el IMC, aumenta 6,9% el riesgo de padecer pirosis durante 2 ó más días/semana. La CV de los individuos que cumplían criterios de ERGE fue significativamente peor ($p < 0,01$) en todos los dominios del SF-36, que la estimada de la población general española. Sólo el 47,3% de los pacientes con pirosis y/o regurgitación ácida, habían consultado con su médico.

Conclusiones: La prevalencia de la ERGE determinada por la presencia de síntomas en la población española fue del 15,6%. El IMC es un FR positivo para la existencia de ERGE, siendo la CV de estos pacientes peor que en la población general.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE) DURANTE LA SIESTA

C. Amorós García, V. Sanchiz Soler, L. Martí Romero, V. Hernández Ramírez, B. Herreros Martínez, M. Minguez Pérez, A. Basagoiti Bilbao, F. Mora Miguel y A. Benages Martínez
Servicio Gastroenterología H. Clínico Universitario. Valencia

Antecedentes: Los períodos de ingesta y decúbito favorecen el RGE, especialmente en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Hipótesis: La siesta que reúne, a la vez, el período postingesta, decúbito y sueño aumenta el RGE.

Material y métodos: Estudio prospectivo observacional sobre 166 pacientes (79 H/87M) con edad media de $41,7 \pm 15,1$ años constituido por 31 sujetos sanos, 125 pacientes con ERGE (diagnóstico clínico y endoscópico) y 10 pacientes postcirugía antirreflujo (Nissen). En todos ellos se ha realizado pHmetría ambulatoria (24 horas) convencional con catéter de único registro distal (Digitrapper MK III) analizado mediante Polygram para Windows 2.04 (Synectics Medical) con un período de siesta. Se han recogido las siguientes variables: duración (min); número de episodios de RGE; número de episodios > 5 min; duración del episodio con mayor duración y % de tiempo con pH < 4 en distintos períodos: comida, intervalo comida-siesta y siesta. Se han analizado estas variables en el grupo de estudio y en diversos subgrupos: a) pacientes distribuidos por cuartiles (tiempo comida-

siesta y % tiempo total con pH < 4) y b) controles vs ERGE. Para el estudio descriptivo se han utilizado las medias y desviación estandar; la comparación entre grupos se ha analizado mediante la t de Student (dos grupos) o ANOVA con la prueba de Scheffé (varios grupos); para las correlaciones entre variables la r de Pearson. Se ha tomado una $p < 0,05$ como límite de significatividad estadística.

Resultados: El % de tiempo con pH < 4 es de $8,58 \pm 9,01$ (rango 0-42,1) en el conjunto del grupo (percentiles 25 = 1,67%, 50 = 6,45% y 75 = 12,15%, respectivamente). Los tiempos de la comida, intervalo hasta la siesta y la siesta han sido $29,18 \pm 12,45$, $43,82 \pm 43,11$ y $91,52 \pm 47,72$ minutos, respectivamente. En el grupo ERGE la siesta provoca episodios de reflujo más prolongados y % de tiempo con pH < 4 superiores al grupo control ($p < 0,05$). La duración del intervalo comida-siesta, distribuido por cuartiles, no influye sobre la magnitud del RGE durante la siesta (% tiempo pH < 4). Los pacientes con mayor tiempo total con pH < 4 presentan progresivamente mayor gravedad del reflujo (% pH < 4) durante la siesta ($p = 0,000$): $1,49 \pm 4,31$, $7,09 \pm 12,06$, $15,10 \pm 17,61$ y $23,51 \pm 28,73$ en los cuartiles 1, 2, 3 y 4, respectivamente. El % de tiempo con pH < 4 durante la siesta depende de un mayor número de reflujos ($r = 0,405$, $p = 0,000$) y de mayor duración ($r = 0,820$, $p = 0,000$), así como de algunos parámetros del intervalo comida-siesta: mayor duración de los episodios de reflujo ($r = 0,169$, $p = 0,03$) y mayor % de tiempo con pH < 4 ($r = 0,304$, $p = 0,000$); el RGE durante la siesta no se relaciona con los parámetros registrados en la comida.

Conclusiones: a) La siesta incrementa el RGE con mayor número de episodios de reflujo ácido que, además, son de mayor duración y b) los pacientes con ERGE presentan mayor RGE que los sujetos sanos durante la siesta. Por ello, la siesta debe considerarse como nociva en los pacientes con ERGE.

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA DE *H. PYLORI* EN UN PERÍODO DE 10 AÑOS ¿SE RELACIONA CON CAMBIOS EN EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS?

H. Villar*, A.I. Rigueira**, J. de la Vega***, M.C. Galarraga* y L.L. Rivas***

*Microbiología Hospital San Agustín. Avilés, **U. Farmacia Gerencia de AP del Área III de Asturias. Avilés, ***Digestivo Hospital San Agustín. Avilés

Introducción: Hasta 1992 no se habían aislado cepas de *H. pylori* resistentes a claritromicina a nivel mundial. Actualmente la resistencia en los países del Sur de Europa se sitúa entre el 15 y el 20% siendo mucho más baja en el Norte (entre el 2 y el 6%). En nuestro medio, la evolución de la resistencia de *H. pylori* frente a metronidazol y claritromicina y su relación con la dispensación de éstos antibióticos no ha sido estudiado.

Objetivo: Analizar en nuestro Área Sanitaria la evolución de la resistencia de *H. pylori* a claritromicina (CLA) y metronidazol (MTZ) y evaluar los datos de consumo de éstos antibióticos.

