

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.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE POST-GASTROENTERITIS AGUDA POR SALMONELLA: ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO, SEGUIMIENTO AL AÑO

F. Mearin*, M. Pérez-Oliveras**, A. Perelló*, J. Vinyet**, A. Ibañez** y J. Coderch***

*Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos Centro Médico Teknon. Barcelona, **ABS Torroella de Montgrí Serveis de Salut Integrats Baix Empordà. Torroella de Montgrí, ***Direcció d'Avaluació, Informació i Recerca Serveis de Salut Integrats Baix Empordà. Torroella de Montgrí.

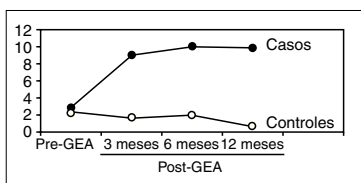
Se ha comprobado que algunos pacientes que padecen una gastroenteritis aguda (GEA) desarrollan posteriormente un síndrome del intestino irritable (SII). Los estudios a este respecto son retrospectivos y/o han incluido pocos casos y/o la población era heterogénea.

Objetivo: Evaluar de forma prospectiva la aparición de SII a lo largo de un año en pacientes que sufrieron una GEA por *Salmonella enteritidis* (SE) y compararlo con una muestra control (misma población apareada para género y edad).

Métodos: Desde junio 2002 a julio 2003 se enviaron por correo (con recuerdos telefónicos) cuestionarios que permitían establecer el diagnóstico de SII mediante los criterios de Roma II a 1028 habitantes del área de Torroella de Montgrí; 468 de ellos habían presentado una GEA por SE en la víspera de San Juan y 560 no (grupo control). Se recogieron los datos previos al episodio de GEA, y a los 3, 6 y 12 m posteriores.

Resultados: Antes del episodio de GEA la prevalencia de SII era semejante en casos y controles; con posterioridad se observó un aumento del significativo de la incidencia de SII en los casos que se mantuvo durante los 12 m de evolución (Figura).

Conclusión: La GEA por SE es un factor de riesgo para el desarrollo de SII. El riesgo relativo es de 14,8 (IC 95% = 3,5 – 61,9) y el riesgo atribuible de 9,5 (IC 95% = 5,5 -13,5) al año.



UTILIDAD DEL TIPOJE HLA-DQ2, DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO Y DEL ANÁLISIS DE AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS EN EL CULTIVO DE BIOPSIA DUODENAL EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENTEROPATÍA SENSIBLE AL GLUTEN EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO. RESULTADOS PRELIMINARES

M. Esteve Comas^a, F. Fernández Bañares^a, M. Alsina Donadeu^b, A. Salas Caudevilla^c, C. Farré Masip^d, M. Forné Bardera^a, M. Mariné^e, M. Carreras^e, J. Espinós Pérez^a y J. M. Viver Pi-Sunyer^a

^aAparato Digestivo Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ^bBioquímica Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ^cAnatomía patológica Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, ^dBioquímica Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues, ^ePediatría Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa.

La enteropatía sensible al gluten (ESG) con repercusión clínica importante puede presentarse en individuos con arquitectura vellosita-

ria conservada. En esta situación se ha sugerido que la sensibilidad de los métodos serológicos (Anticuerpos antiendomio –AAE– y antitransglutaminasa –AcTG) es baja.

Objetivo: Evaluar la utilidad de los alelos de susceptibilidad HLA-DQ2, del estudio histológico y del análisis de AAE y AcTG en medio de cultivo de biopsia duodenal en el diagnóstico precoz de la ESG en familiares de primer grado.

Métodos: Se han incluido 42 familiares de 1er grado (75% del total de familiares evaluables) [23 M, 19 H; edad media 34 años (2-70)] correspondientes a 18 casos índice con EC. Se ha realizado una extracción de 5 ml de sangre total para la determinación de HLA-DQ2 y de AAE y Ac-tTG. Se propuso la realización de biopsia duodenal a todos los familiares DQ2 positivos, independientemente del resultado de la serología y se analizaron los AAE y Ac-TG en el medio de cultivo de biopsia (MCB). La presencia de los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201 (DQ2) se determinó por SSP-PCR; los Ac-TG se determinaron mediante ELISA comerciales utilizando TG humana, y los AAE mediante IFI. El diagnóstico de EC se estableció con los criterios de la AGA 2002 y el grado de lesión histológica con la clasificación de Marsh (1992).

