

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XV Reunión Nacional de la Asociación Española de Gastroenterología

Madrid, 21-23 de marzo de 2012

COMUNICACIONES ORALES

Esófago, estómago, duodeno y trastornos funcionales digestivos

INFLUENCIA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL SOBRE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO

I. Modolell^a, E. Esteller^b, F. Segarra^b y F. Mearin^c

^aConsorci Sanitari de Terrassa, Barcelona. ^bHospital General de Catalunya, Barcelona. ^cCentro Médico Teknon, Barcelona.

Introducción: La enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) y el síndrome de apnea del sueño (SAS) coinciden con frecuencia en el mismo individuo, y comparten algunos mecanismos fisiopatológicos. Un índice de masa corporal (IMC) elevado es un factor de riesgo para el desarrollo tanto de la ERGE como del SAS. Además, el tratamiento de la ERGE mejora el SAS en pacientes con ambas patologías. Se ha sugerido que el IMC pueda predecir la respuesta a inhibidores de bomba de protones (IBP) en pacientes con ERGE (Fletcher et al. Gut 2011;60:442-8).

Objetivo: Analizar la influencia del IMC sobre la respuesta al tratamiento con IBP en pacientes con SAS leve/moderado en relación a: sintomatología de ERGE, mejora del SAS y pHmetría esofágica.

Métodos: Evaluamos de forma prospectiva pacientes con SAS que consultaron por ronquido. Estudiamos los síntomas típicos y atípicos de ERGE y realizamos una pHmetría de 24 horas de doble canal y una polisomnografía (PSG) de forma simultánea. Los pacientes fueron clasificados según su IMC en normales (< 25), con sobrepeso (25-30) y obesos (> 30). Se realizó tratamiento con pantoprazol (80 mg/día 4 semanas, y 40 mg/día al menos 8 semanas más) y al finalizar éste repetimos la pHmetría y PSG, y evaluamos la respuesta clínica. La respuesta clínica en el SAS fue valorada en relación al grado de ronquido, apnea y somnolencia. La mejoría en la PSG se definió como un descenso en el 50% del índice de apnea-hipopnea (IAH), o un IAH menor a 20 (criterios de Stanford).

Resultados: 199 pacientes con SAS participaron en el estudio (157 hombres, 42 mujeres), edad media 49 años (20-76), e IMC de 28 (19-41); 75% de ellos también tenían síntomas típicos (n = 101) y/o atípicos (n = 114) de ERGE. En función del IMC 35 pacientes tenían un peso normal, 113 presentaban sobrepeso, y 52 eran obesos.

Encontramos reflujo ácido patológico en el esófago distal del 72% de nuestros pacientes. Los pacientes que referían clínica de RGE tenían tendencia a tener un mayor IMC, pero la correlación no llegó a alcanzar significación estadística. 116 pacientes completaron el tratamiento con pantoprazol y el seguimiento. La sintomatología de ERGE mejoró en el 99% de los pacientes, mientras que el SAS mejoró clínicamente y/o polisomnográficamente en el 78%. La respuesta del SAS al tratamiento IBP fue independiente del IMC (p = 0,22). La pHmetría post-tratamiento se normalizó en 85% de los pacientes, pero el IMC ni predijo la respuesta pHmétrica ni la respuesta al tratamiento con IBP (p = 46).

Conclusiones: La respuesta clínica y pHmétrica al tratamiento con IBP es muy buena en pacientes con SAS y ERGE, pero es independiente del IMC. El IMC no puede utilizarse como un predictor de respuesta al tratamiento IBP en pacientes con SAS y ERGE.

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA Y PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AINE O ASPIRINA

C. Sostres Homedes^a, R. Benito^a, P. Carrera^{a,b}, M.T. Arroyo^a, P. Roncales^a, L.A. García-Rodríguez^c y A. Lanás^b

^aHospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. ^bCIBERehd. ^cCEIFE, Madrid.

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y la toma de AINE/AAS son factores de riesgo independientes para el desarrollo de úlcera péptica (UP). Meta-análisis de estudios observacionales, basados en estudios con pequeño tamaño muestral, han demostrado efecto sinérgico entre la toma de AINE y la infección por Hp para el desarrollo de UP no complicada, sin embargo la interacción entre estos dos factores o entre la AAS dosis baja y la infección por Hp ha sido menos investigada.

Objetivo: Determinar el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) asociado a la interacción entre la infección por Hp y el uso reciente de AINE y AAS dosis baja.

Métodos: Estudio caso-control hospitalario entre 2006-2011. Se incluyeron de manera consecutiva pacientes ingresados por HDA confirmada por el personal hospitalario y endoscopia. Los controles se ajustaron por edad, hospital y mes de ingreso. Los casos y los controles fueron entrevistados con una encuesta estructurada di-

rigida al consumo de AINE y AAS. La infección por Hp se determinó por Western Blot (Bioblot Helicobacter, Biokit SA. Barcelona, España). Los riesgos relativos (RR) asociados con los diferentes factores y la interacción entre AINE/AAS e infección por Hp se estimaron por análisis de regresión logística.

Resultados: 519 casos y 519 controles con edad media $61,7 \pm 15,9$ y $60,4 \pm 15,3$ respectivamente; 30,1% varones. 72,3% de los casos y 46,7% de los controles fueron Hp positivos [RR: 3,0; (IC95% 2,3-3,9)]; el 33% de los casos y el 12% de los controles fueron consumidores recientes de AINE [RR: 3,6 (2,6-5,0)], el 15 y el 11% fueron consumidores de AAS dosis baja respectivamente [RR: 1,4 (1,0-2,0)]. Los RR de la interacción entre los diferentes fármacos y Hp se resumen en la tabla.

Conclusiones: La infección por Hp, el consumo de AINE y AAS dosis baja son factores de riesgo independiente para HDA. La infección por Hp potencia significativamente el riesgo de HDA en consumidores de AINE pero no en consumidores de AAS.

RRs de HDA para la interacción entre la infección por Hp y el consumo de AINE/AAS

Factor	RR* (IC95%)
No AINEs-No Hp	Ref
AINEs-No Hp	5,5 (3,2-9,4)
No AINEs-Hp	3,5 (2,5-4,8)
AINEs-Hp	12,2 (7,5-20,0)
No AAS-No Hp	Ref
AAS-No Hp	2,1 (1,2-3,9)
No AAS-Hp	3,3 (2,4-4,5)
AAS-Hp	4,0 (2,3-7,1)

Ajustado por sexo, edad, historia de úlcera péptica, tabaco y consumo de AINE/AAS.