Métodos: Entre enero de 1994 y noviembre de 2003 se estudió la sensibilidad frente a metronidazol y claritromicina en 976 aislados de *H. pylori* pertenecientes a pacientes con úlcera péptica en un Área Sanitaria de 165.000 habitantes del Norte de España. Entre 1994 y 1998 se determinó la concentración mínima inhibitoria por dilución en agar y a partir de 1999 se empleó la técnica de Etest. La información sobre utilización de antibióticos se obtuvo a partir de la base de datos de facturación farmacéutica de Atención Primaria de nuestro Área Sanitaria y se expresaron en número de dosis diarias definidas (DDD) por 100.000 personas protegidas y día para cada periodo anual considerado (1996-2003).

Resultados: Los resultados obtenidos de resistencia a CLA y MTZ de su dispensación están reflejados en la tabla siguiente:

Año	% R MTZ	DDD MTZ	% R CLA	DDD CLA
94-95	25 (45/175)	ND	0 (0/175)	ND
96-97	41 (73/177)	3,8	1,4 (2/139)	154,1
98-99	48 (93/194)	3,1	12 (17/136)	197,5
00-01	56 (117/207)	2,7	18 (38/207)	235,1
02-03	38 (84/223)	2,8	19 (43/223)	277

ND: no disponible. DDD referida a 100.000hab/día

Conclusiones: 1) La resistencia de *H. pylori* frente a claritromicina ha aumentado de forma llamativa en los últimos 10 años en nuestro medio coincidiendo con un aumento del consumo de ciertos macrólidos. 2) La resistencia de *H. pylori* frente a metronidazol se ha mantenido en niveles altos pero relativamente estables y no se han observado cambios en el consumo de éste antibiótico.

Páncreas-Vía biliar y Endoscopia

LA INHIBICIÓN DEL SHEDDING DEL RECEPTOR 1 DE TNF-A (TNF-R1) Y DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NUCLEAR FACTOR (NF)-KB PONEN DE MANIFIESTO EL EFECTO PRO-APOPTÓTICO DE TNF-A EN LAS CÉLULAS ESTRELLADAS DEL PÁNCREAS

E.C. Vaquero Raya, X. Molero Richard y J. Malagelada Benaprés
Aparato Digestivo Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

El factor de necrosis tumoral a (TNF-a) es una citocina capaz de activar señales de supervivencia y muerte celular. La proteolisis del dominio extracelular del receptor 1 de TNF-a (ectodomain shedding) y la activación del factor de transcripción nuclear NF-kB son dos puntos en la cadena de transducción de TNF-a que condicionan la respuesta. En las células estrelladas del páncreas (CEPs) TNF-a es un claro mediador pro-supervivencia. Dado que la apoptosis de las CEPs es esencial para la recuperación efectiva de la lesión pancreática, nuestro objetivo fue investigar si la manipulación del shedding de TNF-R1 y del NF-kB pueden desvelar la capacidad pro-apoptótica de TNF-a en las CEPs.

Métodos: Las CEPs fueron aisladas a partir de páncreas de rata Wistar y cultivadas en medio DMEM/F-12 con 15% de suero fetal bovino. Tras 24 h de incubación con inhibidores del shedding de TNF-R1 (el inhibidor de metaloproteínasas 1,10-fenantrolina, 250 μ M; N-acetil cisteína -NAC-, 20 mM) o con inhibidores de la activación del NF-kB (MG-132, 10 μ M; Bay 11-7082, 10 μ M; gliotoxina, 1,5 μ M) se analizó el efecto en el shedding de TNF-R1 (cuantificación del factor soluble de TNF-R1 en sobrenadantes celulares mediante ELISA y de la expresión de TNF-R1 en la superficie celular mediante citometría de flujo) y en la apoptosis (cuantificación de caspasa-3 y -8 por fluorimetría y fragmentación de DNA por ELISA).

Resultados: 1,10-fenantrolina y NAC disminuyeron de forma efectiva el shedding de TNF-R1, demostrado por la significativa reducción de la fracción soluble de TNF-R1 ($0,4 \pm 0,06$ y $0,4 \pm 0,07$ vs. control, respectivamente) y el aumento de la expresión de TNF-R1 en la superficie celular ($1,6 \pm 0,2$ y $1,6 \pm 0,2$ vs. control, respectivamente). Dicho efecto se correlacionó con un claro aumento de la actividad de caspasa-3 ($2,9 \pm 0,7$ y $2,7 \pm 0,3$ vs. control, respectivamente) y fragmentación de DNA ($7,2 \pm 1,6$ y $2,7 \pm 0,1$ vs. control, respectivamente). La adición de anticuerpo neutralizante anti-TNF-a revirtió parcialmente la activación de caspasa-3 y la fragmentación de DNA inducida por 1,10-fenantrolina, indicando la participación del shedding de TNF-R1 en la apoptosis dependiente de TNF-a. Los 3 inhibidores de la activación de NF-kB aumentaron en más de 10 veces la actividad de caspasa-3 y la fragmentación de DNA. La adición de TNF-a recombinante (10 ng/ml) no causó apoptosis en las PSC. Sin embargo, el pretratamiento con inhibidores del NF-kB potenció marcadamente (más de 20 veces) la activación de caspasa-3 y -8 así como la fragmentación de DNA inducida por TNF-a. Ello sugiere que la activación de NF-kB contrarresta la expresión de vías pro-apoptóticas dependientes de TNF-a en las PSC.

Conclusión: El potencial pro-apoptótico de TNF-a puede ser desvelado en las PSC mediante la inhibición del shedding del receptor de TNF-R1 y de la activación del NF-kB. Estos mecanismos pueden suponer dianas de actuación en el desarrollo de tratamientos para la fibrosis pancreática.