Resultados: El 62% de los familiares evaluados (n = 26) fueron DQ2 positivos. Cuatro familiares DQ2 positivos no aceptaron la biopsia y 3 están pendientes de evaluación. Se ha realizado la biopsia en 19 familiares DQ2 positivos [edad media 35,6 años (8-67); 10 M, 9 H]. Se han identificado 7 pacientes con alteraciones compatibles con ESG [5M, 2 H; edad media 30,4 años (23-42); 4 Marsh I y 3 Marsh 3b. Tres pacientes con lesiones Marsh IIIb y 1 paciente Marsh I presentaron marcadores serológicos positivos. Dos pacientes Marsh I presentaron positividad de los Ac en el MCB, mientras que el paciente restante fue negativo para los marcadores séricos y del MCB. Los anticuerpos séricos y del MCB fueron negativos en todos los casos con biopsia normal.

Conclusión: Estos resultados sugieren que en familiares de primer grado, con la estrategia diagnóstica utilizada (tipaje DQ2, estudio histológico y autoanticuerpos específicos en MCB en DQ2 positivos) se identifican el doble de casos de ESG de los que se identificarían utilizando solo la serología.

Estudio parcialmente financiado con una beca de "Iniciació a la Recerca" de la Societat Catalana de Digestologia.

EII y Oncología

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO PROLONGADO CON UN INHIBIDOR DE LA COX-2 EN LA PROLIFERACIÓN CELULAR DE PACIENTES CON ESÓFAGO DE BARRETT. RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO, RANDOMIZADO Y CONTROLADO

A. Lanas^a, J. Ortego^b, F. Sopeña^a, L. Bujanda^c, A. Cosme^c, J.M. Piqué^d, A. Parra^e, E. Quintero^e, J. Alcedo^f, A. Ferrández^a y G. Patología Tds^g

^aAparato Digestivo Hospital Clínico. Zaragoza, ^bAnatomía Patológica Hospital Clínico. Zaragoza, ^cAparato Digestivo Nuestra Señora de Aranzazu. San Sebastián, ^dAparato Digestivo Hospital Clínic i Provincial. Barcelona, ^eAparato Digestivo Hospital La Laguna. Tenerife, ^fAparato Digestivo Hospital San Jorge. Huesca, ^gAEG Red de Centros Hospitalarios. España.

Introducción: La COX-2 está sobreexpresada en el esófago de Barrett (EB) y el adenocarcinoma esofágico. Los inhibidores de la COX-2 inducen disminución de la expresión de COX-2 y la proliferación celular en el EB sugiriendo que podrían utilizarse en quimioprofilaxis.

Objetivos: Determinar el efecto a largo plazo de un inhibidor de la COX-2 en la proliferación celular en el EB.

Métodos: Estudio multicéntrico, randomizado y controlado de pacientes con diagnóstico histológico de EB. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos: continuar con IBPs, o añadir rofec-

xib 25 mgr/día. Criterios de exclusión: presencia de displasia de alto grado y contraindicación de tomar rofecoxib. No se permitió a los pacientes la toma de AINES y/o aspirina. Se obtuvieron biopsias múltiples del EB y duodeno al inicio del estudio en 62 pacientes (58,8 ± 13,7 años; 77,4% varones) y comparándose con biopsias a los 6 meses. Todos los pacientes permanecieron asintomáticos con el IBP (90,3% con dosis estándar) y se hicieron controles a los 0,1, 3 y 6 meses. La medición de la expresión de COX-2 y la proliferación fue realizada mediante IH en un laboratorio central y por el mismo patólogo (ciego al tratamiento). El índice de proliferación (nº de células mib+/nº de células en la glándula x 100) se calculó informáticamente (Image J; NIH; Bethesda; USA). La expresión de COX-2 se clasificó del 0-3 (0 = sin expresión, 3 = expresión intensa). El análisis incluye únicamente pacientes con el estudio completo (50%). Para el análisis estadístico se han utilizado Chi-cuadrado, test paramétricos y no paramétricos.