ANÁLISIS DE LA METILACIÓN DE P16 EN LA TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA DEL ESÓFAGO DE BARRETT

E. Chueca^a, C. Hörndler^b, A. Puertas^b, M. Strunk^{a,c}, M.A. García-González^{a,c}, P. Jiménez^c, A. Lanas^{a,c,d} y E. Piazuelo^{a,c}

^aInstituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Zaragoza.

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ^cCIBEREHD. ^dHospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: El diagnóstico de riesgo neoplásico en los pacientes con esófago de Barrett (EB) descansa exclusivamente en criterios histológicos. Las alteraciones epigenéticas se producen de forma precoz y frecuente en muchos tumores, lo que los convierte en potenciales biomarcadores de progresión a adenocarcinoma.

Objetivo: Evaluar el grado de hipermetilación del gen p16 en muestras de tejido esofágico normal y muestras que representen los diferentes estadios de progresión neoplásica.

Métodos: Estudio retrospectivo (1998-2010) para evaluar el grado de metilación de p16 en un total de 94 muestras obtenidas mediante microdissección por captura láser (LCM) a partir de 75 bloques de tejido parafinado procedentes de 58 pacientes con EB, seleccionados en las bases de datos de los Servicios de Anatomía Patológica de los H.U. Miguel Servet y Clínico de Zaragoza. El diagnóstico histológico fue realizado por 2 patólogos expertos, que las clasificaron según los criterios de Riddell en 5 categorías: negativo para displasia (ND), indefinido para displasia (ID), displasia de bajo grado (DBG), displasia de alto grado (DAG) y adenocarcinoma de esófago (ACE). Mediante LCM se seleccionaron las regiones de la

muestra que presentaban un mismo grado de lesión histológica, obteniendo un mínimo de 2500 células. Se realizó extracción de ADN (QIAampDNA Mini Kit, Qiagen) y conversión del mismo con bisulfito sódico. El porcentaje de metilación de 7 dinucleótidos CpG localizados en el exón 1 (+199 a +235) del gen de p16 se cuantificó mediante pirosecuenciación (PyroQ-CpG, Biotage). El análisis estadístico se realizó mediante test no paramétricos (Kruskal-Wallis y Mann-Whitney).

Resultados: El máximo grado de lesión encontrado de los especímenes utilizados fue ND en 33 casos, 3 ID, 25 DBG, 1 DAG y 12 ACE y 1 epitelio escamoso (EE). En algunos especímenes, estas lesiones coexistían con otros grados de lesión o contenían EE, por lo que tras LCM se obtuvieron un total de 15 muestras de EE, 34 ND, 3 ID, 26 DBG, 4 DAG y 12 ACE. El EE mostró niveles de metilación de p16 significativamente inferiores a los demás grupos de lesión: [6% (5-11%)] en EE vs 11% (7%, 39,5%) en el grupo ND/ID, $p = 0,0021$; 10,5% (6%, 24%) en DBG, $p = 0,04$; [44,5% (9%, 65,5%)] en el grupo de DAG/ACE, $p = 0,001$. Este último grupo presentaba además valores significativamente más elevados que los especímenes correspondientes a metaplasia tanto con DBG ($p = 0,01$), como ND/ID ($p = 0,03$).

Conclusiones: La metilación de p16 es un evento temprano en la transformación neoplásica del esófago de Barrett que aumenta de forma paralela a la gravedad de la lesión histológica. Se necesitan estudios adicionales para determinar su valor como marcador de riesgo.

CARACTERÍSTICAS PSICOLÓGICAS Y PSICOPATOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

A. Rodríguez^a, F.J. Eiroa-Orosa^a, A. Accarino^b, C. Malagelada^b y F. Azpiroz^b

^aServicio de Psiquiatría, CIBERSam; ^bServicio de Aparato Digestivo, CIBERehd. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.

Introducción: Los pacientes con trastornos funcionales digestivos (TF) habitualmente presentan comorbilidad psicopatológica.

Objetivo: Determinar si estos pacientes tienen características psicológicas diferentes de los pacientes con alteración motora intestinal (AM) y su relación con la sensación subjetiva de gravedad.

Métodos: Se estudiaron de forma prospectiva los pacientes ingresados durante un año en un centro de referencia por síntomas digestivos crónicos graves con sospecha de alteración motora intestinal. El diagnóstico se estableció tras descartar patología orgánica en base a los hallazgos en el estudio de manometría gastrointestinal. Durante los primeros 5 días del ingreso y antes del diagnóstico se realizó una entrevista psiquiátrica semi-estructurada con las siguientes escalas autoadministradas: Short Form Health Survey (SF-36) para la calidad de vida, Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), Symptom Checklist Revised (SCL-90R) para valoración de la psicopatología general y Revised Neuroticism-Extroversion-Openness Personality Inventory para valoración de los rasgos de personalidad. La gravedad médica objetiva se midió mediante el índice de Karnofsky.

Resultados: Se valoraron inicialmente 56 pacientes (9 hombres, 47 mujeres; 14-75 años). De éstos, 4 se diagnosticaron de trastorno de la conducta alimentaria y fueron excluidos del análisis. Diecisiete pacientes (4 hombres y 13 mujeres; 17-74 años) se diagnosticaron por criterios manométricos de AM y 35 de TF (5 hombres, 30 mujeres; 15-69 años; 4 síndrome de rumiación, 17 dispepsia funcional, 10 distensión abdominal funcional y 4 intestino irritable). No se hallaron diferencias significativas en la gravedad objetiva (índice de Karnofsky 71 ± 13 en TF y 64 ± 20 en AM; NS). Los pacientes con AM mostraron una buena correlación entre la gravedad médica objetiva y el componente físico de calidad de vida percibida (SF-36)

($r = -0,715$, $p < 0,005$); sin embargo, en el grupo de pacientes con TF la correlación fue pobre ($r = 0,106$, NS) y la mitad de los pacientes mostraron una funcionalidad percibida muy baja en relación a su gravedad médica. No se detectaron diferencias en los rasgos de psicopatología y personalidad entre pacientes motores y funcionales. Sin embargo, los pacientes con mala correlación presentaron un perfil más depresivo (HAD 6 ± 4 vs 4 ± 4), neurótico (puntuación T NEO Neuroticismo 54 ± 14 vs 46 ± 11) y obsesivo (puntuación T SCL90-R Obsesividad 60 ± 15 vs 53 ± 13). Al analizar todas las variables mediante un análisis multivariante, la obsesividad fue la mejor variable para predecir una mala correlación entre percepción de calidad de vida y gravedad médica.