Resultados: Ocho pacientes no finalizaron el estudio, (6 por efectos adversos y 2 voluntariamente). Se presentaron efectos adversos en 4 pacientes del grupo IBP + rofecoxib (1 HTA, 1 ACV hemorrágico, 1 disfunción eréctil y 1 eritema) y en 2 pacientes en el grupo de IBP (1 ACV trombótico y 1 HDA). El cumplimiento fue alto: 89,1 ± 22,2% de las dosis. Al inicio del tratamiento no se observaron diferencias significativas en la expresión de COX-2 entre los dos grupos, era 2 veces más alta en el EB vs duodeno ($p < 0,05$) y 3 veces mayor en áreas de displasia leve vs. áreas sin displasia ($p < 0,05$). La expresión de COX-2 disminuyó en pacientes con IBP + rofecoxib respecto a pacientes con IBPs (dif. de medias de $-0,46 \pm 0,77$ vs $1,06 \pm 0,32$ respectivamente; $p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de displasia ni antes (22% vs 16%) ni después (24% vs 20%) del estudio. Dos pacientes (uno en cada grupo) desarrollaron displasia de alto grado. En más del 50% de los pacientes en ambos grupos se observó una disminución de más del 30% en el índice de proliferación, aunque no se hallaron diferencias entre ambos grupos (dif entre medias pre y post tratamiento: $0,83 \pm 21$ vs. $-3,4 \pm 13,1$; $p = 0,6$).

Conclusiones: Los datos preliminares de este estudio sugieren que la adición de 25 mgr/día rofecoxib a IBPs reduce la expresión de COX-2 pero no el índice de proliferación en células del EB.

REORDENAMIENTOS GENÓMICOS EN LOS GENES MSH2 Y MLH1 EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO LIGADO A POLIPOSIS (CCHNP)

S. Castellví Bel*, V. Piñol Sánchez*, A. Castells Garangou* y M. Milà Recasens**

*Gastroenterología Hospital Clínic. Barcelona, **Genética Hospital Clínic. Barcelona. Grupo de Oncología Digestiva de la Asociación Española de Gastroenterología.

El CCHNP es la forma más frecuente de predisposición al cáncer colorrectal y es debida a mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN, fundamentalmente *MSH2* y *MLH1*. Sin embargo, tan solo en la mitad de las familias que cumplen los criterios clínicos de CCHNP (criterios de Amsterdam) se detecta una mutación patogénica. Recientemente, se ha demostrado la existencia de reordenamientos genómicos (grandes deleciones) en los genes *MSH2* y *MLH1* que pueden ser los responsables de una proporción de los casos en los que el análisis genético convencional no identifica la mutación causal.

Objetivo: Establecer la frecuencia de reordenamientos genómicos en los genes *MSH2* y *MLH1* en pacientes con sospecha de CCHNP en nuestro medio, y evaluar las características individuales y familiares asociadas a esta alteración.

Pacientes y métodos: Dentro del estudio EPICOLON se recogieron 1.222 muestras apareadas de ADN tumoral y no tumoral de pacientes con cáncer colorectal. Todos ellos se caracterizaron clínica y molecularmente (estudio de inestabilidad de microsatélites y inmunohistoquímica para *MSH2/MLH1*). Aquellos pacientes en los que el tumor mostró inestabilidad de microsatélites y/o pérdida de expresión de *MSH2/MLH1* ($n = 94$) fueron seleccionados para el análisis de reordenamientos genómicos en los genes *MSH2/MLH1*.

Por otra parte, también se incluyeron 11 pacientes con una elevada sospecha de CCHNP remitidos a nuestra Unidad para el diagnóstico genético. Los reordenamientos genómicos se analizaron mediante MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*). Se incluyeron muestras de ADN control con reordenamientos genómicos conocidos en *MSH2* o *MLH1* en cada experimento.

Resultados: En la población estudiada (105 pacientes), se detectaron 13 reordenamientos genómicos (12,4%). De estos, 12 correspondieron a una deleción del exón 12 del gen *MLH1*, y uno a una deleción de los exons 9-16 del gen *MSH2*. Doce (92%) de estos tumores presentaban inestabilidad de microsatélites y 10 (77%) pérdida de expresión de la proteína correspondiente (9 *MLH1* y 1 *MSH2*). Por último, el análisis de las características asociadas a los reordenamientos genómicos demostró una tendencia a presentar esta alteración entre aquellos pacientes con una mayor agregación familiar de CCR o otras neoplasias del entorno del CCHNP ($p = 0,07$).

Conclusiones: En el nuestro medio, al igual que en otras poblaciones, los reordenamientos genómicos en los genes *MSH2* y *MLH1* son un evento mutacional importante en el CCHNP, y probablemente se asocia a un fenotipo familiar más grave.

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES EN EL CÁNCER COLORRECTAL. INFLUENCIA SOBRE EL PRONÓSTICO Y BENEFICIO DE LA QUIMIOTERAPIA

R. Jover

Gastroenterología Hospital General Universitario. Alicante.

Grupo de Oncología de la Asociación Española de Gastroenterología.

El cáncer colorrectal (CCR) con inestabilidad de microsatélites (IMS) presenta características clínicas que lo hacen diferente del resto de CCR. Diversos estudios han mostrado que estos tumores tienen mejor pronóstico, aunque no se sabe si este mejor pronóstico se mantiene para todos los estadios ni tampoco si estos pacientes se benefician o no del tratamiento quimioterápico (QT) adyuvante.

Métodos: Se ha incluido a 604 pacientes, procedentes de 7 centros diferentes, con CCR tratados quirúrgicamente entre Octubre de 2000 y Noviembre de 2001. Se realizó análisis de IMS utilizando el microsatélite BAT-26 sobre tejido fresco o parafinado mediante la técnica de PCR. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de 645 ± 271 días (intervalo: 2-1097 días) y 62 pacientes (10,3%) fueron perdidos durante el seguimiento. Durante el seguimiento fallecieron 146 pacientes (24,2%) y hubo recidiva tumoral en 90 (14,9%). Fueron diagnosticados en estadio B2 207 pacientes y en estadio C 161. De estos recibieron tratamiento con QT adyuvante 248 pacientes (100 en estadio B2 y 148 en estadio C). En el 95,2% de los casos con regímenes basados en 5-FU. La indicación de quimioterapia adyuvante fue tomada en cada centro siguiendo criterios clínicos. El análisis estadístico se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, el test de log-rank y la regresión de Cox.

Resultados: Presentaron IMS 45 pacientes (7,5%). No hubo diferencias en la supervivencia (SV) entre pacientes con y sin IMS (no-IMS 885 ± 16 días; IMS 955 ± 16 días; $p = 0,11$), tampoco se encontraron diferencias en el intervalo libre de enfermedad (ILE) (no-IMS 959 ± 15 días; IMS 973 ± 43 días; $p = 0,4$). La presencia de IMS no influyó sobre la SV ni el ILE para ninguno de los estadios de Dukes por separado. La QT adyuvante influyó sobre la SV sólo en los pacientes en estadio B2 o C sin IMS, en cambio, para estos mismos pacientes, la QT adyuvante no influyó sobre la supervivencia en los pacientes con IMS (Estadio B2, no-IMS: QT 1038 ± 18 días; no-QT 931 ± 18 días; $p = 0,009$; IMS: QT 837 ± 46 días; no-QT 1004 ± 67 días; $p = 0,77$) (Estadio C, no-IMS: QT 943 ± 20 días; no-QT 750 ± 56 días; $p = 0,0001$; IMS: QT 1097 ± 0 días; no-QT 803 ± 157 días; $p = 0,18$).

Conclusiones: Los tumores con IMS no tienen mejor pronóstico a corto plazo, ni en el global de la muestra ni para cada estadio. La QT adyuvante mejora la supervivencia de los tumores en estadio B2 o C sin IMS, pero no influye sobre la SV en tumores con IMS.

UTILIDAD DE LA COLONOGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA PARA LA DETECCIÓN DE PÓLIPOS COLORRECTALES

V. Piñol*, M. Pagès**, A. Castells*, P. Bellot*, J. A. Carrión*, M. Martín*, J. Caballería*, M. C. Ayuso** y J. M. Piqué*

*Gastroenterología HCP. Barcelona, **Radiodiagnóstico HCP. Barcelona.

Introducción: La colonoscopia es la técnica de elección para el diagnóstico de las neoplasias colorrectales. Sin embargo, la aceptación de esta exploración por parte del paciente es reducida y, aunque escasas, no se halla exenta de complicaciones. En los últimos años, se ha desarrollado la colonografía TC (CTC), una técnica radiológica mínimamente invasiva que permite la identificación de tumores colorrectales.

Objetivo: Evaluar la eficacia diagnóstica de la CTC para la detección de pólipos colorrectales, con el fin de validar dicha técnica en nuestro centro, así como establecer los factores que determinan su rendimiento diagnóstico.