Conclusiones: Los pacientes con trastornos funcionales digestivos tienen características psicopatológicas y de personalidad distintas a la de los pacientes con una alteración motora intestinal y que están relacionadas con una mala correlación entre gravedad objetiva y percibida.

CAPACIDAD DE INGESTA CALÓRICA AD-LIBITUM Y RESPUESTA POSTPRANDIAL NEUROENDOCRINA MEDIDAS MEDIANTE COMIDA BUFFET-LIBRE O TEST ESTANDARIZADO CON UN NUTRIENTE LÍQUIDO. ¿SON COMPARABLES?

M. Puigvehí Badosa^a, B. Gras-Mirallès^a, S. Torra^a, I.A. Ibáñez^a, M.C. Alonso Romera^a, J. Hernández^b, R. Casamitjana^c, F. Bory Ros^a, M. Andreu García^a y S. Delgado-Aros^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^bLaboratori de Referència de Catalunya.

^cLaboratori de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona.

Introducción: La ingesta calórica ad-libitum (saciedad) es una variable de interés en los estudios de obesidad al igual que su control neuroendocrino. El patrón oro actual mide la energía ingerida durante una comida tipo buffet-libre. Esto es caro y dificulta la comparación entre estudios. Recientemente, se ha propuesto el uso de nutrientes líquidos como un modo más estandarizado, sencillo y barato para medir la saciedad.

Objetivo: Comparar la energía y macronutrientes ingeridos así como la respuesta postprandial neuroendocrina durante un buffet-libre y un test-bebible.

Métodos: Voluntarios sanos realizaron ambos tests, buffet-libre y bebible, en dos días distintos separados una semana, a la misma hora y en orden aleatorio. Ambos días se midieron calorías (Kcal) totales y gramos (gr) de los diferentes macronutrientes ingeridos así como los niveles plasmáticos de neuropéptidos/hormonas relacionados con la saciedad. El día del test-bebible los participantes ingerían Ensure a velocidad constante hasta alcanzar la saciedad máxima. El día del buffet se ofrecía a los participantes un buffet libre con comida en exceso que comían hasta alcanzar la saciedad máxima. Ambos días se extrajeron muestras de sangre en ayunas ($n = 1$) y postprandiales ($n = 3$). Ambos tests se compararon mediante análisis apareado y coeficientes de correlación de Spearman ($Rho -1$ a $+1$). Exploramos también modelos de predicción de saciedad para ambos tests usando regresión múltiple. Los datos son medias (IC95%).

Resultados: Evaluamos 24 voluntarios (16D/8H), edad 37 años (31; 41), IMC $24,5 \text{ Kg/m}^2$ (23; 26) y niveles en ayunas de leptina de 8.462 pg/ml (5.802; 11.122). Se ingirieron de media más calorías durante el buffet que durante el test-bebible (1.191 Kcal vs 1.017 Kcal; $p = 0,03$). Sin embargo, hubo correlación positiva significativa entre las calorías ingeridas con ambos tests ($Rho = 0,64$, $p = 0,0008$). Los gramos de proteínas y de carbohidratos ingeridos fueron similares en ambos tests y positivamente correlacionados (Buffet: Prots 43 g, HdC 128 g; Test-bebible: Prots 41 g, HdC 138 g; $Rho = 0,57$, $p = 0,004$; y $Rho = 0,66$, $p = 0,0005$, respectivamente).

La ingesta de lípidos fue mayor el día del buffet (57 g vs 34 g, $p = 0,0001$), pero con correlación positiva con el test bebible ($Rho = 0,5$, $p = 0,03$). Las ratios posprandial/ayunas de glucosa, insulina, glucagón, leptina, ghrelina, GLP-1, PP y PYY fueron similares para ambos tests ($p > 0,05$). Sólo el incremento postprandial de CCK fue superior durante el test bebible ($p = 0,03$). Los modelos de predicción de saciedad explorados dieron los mismos resultados para ambos tests; así, el sexo y la respuesta postprandial de GLP-1 (ambos $p < 0,001$) fueron predictores independientes de la energía ingerida en el test bebible ($R^2: 80\%$, $p < 0,001$) y el buffet libre ($R^2: 65\%$, $p < 0,001$).

Conclusiones: El test con nutriente líquido podría ser utilizado para medir la saciedad en estudios poblacionales o ensayos clínicos multicéntricos.

CONSULTAS MÉDICAS POR ESTREÑIMIENTO CRÓNICO: LOS SÍNTOMAS “NO CLÁSICOS” SON MEJORES PREDICTORES QUE LOS SÍNTOMAS “CLÁSICOS”

F. Mearin^a y E. Rey^b

^aCentro Médico Teknon, Barcelona. ^bHospital Clínic San Carlos, Madrid.

Introducción: El estreñimiento crónico (EC) es muy frecuente en la población general pero no todos los sujetos buscan atención médica.

Objetivo: Evaluar qué síntomas (y criterios) discriminan mejor entre las personas que consultan o no por EC.

Métodos: Se estudió mediante entrevista telefónica a una muestra aleatoria de la población española estratificada por edad, género y lugar de residencia ($N = 1.500$). Se registraron los síntomas

	No consultan	Consultan
Edad	45,9 \pm 16,5	48,4 \pm 17,7
Mujeres	135 (72,6%)	98 (79%)
Menos de 3 dep/sem		
Nunca o a veces	145 (78%)	85 (68,5%)
Frecuente o siempre	41 (22,3%)	39 (31,5%)
Heces duras*		
Nunca o a veces	120 (64,6%)	62 (50%)
Frecuente o siempre	66 (35,4%)	62 (50%)
Esfuerzo excesivo**		
Nunca o a veces	132 (71%)	67 (54%)
Frecuente o siempre	54 (29%)	57 (46%)
Evacuación incompleta*		
Nunca o a veces	136 (73,1%)	75 (60,5%)
Frecuente o siempre	50 (26,9%)	54 (43,6%)
Bloqueo anal**		
Nunca o a veces	154 (82,8%)	83 (66,9%)
Frecuente o siempre	32 (17,2%)	41 (33,1%)
Digitalización*		
Nunca o a veces	170 (91,4%)	103 (83,1%)
Frecuente o siempre	16 (8,6%)	21 (16,9%)
Criterios EC (Roma III)**	79 (42,5%)	73 (58,9%)
Criterios SII-E (Roma III)**	11 (5,9%)	13 (10,5%)
SF-12		
Componente físico	48,5 \pm 9,7	46,3 \pm 11,2
Componente mental*	49,8 \pm 10,4	46,3 \pm 11,2