Pacientes y método: Se incluyeron pacientes referidos a nuestro centro para polipectomía endoscópica de pólipos colorrectales. A todos ellos se les practicó una CTC previa a la realización de la colonoscopia terapéutica. Se recogieron los datos demográficos y clínicos de los pacientes, y las características endoscópicas, tomográficas e histológicas de cada uno de los pólipos. Los datos referentes a los pólipos incluían número, tamaño, localización por segmentos colónicos y forma, así como sus características anatomopatológicas. Los hallazgos de la colonoscopia se utilizaron como medida de referencia para las lesiones identificadas por la CTC. El análisis del rendimiento diagnóstico se efectuó tanto individualmente para cada pólipo como por paciente.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, en los que la colonoscopia identificó 87 pólipos colorrectales. La CTC tuvo una sensibilidad del 70% para la detección de pólipos de cualquier tamaño, siendo del 92%, 73% y 55% para pólipos ≥ 10 mm, de 5-9 mm y ≤ 4 mm, respectivamente. Por otra parte, la sensibilidad de la CTC para la detección de pólipos pediculados, semipediculados y sesiles fue del 85%, 92% y 56%, respectivamente. El rendimiento de la CTC se asoció al tamaño ($p = 0,007$) y morfología ($p = 0,007$) del pólipo. Por último, cuando el rendimiento de la CTC se evaluó por paciente, esta exploración tuvo una sensibilidad del 88% y una especificidad del 100% para la identificación de los pacientes con pólipos ≥ 10 mm.

Conclusión: Los resultados de este estudio confirman que la CTC es una técnica con una elevada precisión diagnóstica para la identificación de pólipos colorrectales, y demuestran que su rendimiento diagnóstico depende del tamaño y morfología de la lesión.

COSTE-EFECTIVIDAD DEL TEST INMUNOLÓGICO DE SANGRE OCULTA EN HECES PARA EL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN POBLACIÓN DE RIESGO INTERMEDIO

R. Aguiar^a, A. Z. Gimeno^b, A. Parra^b, D. Nicolás^b, M. García^b, D. Déniz^b, P. Serrano^a, A. Hernández^c, F. León^c, Y. Eishi^d, Y. Sano^e y E. Quintero^b

^aDpto. Evaluación y Planificación Servicio Canario de Salud. Tenerife,

^bGastroenterología Hosp. Universitario de Canarias. Tenerife,

^cAtención Telefónica Gobierno de Canarias. Tenerife,

^dAnatomía Patológica Tokyo Medical & Dental University. Tokyo,

^eOncología Gastrointestinal National Cancer Center. Kashiwa.

Se desconoce cuál es test de sangre oculta en heces (SOH) que resulta más eficaz para el cribado del cáncer colorrectal (CCR).

Objetivo: Evaluar si el test inmunológico de SOH (OC-Light[®]) es más coste-efectivo que el bioquímico (Hemofec[®]) para el cribado del CCR en población de riesgo intermedio.

Métodos: Desde Julio de 2003, 575 individuos asintomáticos entre 50 y 79 años de edad, aceptaron participar en un programa de cribado para el dx de CCR mediante detección de SOH. De ellos fueron excluidos 139 por toma de AINE, antec. familiares de CCR o por

haberse realizado colonoscopia reciente. A los 436 individuos finalmente incluidos se les entregó el test OC-Light[®] y el Hemofec[®]. 295 (68%) individuos devolvieron los dos tests para evaluación. A todos los pacientes se les ofreció la realización de una colonoscopia. Se calcularon los ratios de detección de neoplasias (pólipos o CCR), de neoplasias avanzadas (pólipos > 1 cm o con CCR) y los costes asociados con el cribado dependiendo del test utilizado. Además, se calcularon los ratios de coste-efectividad (RCE) asociados con la utilización de dichos tests y el ratio incremental coste-efectividad (RICE).

Resultados: Los ratios de detección de neoplasias y neoplasias avanzadas, así como los costes totales del programa de cribado fueron más elevados con el test OC-Light[®] que con Hemofec[®]. Sin embargo, los costes por cada neoplasia/neoplasia avanzada detectada fueron significativamente inferiores ($p < 0,001$) con OC-Light[®] (RCE: 2.416€/3.624€) que con Hemofec[®] (RCE: 8.176€/16.353€) respectivamente. El RICE por cada caso adicional detectado de neoplasia/neoplasia avanzada mediante la aplicación del test OC-Light[®] fue de 321€/442€, respectivamente.