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

digestivos mediante una versión validada al español del cuestionario de Roma III, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) utilizando el SF-12, y la auto-consideración de estreñimiento, las visitas médicas y pruebas, y la utilización de laxantes con cuestionario específico. Evaluamos los síntomas considerados “clásicos” de EC como la frecuencia deposicional (FD) y la presencia de heces duras (HD), así como los “no clásicos”: esfuerzo defecatorio (ED), evacuación incompleta (EI), bloqueo anal (BA) y digitalización (D). Los sujetos también fueron evaluados de acuerdo a los criterios de Roma III para EC y síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E).

Resultados: Entre los 1.500 sujetos de la población general el 20,6% se autoconsideraban estreñidos y el 40% de ellos habían consultado a un profesional médico durante el año anterior debido a estreñimiento. FD y HD no fueron diferentes entre consultadores y no consultadores. Sin embargo, los consultadores tenían más ED, EI, BA y D; también cumplían con mayor frecuencia criterios de EC y SII-E, y el componente mental del SF-12 estaba más alterado (tabla). En el modelo multivariante las variables independientes asociadas con consulta médica fueron: cumplir criterios de Roma III para EC (OR 1,9; 1,2-3,0) y bloqueo anal (2,2; 1,3-3,9); el componente mental del SF12 estuvo inversamente relacionado (0,97; 0,95-0,99).

Conclusiones: Los síntomas “no clásicos” y los criterios de Roma III predicen mejor la consulta médica que los síntomas considerados “clásicos”.

Oncología

VARIANTES DE SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA ASOCIADAS CON CÁNCER DE COLON DE DEBUT PRECOZ

M.D. Giraldez^{a,b,c}, A. López-Doriga^{a,d,e}, L. Bujanda^{a,f}, A. Abul^g, X. Bessa^g, C. Fernández-Rozadilla^{h,i}, J. Muñoz^{a,b}, M. Cuatrecasas^b, R. Jover^l, R. Xicola^k, X. Llor^k, J.M. Piqué^b, A. Carracedo^{h,i}, C. Ruiz-Ponte^{h,i}, A. Cosme^{a,f}, J.M. Enríquez-Navascués^{a,f}, V. Moreno^{d,e}, M. Andreu^g, A. Castells^{a,b,c}, F. Balaguer^{a,b,c} y S. Castellví-Bel^{a,b,c}

^aCIBEREHD. ^bInstitut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona. ^cIDIBAPS. ^dCIBERESP. ^eIDIBELL-Institut Català d'Oncologia (ICO), Barcelona. ^fServicio de Gastroenterología, Hospital de Donostia, Guipúzcoa. ^gHospital del Mar, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona. ^hCIBERER. ⁱFundación Pública Galega de Medicina Xenómica, A Coruña. ^jServicio de Gastroenterología, Hospital General de Alicante. ^kSection of Digestive Diseases and Nutrition, University of Illinois, Chicago.

Introducción: El cáncer de colon (CCR) de debut precoz (< 50 años) es sugestivo de predisposición hereditaria. Sin embargo, los síndromes hereditarios de CCR, síndrome de Lynch y CCR asociado a MUTYH, únicamente explican el 15-20% de los casos de debut precoz. Recientemente, los estudios de asociación pangenómica (GWAS) han identificado 10 variantes comunes de baja penetrancia que confieren susceptibilidad al CCR. Además, algunas de estas variantes parecen estar asociadas con características fenotípicas y/o familiares.

Objetivo: Establecer la prevalencia de las variantes de susceptibilidad al CCR en el CCR de debut precoz y analizar su correlación con características clínicas y familiares. **Pacientes y métodos:** Se reclutaron 191 pacientes con CCR de debut precoz. Se recogió información demográfica, clínico-patológica y familiar. Se excluyeron los casos con diagnóstico o alta sospecha de síndrome de Lynch y los portadores homocigotos de MUTYH. Se obtuvieron muestras de DNA de tejido parafinado colónico o de sangre periférica en todos

los casos. Se genotiparon mediante tecnología TaqMan 10 variantes de susceptibilidad de CCR localizadas en 8q23.3 (rs16892766), 8q24.21 (rs6983267), 10p14 (rs10795668), 11q23.1 (rs3802842), 15q13.3 (rs4779584), 18q21 (rs4939827), 14q22.2 (rs4444235), 16q22.1 (rs9929218), 19q13.1 (rs10411210) y 20p12.3 (rs961253). La cohorte de debut precoz se comparó con una cohorte de casos de CCR > 65 años (n = 1.264) reclutados en el estudio EPICOLON. La asociación de cada variante con debut precoz o tardío se analizó usando modelos de regresión logística para 3 modelos de herencia diferentes (codominante, dominante y aditivo) mediante el paquete SNPAssoc R. La asociación entre genotipos y características clínico-patológicas y familiares se estimó también mediante regresión logística.

Resultados: No se encontraron diferencias en la media del número total de alelos de riesgo portados por los individuos de las dos cohortes (10 vs 9,8; p = 0,14). Sin embargo, la cohorte de debut precoz presentó una mayor frecuencia de portadores del alelo de riesgo en rs3802842 (OR = 1,5, IC95% 1,1-2,05, p = 0,0096, modelo dominante) y rs4779584 (OR = 1,39, IC95% 1,02-1,9, p = 0,0396, modelo dominante) y de homocigotos para rs10795668 (p = 0,02, modelo codominante). Además, en dicha cohorte las variantes 14q22 (rs4444235), 11q23 (rs3802842) y 20p12 (rs961253) se asociaron con antecedentes familiares de CCR y de tumores del espectro Lynch.

Conclusiones: Las variantes de susceptibilidad en 10p14, 11q23.1 y 15q13.3 podrían tener un papel importante en la predisposición al CCR de debut precoz. La asociación de algunas variantes de riesgo con características clínicas y/o familiares podría ser relevante para las estrategias de cribado y seguimiento del CCR por lo que debería explorarse en futuros estudios.

EL TEST DE SANGRE OCULTA EN HECES CUANTITATIVO (TSOHI) COMO HERRAMIENTA DE PRIORIZACIÓN DE COLONOSCOPIA ES SUPERIOR A LA VALORACIÓN DE LOS SÍNTOMAS

L. Rodríguez-Alonso^a, F. Rodríguez-Moranta^a, A. Berrozpe^a, A. Ruiz-Cerulla^a, X. Ariza^a, T. Lobatón^a, G. Binefa^b, V. Moreno^b y J. Guardiola^a

^aServei de Gastroenterologia, Hospital de Bellvitg, Barcelona. ^bIDIBELL, Institut Català d'Oncologia (ICO), Barcelona.

Introducción: Las autoridades de diversos países han introducido sistemas de priorización basados en síntomas para el diagnóstico rápido del cáncer colorrectal (CCR). No obstante, ninguno de ellos ha conseguido una eficiencia aceptable por falta de especificidad, el uso inadecuado de las normas de priorización o excesivas derivaciones. El TSOHi podría ser una herramienta útil y objetiva para la priorización de colonoscopias en los circuitos de diagnóstico rápido de cáncer.

Métodos: A 353 individuos remitidos para la práctica de una colonoscopia se les realizó un TSOHi y un cuestionario incluyendo síntomas, medicación y antecedentes personales y familiares de CCR. Se comparó la utilidad de los criterios clínicos, agrupación de síntomas (SIGN, NICE) y el TSOHi (positivo: > 75 ng/ml) en la detección de neoplasia avanzada (NA: adenoma avanzado + carcinoma).

Resultados: Se detectaron un total de 50 (14,8%) NA (10 carcinomas y 40 adenomas avanzados). La proporción de exploraciones priorizadas por el TSOHi, los criterios de NICE y los criterios de SIGN fueron el 19,8%, 12,2%, 15,9%; respectivamente. En la detección de NA, el TSOHi, los criterios NICE y los criterios SIGN demostraron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN: Se = 56%, 22%, 26%; Es = 86%, 89,4%, 85,8%; VPP = 40%, 25,6%, 26%; VPN = 92,2%, 87,4%, 87,5%. Más importante todavía, el TSOHi detectó el 100% (10/10) de los carcinomas infiltrantes, mientras los criterios NICE y SIGN un 40 y 50%, respectivamente. El número de colonoscopias necesarias

para la detección de una NA y de un carcinoma infiltrante fue de 2,5 y 7 para TSOHi, 3,9 y 8,6 para criterios NICE y 4,3 y 14 para criterios SIGN. Finalmente, un análisis multivariado identificó como factores predictivos independientes de NA la edad (OR: 1,04; IC1, 01-1,06; $p = 0,01$), el sexo (OR: 2,08; IC1, 03-4,23; $p = 0,04$), los antecedentes personales de adenoma (OR: 2,84; IC1, 34-6,05; $p = 0,007$), y el TSOH positivo (OR: 9,01; IC4, 23-19,23; $p < 0,0001$). Ninguno de los síntomas evaluados resultó como factor predictivo independiente de neoplasia.

Conclusiones: El TSOHi es un método sensible, eficiente y objetivo para la priorización de la colonoscopia en la detección de NA y CCR, superior a la valoración de los síntomas. Su validación prospectiva permitiría su implementación en Atención Primaria facilitando la toma de decisiones y mejorando la adecuación de las derivaciones para colonoscopia.

DIAGNÓSTICO DE POLIPOSIS ASOCIADA A MYH EN PACIENTES CON MÚLTIPLES PÓLIPOS EN EL COLON

C. Guarinos^a, M. Juárez-Quesada^a, R. Salas-Rico^a, L. Pérez-Carbonell^a, M. Rodríguez-Soler^a, J. Cubiella^b, F. Rodríguez-Moranta^c, L. Bujanda^d, E. Quintero^e, M. Herraiz^f, L. de Castro^g, A. Herreros de Tejada^h, M.L. Rincónⁱ, F. Polo Ortiz^j, J.M. Reñé^k, C. Cordero^l, A. Guerra^m, F. Martínezⁿ, J.C. Marín^o, M. Bustamante^p, V. Piñol^q, X. Bessa^r, F. Fernández Bañares^s, J. Balmaña^t, A. Serradesanferm^u, A. Castillejo^v, V.M. Barberá^w, C. Alenda^x, A. Payá^x, J.L. Soto^y y R. Jover^y

^aUnidad de Investigación, Hospital General Universitario de Alicante. ^bComplexo Hospitalario Universitario de Ourense. ^cHospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. ^dHospital de Donostia, Guipúzcoa. ^eServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. ^fClínica Universitaria de Navarra. ^gHospital Meixoeiro, Vigo. ^hHospital Puerta de Hierro, Madrid. ⁱHospital Bidasoa, Irún. ^jHospital de Basurto, Vizcaya. ^kHospital Arnau de Vilanova, Lleida. ^lHospital Virgen del Rocío, Sevilla. ^mHospital Virgen del Camino, Pamplona. ⁿInstituto Valenciano de Oncología, Valencia. ^oHospital 12 de Octubre, Madrid. ^pHospital de Alzira, Valencia. ^qHospital Universitari de Girona. ^rHospital del Mar, Barcelona. ^sHospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona. ^tHospital Vall d'Hebron, Barcelona. ^uServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona. ^vUnidad de Consejo Genético, Hospital Universitario de Elche, Alicante. ^wUnidad de Consejo Genético, Hospital General Universitario de Elche, Alicante. ^xServicio de Patología, Hospital General Universitario de Elche, Alicante. ^yServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Alicante. ^zUnidad de Gastroenterología, Hospital General Universitario de Alicante.

Objetivo: La poliposis asociada a MYH (MAP) generalmente aparece con un fenotipo de poliposis atenuada. En estos pacientes es frecuente la presencia tanto de pólipos adenomatosos como hiperplásicos. Este síndrome sigue un patrón de herencia autosómica recesiva y está asociado a mutaciones bialélicas en el gen MYH. El 80% de los casos en población europea se deben a dos mutaciones prevalentes. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de mutaciones en el gen MYH en casos de poliposis atenuada y explorar distintos métodos para el diagnóstico genético de esta enfermedad.