Conclusión: Los resultados preliminares de este estudio sugieren que el test inmunológico (OC-Light[®]) para SOH es más coste-efectivo que el bioquímico (Hemofec[®]) como método de cribado poblacional del CCR.

INCREMENTO DE LA NEOANGIOGÉNESIS EN LA MUCOSA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN

S. Danese*, M. Sans*, B. M. Rivera-Reyes*, C. de La Motte**, G. A. West*, J. Willis*** y C. Fiocchi*

*Division of Gastroenterology Case Western Reserve University.

Cleveland, Ohio, **Department of Colorectal Surgery Cleveland Clinic

Foundation. Cleveland, Ohio, ***Department of Pathology Case

Western Reserve University. Cleveland, Ohio.

Introducción: La neoangiogénesis juega un papel importante en el desarrollo de algunas enfermedades de tipo inflamatorio, como la artritis reumatoide o la psoriasis. No obstante, no existe información sobre la existencia de neoangiogénesis en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ni su posible participación en la fisiopatología de esta entidad.

Objetivo: 1) Investigar la existencia de neoangiogénesis en la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) y 2) Verificar si en la mucosa de los pacientes con EII existe un aumento de factores proangiogénicos.

Métodos: Se obtuvieron preparaciones histológicas del colon de pacientes con EII activa y sujetos sanos. Se realizó la tinción del tejido colónico para los marcadores endoteliales CD31 y Von Willebrand y se llevó a cabo un análisis morfométrico computarizado de la vascularización colónica. Se realizó también la tinción del tejido para la integrina $\alpha V\beta 3$, como marcador de neoangiogénesis y se comprobó la localización endotelial de la misma, mediante microscopía confocal. Se obtuvieron células endoteliales microvasculares del intestino (HIMEC) y se estudió la expresión de $\alpha V\beta 3$ en dichas células, de forma basal y después de la estimulación con diversos factores proangiogénicos. Se cuantificó la concentración de IL-8 y bFGF en extractos de mucosa colónica de pacientes con EII activa y sujetos sanos y se realizaron estudios de migración de HIMEC, tras la estimulación con dichos extractos.

Resultados: Los pacientes con EC y CU presentaron un incremento significativo en diversos parámetros morfométricos, como densidad vascular, perímetro vascular, área media de los vasos, diámetro máximo de los vasos y porcentaje del campo ocupado por área vascular ($p < 0,05$ para todos ellos). Se observó un marcado incremento en la expresión de $\alpha V\beta 3$ en los vasos de EC y CU, en relación a los de colon normal, en los que $\alpha V\beta 3$ fue prácticamente inexistente. La localización endotelial de $\alpha V\beta 3$ se demostró por su co-localización con CD31, mediante microscopía confocal. Tanto TNF- α como bFGF incrementaron de forma significativa la expresión de $\alpha V\beta 3$ en HIMEC. Los extractos de mucosa coló-

nica de EC y CU tuvieron una mayor concentración de IL-8 y bFGF que los de colon normal ($p < 0,01$). Los extractos de EC y CU indujeron una migración de HIMEC tres veces mayor que los extractos de colon normal. Se demostró que dicha migración es dependiente de IL-8 y bFGF, mediante el bloqueo de estos factores con anticuerpos monoclonales.

Conclusiones: La mucosa colónica de los pacientes con EC y CU se caracteriza por un incremento de la vascularización y de la neoangiogénesis. La mucosa inflamada presenta, además, una mayor concentración de factores proangiogénicos y una mayor capacidad para estimular la neoangiogénesis. Estos hallazgos proporcionan la base para evaluar nuevas estrategias terapéuticas, basadas en la modulación de la angiogénesis.

ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE LA PREVALENCIA Y EL IMPACTO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS (CMV) EN LA COLITIS ULCEROSA (CU)

R. Vega*, E. Domènech*, A. Hernández**, I. Ojanguren***, E. García-Planella*, I. Bernal*, M. Rosinach*, J. Boix*, E. Cabré* y M. A. Gassull*

*Digestivo Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona,

**Microbiología Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona,

***Anatomía Patológica Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

La infección colónica por CMV se ha asociado a diversas enfermedades graves del colon (CU corticorretractaria, colitis isquémica, megacolon tóxico), sin que se conozca su prevalencia y relevancia clínica.

Objetivo: Evaluar la prevalencia de la infección colónica por CMV en distintos grupos de pacientes con CU y en comparación con la población general, así como la influencia del CMV en la evolución clínica de la CU.

Métodos: estudio prospectivo observacional que incluyó diferentes grupos: 1) CU activa tributaria de tratamiento esteroideo; 2) CU activa refractaria a esteroides; 3) CU inactiva tratada con azatioprina (AZA); 4) CU inactiva tratada con 5ASA; y 5) controles sanos. A todos se les practicó rectosigmoidoscopia y toma de biopsias para tinción de hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica para CMV y detección de ADN-CMV. También se determinó la antigenemia de CMV en sangre periférica. Los individuos con CU activa se trataron con prednisona 1mg/kg/día (o dosis equivalentes) y se repitieron las determinaciones virológicas tras 7-10 días de tratamiento. Los pacientes corticorretractarios se trataron con CyA ev, efectuándose las determinaciones al inicio y tras 7-10 días del tratamiento. Los pacientes con CU activa e infección por CMV se trataron con ganciclovir 5mg/kg/12h durante 14-21 días. En los casos de mala evolución clínica, se efectuaron las determinaciones en la pieza de colectomía.

Resultados: Se incluyeron 25 sujetos en el grupo 1, 18 en el grupo 2, 21 en el grupo 3, 25 en el grupo 4 y 25 en el grupo 5. El tiempo medio de evolución de la CU fue de 82 meses, sin diferencias significativas entre los grupos. La CU fue universal en el 53% de los casos de los grupos 1 y 2, 90% del grupo 3 y 27% del grupo 4. El porcentaje de pacientes con AZA previa a la inclusión fue de 25% y 23% en los grupos 1 y 2, respectivamente. El porcentaje de serologías positivas para CMV en el momento de la inclusión fue de 65% (grupo 1), 66% (grupo 2), 75% (grupo 3), 84% (grupo 4) y 88% (grupo 5), diferencias sin significación estadística. Se detectaron 8 casos de infección por CMV (prevalencia del 7,4%). El diagnóstico fue por biopsia endoscópica en 6 casos y por pieza quirúrgica en 2. Seis casos correspondían al grupo 2 y 2 al grupo 1, lo que supone una prevalencia de infección por CMV en la CU activa corticorretractaria del 35%. Cinco pacientes recibieron ganciclovir; 3/5 evolucionaron favorablemente.

Conclusiones: la sobreinfección por CMV es más frecuente en la CU activa (especialmente si es refractaria a tratamiento esteroideo) que en la CU inactiva y la población sana. El tratamiento antiviral se asocia a mejoría clínica en una proporción elevada de casos.

FENOTIPACIÓN DE LA TIO PURINA METIL TRANSFERASA (TPMT) EN UN AMPLIO GRUPO DE POBLACIÓN ESPAÑOLA

C. Cara Terribas^a, L. Rodrigo^b, A. López San Roman^c, J.P. Gisbert^d, J. Hinojosa^e y L. G. Guijarro^f

^aDepartamento Científico Celltech Pharma. Madrid, ^bDigestivo H. Central Asturias. Oviedo, ^cDigestivo H. Ramón y Cajal. Madrid, ^dDigestivo H. La Princesa. Madrid, ^eM. Interna H. de Sagunto. Valencia, ^fU. Toxicología Hepática U. Alcalá de Henares. Madrid.

Antecedentes: La azatioprina (AZA) es considerada, en la actualidad, un tratamiento clave en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU). AZA se transforma en un primer paso, mediado por Glutathione, en 6-mercaptopurina (6-MP) y a partir de ahí a través de tres vías enzimáticas competitivas, en diferentes metabolitos con distinta actividad clínica. La expresión fenotípica de la enzima TPMT determina, en buena parte, el riesgo de toxicidad hematológica de AZA, convirtiéndose en un importante marcador de optimización terapéutica.

Objetivo: Estudiar el fenotipo metabolizador de la TPMT en un amplio grupo de pacientes afectados de EC, CU, Esclerosis Múltiple (EM) y otros trastornos autoinmunes, para establecer la distribución de la actividad enzimática, comparando las patologías más frecuentemente representadas.

Pacientes y métodos: Se monitorizó la actividad enzimática TPMT en 11.273 pacientes, de los cuales 4.504 presentaban EC, 1.781 CU y 752 EM. Se utilizó un método radioquímico para la obtención de la expresión fenotípica (Ther Drug Monit. 2001; 23:536).