Métodos: Se incluyeron 443 pacientes (66% hombres) procedentes del estudio EPIPOLIP, un proyecto nacional multicéntrico, en el cual participan 24 hospitales españoles. Fueron incluidos pacientes con más de 10 pólipos adenomatosos y/o hiperplásicos. Se excluyeron aquellos pacientes que habían sido diagnosticados de poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Lynch. También fueron excluidos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y aquellos que sólo tenían pólipos hiperplásicos en el recto. Se estudió por

secuenciación las dos mutaciones prevalentes del gen MYH en todos los casos. En los pacientes heterocigotos para alguna de estas mutaciones, se llevó a cabo el análisis mutacional del gen completo para determinar la existencia de un segundo evento mutacional en trans. La ausencia de mutaciones en el gen APC fue confirmada en los casos con más de 15 adenomas.

Resultados: La edad media de diagnóstico fue de 58 años (rango 18-85). Un total de 171 pacientes (38,5%) tenían familiares de primer grado con pólipos colorrectales y 141 pacientes (35%) fueron diagnosticados de CCR. La media del número total de pólipos en estos pacientes fue de 18,5 (rango 10-207). En función de la histología de los pólipos, los casos fueron clasificados como poliposis adenomatosa (33,33%); poliposis mixta hiperplásica/adenomatosa (60,91%) y poliposis hiperplásica (5,75%). Tras el estudio de las 2 mutaciones prevalentes, sólo 22 de los 443 casos presentaban mutación bialélica. Un total de 20 casos fueron heterocigotos y 10 de ellos (50%), tras el estudio del gen completo, presentaban mutación patogénica en el otro alelo. Por lo tanto, 32 de 443 casos (5,6%) fueron diagnosticados de MAP y sólo el 68% de estos pacientes fueron diagnosticados a través del estudio de las 2 mutaciones prevalentes. Los pacientes con MAP mostraron una mediana de 55 pólipos (rango 10 a 207) y una edad media de diagnóstico de 54 años. El 34% de los casos tenía historia familiar y el 33% de los casos fueron diagnosticados de CCR. Además, el 40,6% presentaban tanto adenomas como pólipos hiperplásicos.

Conclusiones: Existe una baja frecuencia de mutaciones MYH entre los pacientes con poliposis atenuada. El fenotipo de MAP incluye con frecuencia pólipos hiperplásicos. Nuestros resultados apoyan la necesidad de un análisis completo del gen MYH en pacientes heterocigotos para las variantes recurrentes.

PREVALENCIA DE EPIMUTACIONES CONSTITUCIONALES DE MLH1 COMO CAUSA DE SÍNDROME DE LYNCH EN UNA POBLACIÓN NO SELECCIONADA DE CÁNCER COLORRECTAL

M. Rodríguez-Soler^a, L. Pérez-Carbonell^a, C. Guarinos^a, A. Castillejo^b, C. Egoavil^b, V. Barberá^b, E. Martínez-Dueñas^c, M.I. Castillejo^b, A. Martínez-Canto^b, B. Sánchez-Heras^b, C. Ruiz-Ponte^d, A. Brea^d, C. Alenda^e, A. Payá^e, C. Sánchez-Fortún^f, M. Juárez-Quesada^a, L. Bujanda^g, J. Clófent^h, X. Llorⁱ, M. Andreu^j, A. Castells^k, A. Carracedo^d, J.L. Soto^b y R. Jover^f

^aUnidad de Investigación, Hospital General Universitario de Alicante ^bUnidad de Consejo Genético, Hospital Universitario de Elche, Alicante. ^cUnidad de Consejo Genético, Hospital Provincial de Castellón ^dFundación Pública Galega de Medicina Xenómica, A Coruña. ^eServicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario de Alicante. ^fServicio de Gastroenterología, Hospital General de Alicante. ^gHospital de Donostia, Guipúzcoa. ^hHospital de Manises, Valencia. ⁱUniversity of Illinois, Chicago. ^jHospital del Mar, Barcelona. ^kServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: Los casos de cáncer colorrectal con pérdida de MLH1 e hipermetilación de su promotor son considerados habitualmente como esporádicos. La inactivación epigenética de MLH1 se ha descrito en un número reducido de casos de cáncer colorrectal (CCR) con un fenotipo similar al síndrome de Lynch pero con una secuencia normal de los genes reparadores de tumores. Todos estos casos de CCR asociado a epimutaciones constitucionales de MLH1 se han detectado en poblaciones seleccionadas, no hay estudios previos realizados en población no seleccionada por lo que se desconoce la prevalencia real de epimutaciones constitucionales de MLH1 en el CCR.

Objetivo: Determinar la prevalencia de epimutaciones constitucionales de MLH1 como causa de síndrome de Lynch en una po-

blación con CCR no seleccionada y compararla con una población seleccionada que cumpla los criterios de Bethesda revisados.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron 871 pacientes con CCR procedentes del estudio nacional multicéntrico Epicolon II y 1405 pacientes con CCR procedentes del Hospital General Universitario de Alicante. De ellos, 118 pacientes presentaban pérdida de expresión de MLH1. Para realizar la comparación se incluyó un grupo de 54 pacientes con CCR seleccionados, que cumplían algún criterio de Bethesda revisado, con pérdida de expresión de MLH1 procedentes de Unidades de Consejo Genético de Cáncer de la Comunidad Valenciana. Se realizó análisis genético en línea germinal de MLH1 e hipermetilación del promotor de MLH1 en tejido tumoral. En los pacientes con pérdida de expresión de MLH1 e hipermetilación de su promotor en ADN tumoral se realizó análisis de epimutaciones constitucionales de MLH1 mediante MS-MPLA en tejido sano.

Resultados: Un total de 72 pacientes (61%) con pérdida de expresión de MLH1 presentaron hipermetilación en MLH1 en ADN tumoral, 16 pacientes (22,2%) procedentes de una población seleccionada y 56 pacientes (77,8%) procedentes de una población no seleccionada. Un 26% de los pacientes procedentes de la población no seleccionada cumplían algún criterio de Bethesda revisado. No se detectó ninguna epimutación constitucional en el grupo de pacientes no seleccionados. Sin embargo, en el grupo de pacientes seleccionados, se detectó 1 caso de 16 (6,25%) que mostraba epimutación constitucional de MLH1, con metilación a nivel de sangre periférica, mucosa colo-rectal sana y mucosa oral.