Resultados: En la muestra general, la actividad TPMT mostró una distribución normal, con media, mediana y rango de: 21,83; 21,80 y 1,0-46,4 U/ml eritrocitos empaquetados. Tal y como se había reportado previamente (Mult Scler. 2002; 8:243) la media de actividad TPMT en pacientes con EC y CU no mostraba diferencias significativas, mientras que era significativamente inferior en pacientes con EM.

Conclusiones: La distribución de actividad TPMT en los subgrupos patológicos evaluados muestra una distribución normal. Siguiendo los criterios de Weinshilboum-Sladek, el 89,4%, el 9,7% y el 0,9% de nuestra población presentaron índices de actividad TPMT altos, intermedios y bajos respectivamente. La monitorización TPMT previa al tratamiento con azatioprina es una herramienta útil, aunque no suficiente, para reducir el elevado riesgo de mielotoxicidad que afectaría a cerca del 1% de la población española.

GRANULOCITOAFERESIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA INTestinal (EICI) CORTICODEPENDIENTE. ESTUDIO PILOTO ABIERTO

J. Hinojosa del Val^a, E. Domenech Morral^b, M. Esteve^c, F. Gómez Camacho^d, F. Gomollón^e, P. Nos Mateu^f, A. Obrador Adrover^g, J. Reina^h, C. Saro Gismeraⁱ y M. A. Gassull Duró^b

^aMedicina Interna Hospital Sagunto. Sagunto, ^bAparato Digestivo Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona), ^cMedicina Interna Hospital Mutua Tarrasa. Tarrasa, ^dAparato Digestivo Hospital Reina Sofía. Córdoba, ^eAparato Digestivo Hospital Miguel Servet. Zaragoza, ^fAparato Digestivo Hospital La Fe. Valencia, ^gAparato Digestivo Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca, ^hAparato Digestivo Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, ⁱAparato Digestivo Hospital Cabueñes. Gijón.

Introducción: Los linfocitos y granulocitos son determinantes en la activación y mantenimiento de la inflamación en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Estudios abiertos y controlados frente a prednisona sugieren que la aféresis de granulocitos (GCA) podría ser una opción de tratamiento en estos pacientes.

Objetivos: 1) Evaluar la eficacia de GCA en inducir la remisión en pacientes con EII corticodependiente; 2) Evaluar el efecto de GCA sobre la retirada de esteroides; 3) Evaluar el efecto de GCA sobre las lesiones endoscópicas en la colitis ulcerosa (CU); y 4) evaluar la seguridad de la técnica.

Pacientes y métodos: Se incluyeron pacientes con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU), que presentasen corticodependencia definida por: (a) imposibilidad de retirar esteroides sistémicos por recidiva de la actividad de la EII o (b) presentar ≥ 2 brotes de actividad que requieren esteroides sistémicos en un período de 6 meses. El fracaso de tratamiento inmunosupresor convencional (azatioprina, metotrexate) no se consideró criterio de exclusión. Los pacientes iniciaban tratamiento con prednisona 60mg/d en la semana 0, reduciéndose semanalmente 10mg si el paciente mejoraba clínicamente. En la semana 1 se iniciaba un programa de GCA con un total de 5 sesiones (1 x semana). Se evaluó la respuesta a las 6 semanas, considerándose remisión si el paciente presentaba un índice de actividad inactivo (Truelove modificado en la CU, Van Hees o CDAI en EC) junto a la retirada completa de los esteroides. En los

pacientes con CU se evaluó el índice de actividad endoscópica de forma basal y a la semana 6.

Resultados: Se incluyeron 26 pacientes (14 CU, 12 EC). Más de la mitad de pacientes eran refractarios a tratamiento inmunosupresor. En la CU, el 64% de pacientes alcanzaron la remisión y el 27% mejoría clínica; además, el 72% de los casos consiguió la remisión endoscópica y un 18% adicional mejoró las lesiones. En la EC, el 73% de los pacientes se hallan en remisión a las 6 semanas. Se registraron 5 acontecimientos adversos (1 sobreinfección colónica por CMV, 1 sepsis por catéter, 1 neumonía, 2 cefalea) que en ningún caso obligaron a la retirada del estudio.

Conclusiones: la GCA parece ser eficaz y segura a corto plazo en el tratamiento de la EII corticodependiente. En la CU, la eficacia clínica se asocia a la remisión endoscópica en la mayoría de casos.