Conclusiones: No se ha detectado ningún caso de epimutación constitucional de MLH1 en una población no seleccionada de 2276 pacientes con CCR. Sin embargo, sí se han detectado casos de epimutaciones constitucionales en una población seleccionada que cumple los criterios de Bethesda revisados. Estos resultados sugieren que el análisis de epimutaciones constitucionales de MLH1 debería incluirse dentro de la estrategia de cribado de Síndrome de Lynch sólo en aquellos casos seleccionados con un riesgo considerable de padecer este síndrome.

PUNTO DE CORTE DEL TEST INMUNOLÓGICO DE SANGRE OCULTA EN HECES (SOHI) EN EL CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL. ESTUDIO DE PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

C. Álvarez^a, M. Andreu^a, C. Hernández^b, F. Pérez-Riquelme^c, P. Vega^d, E. Pérez^e, L. Bujanda^f, M. Carrillo-Palau^g, J.D. Morillas^h, M.P. Roncalesⁱ, A. Castells^j y X. Bessa^a

^aSección de Gastroenterología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^bUnidad de Epidemiología, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^cUnidad de gestión Clínica de Digestivo, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. ^dComplejo Hospitalario Universitario de Ourense. ^eDirección General de Salud Pública, Valencia. ^fServicio de Gastroenterología, Hospital de Donostia, Guipúzcoa. ^gHospital Universitario de Tenerife. ^hHospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁱHospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ^jServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: La prevalencia de adenomas avanzados (AA), neoplasia avanzada (NA) y cáncer colorrectal (CCR) se correlaciona con el sexo masculino y la edad avanzada. Se desconoce el impacto que tienen la edad y el sexo en la precisión diagnóstica de diferentes puntos de corte (PDC) del test inmunológico de sangre oculta en heces (SOHi).

Objetivo: Evaluar la precisión diagnóstica de diferentes PDC de un test SOHi (100 y 125 ng/ml) respecto uno de referencia (75 ng/dl), en relación al sexo y la edad, en un programa poblacional de cribado de CCR.

Métodos: Del estudio COLONPREV (estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado diseñado para evaluar la eficacia de una única colonoscopia y el test SOHi bienal para reducir la mortalidad por CCR) se seleccionaron 10.611 individuos del brazo de SOHi. Se analizaron las lesiones diagnosticadas en 663 colonoscopias efectuadas por SOHi positivo (CCR, adenoma avanzado [AA], adenoma no avanzado [ANA] y NA). Se calculó la precisión diagnóstica según PDC 75, 100 y 125 ng/dl, considerando sexo y edad > 60 años.

Resultados: En el PDC de referencia, se detectaron 36 CCR, 252 AA y 288 NA. La tasa de CCR fue similar según sexo, y superior en el grupo de edad > 60 años ($p < 0,04$). La tasa de AA, NA y ANA fue superior en los hombres ($p < 0,001$) de > 60 años ($p < 0,05$). En mujeres, independientemente de la edad, y en hombres < 60 años, la tasa de CCR fue igual en los 3 PDC, con un aumento del 2% en la especificidad, objetivando un descenso (entre 3 y 7) en el número de casos a endoscopiar en todos los grupos. En hombres > 60 años, la sensibilidad para la detección de CCR disminuyó un 8,1% (del 100 al 91,7%) para el PDC 100 y 125 ng/dl respecto al de referencia. Respecto a la detección de AA y NA, independientemente de la edad y el sexo, el incremento del PDC condicionó un descenso en la sensibilidad (entre 7 y 11%) respecto al de referencia, sin diferencias en individuos a cribar ni endoscopiar.

Conclusiones: A pesar de una disminución en el número necesario de endoscopias para detectar CCR en mujeres y hombres jóvenes, el aumento del PDC disminuiría globalmente la sensibilidad para la detección de AA, y de CCR en hombres > 60 años.

VALIDACIÓN EN COHORTE EXTERNA DE LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS PERFILES DE EXPRESIÓN DE MICRORNAS PLASMÁTICOS EN EL CÁNCER COLORRECTAL

M.D. Giráldez^{a,b,c}, J.J. Lozano^a, G. Ramírez^{a,b}, E. Arjona^{a,d}, E. Sanabria^{a,b}, L. Bujanda^{a,d}, A. Castells^{a,b,c} y M. Gironella^{a,b,c}

^aCIBEREHD. ^bInstitut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona. ^cIDIBAPS. ^dServicio de Gastroenterología, Hospital de Donostia, Guipúzcoa.

Introducción: Los microRNAs (miRNAs) son moléculas de RNA de pequeño tamaño que funcionan como reguladores negativos de la expresión génica. Recientemente, se ha descubierto que estas moléculas son relativamente estables en plasma lo cual sugiere su posible utilidad como biomarcadores no invasivos para el diagnóstico de cáncer y otras enfermedades. Nuestros resultados previos sobre un microarray de miRNAs plasmáticos muestran que los perfiles de expresión de miRNAs permiten diferenciar entre individuos sanos e individuos con lesiones colónicas (cáncer colorrectal-CCR- y adenomas avanzados-AA-).

Objetivo: validar la utilidad de los miRNAs plasmáticos como biomarcadores para diferenciar pacientes con neoplasia colorrectal (CCR y AA) de individuos sanos en una cohorte externa. Pacientes y métodos: se incluyeron 135 individuos, 82 pacientes con neoplasia colorrectal (42 CCR y 40 AA) y 53 controles reclutados en el Hospital de Donostia. Se recogieron muestras de plasma previas al tratamiento de la neoplasia. Se realizó extracción de RNA total empleando Trizol (Invitrogen) y miRNeasy mini Kit (Qiagen). Se analizó mediante qRT-PCR la expresión de 12 miRNAs seleccionados en función de los resultados previos del microarray realizado con muestras de casos y controles del Hospital Clínic de Barcelona. Se calculó la sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva de cada miRNA ajustando por edad y sexo.

Resultados: Seis de los miRNAs seleccionados se encontraron significativamente elevados en los pacientes con CCR versus el grupo control en la cohorte externa. De ellos el miRNA con mejor capacidad diagnóstica mostró un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,80 con una sensibilidad del 76% y especificidad del 77%. En el grupo de AA se encontró significativamente incrementado, respecto al grupo

control, uno de los miRNAs validados en CCR mostrando una AUC de 0,63 con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 56%. La capacidad diagnóstica de los miRNAs seleccionados no varió en función del estadio tumoral ni de la localización proximal o distal de las lesiones.

Conclusiones: Los perfiles de expresión de miRNAs plasmáticos permiten diferenciar pacientes con CCR de individuos sanos de manera reproducible en cohortes de individuos distintas, representando una potente estrategia diagnóstica no invasiva. Además, algunos miRNAs ya se encuentran disregulados en la fase de AA y podrían ser útiles como herramienta de cribado no invasivo de esta neoplasia.

Endoscopia, páncreas y vías biliares

DETECCIÓN PRECOZ DE REQUERIMIENTOS AUMENTADOS DE FLUIDOTERAPIA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA: DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN DEL ÍNDICE DE FLUIDOTERAPIA

N. Moya-Hoyo^a, J. Sánchez-Payá^b, G. Soler-Sala^a, C. Sánchez-Fortún^a, I. López-Font^a, L. Sempere-Robles^a, J. Martínez^a, F. Lluís^a, M. Pérez-Mateo^a y E. de Madaria^a

^aUnidad de Patología Pancreática, Hospital General Universitario de Alicante. ^bMedicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción: La fluidoterapia agresiva en los primeros días de evolución de la pancreatitis aguda (PA) no parece mejorar el pronóstico de esta enfermedad si se aplica a todos los pacientes. Aun así una parte de los pacientes con PA precisa altos requerimientos de fluidos debido al secuestro y aumento de pérdidas. Su detección precoz ayudaría a administrar una fluidoterapia de forma más racional, y permitiría conocer qué pacientes precisan una monitorización hemodinámica más estrecha.

Métodos: Se analizaron 422 episodios de PA que se dividieron de forma aleatoria (probabilidad predefinida 0,5) a una cohorte derivativa (219 pacientes, 51,9%) y a una cohorte de validación (203 pacientes, 48,1%). Consideramos la variable de resultado "Necesidades aumentadas de fluidos" o NAF a aquellos pacientes que precisaron un volumen en las primeras 48h de ingreso > percentil 75 (8,2 L en la cohorte derivativa y 8,3L en la de validación). Se estudiaron 25 variables medidas en urgencias; se seleccionaron aquellas que en la cohorte derivativa tuvieron un intervalo de confianza al 95% (IC95%) del área bajo la curva del análisis ROC para la predicción de NAF que no incluyese 0,5. Se asignaron puntos de corte a dichas variables y se realizó un análisis multivariante. Con las variables cuyo IC95% para la OR ajustada no incluía la unidad se construyó un índice predictivo que se comparó en ambas cohortes para su validación.

Resultados: Se construyó el Índice de fluidoterapia (IF) con 4 variables: glucosa > 160 mg/dL, hematocrito > 44%, recuento leucocitario > 14.000/mm³, edad < 65 años. El área bajo la curva del análisis ROC del IF para la detección de NAF fue de 0,75. Dado que sus OR ajustadas eran similares, a cada una de estas variables se le asignó 1 punto en caso de ser positivas. La sensibilidad (S) y especificidad (E) para la cohorte derivativa y de validación según la puntuación del índice fue respectivamente de: IF ≥ 1: S 96,2 vs 91,8 y E 21,7 vs 22,1; IF ≥ 2: S 67,9 vs 79,6 y E 64,5 vs 62,3; IF ≥ 3: S 45,3 vs 49 y E 94 vs 83,1; IF ≥ 4: S 7,5 vs 14,3 y E 99,4 vs 96,8.

Conclusiones: Hemos descrito y validado un índice que puede ser útil en la predicción desde la sala de urgencias de aquellos pacientes con necesidades aumentadas de fluidoterapia en las primeras 48h.

ECOGRAFÍA INTRADUCTAL: ANÁLISIS DE 54 CASOS

A. Henao Carrasco, G. Rodríguez Caraballo, P. López Vallejos, E. García Martos, T. García Guerrero, C. Corchado Berjano, A. Guiberteau Sánchez, G. Romero Herrera y C. Jiménez Jaén

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Infanta Cristina, Badajoz.

Introducción: La ecografía intraductal con minisonda (MSID-USE) combina la ultrasonografía y la endoscopia. Suele introducirse retrógradamente durante una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) generalmente sobre guía, sin necesidad de esfinterotomía previa en el 80% de los casos. Diferentes estudios han demostrado la superioridad de la MSID-USE sobre otras técnicas de imagen como la CPRE, la colangiografía y la ecoendoscopia en el diagnóstico de la patología biliopancreática. Recientemente se ha señalado la MSID-USE como factor de riesgo independiente para el desarrollo de pancreatitis postCPRE.

Objetivo: Analizar la experiencia con la MSID-USE en nuestro centro, así como su rentabilidad diagnóstica y complicaciones.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo sobre 54 pacientes en los que se realizó MSID-USE entre septiembre de 2007 y noviembre de 2011. Las exploraciones fueron realizadas en el transcurso de la CPRE, con el paciente bajo sedación profunda, con minisonda Olympus modelo UM-G20-29R de 20MHz compatible con guía de 0,035".

Resultados: De los pacientes estudiados 25 eran varones y 29 mujeres con una edad media de 67,40 años (32-88). El 68,5% presentaba comorbilidad leve y el 31,5% grave. El 8,6% tenía un divertículo periampular. Las razones para su realización fueron: coledocolitiasis (51,9%), estenosis maligna de la vía biliar (20,4%) y obstrucción biliar no filiada (13%). En 4 (7,4%) se realizó precorte. En el 3,7% se colocó prótesis pancreática profiláctica. En 4 de los 7 pacientes con obstrucción de la vía biliar no filiada y colangiografía por CPRE normal, la MSID-USE, identificó 2 coledocolitiasis menores de 5 mm, un pólipo coledociano de 3 mm y un ampuloma. Los otros 3 pacientes con una obstrucción biliar no filiada, tenían una colangiografía equivoca por CPRE con dilatación de la vía biliar sin obstáculo evidente, objetivando mediante MSID-USE, una coledocolitiasis menor de 5 mm y dos estenosis malignas de la vía biliar -ampuloma y colangiocarcinoma-. Un paciente con sospecha de coledocolitiasis mediante pruebas complementarias y colangiografía por CPRE, fue finalmente diagnosticado de quiste de colédoco mediante MSID-USE. De los 28 pacientes con sospecha de coledocolitiasis, en 5 (17,8%) no se confirmó mediante MSID-USE. En nuestra serie sólo un paciente (1,9%) presentó una pancreatitis aguda leve como complicación del procedimiento.

Conclusiones: En nuestra experiencia, el uso de MSID durante la CPRE fue un procedimiento seguro, con una baja tasa de complicaciones y una alta precisión diagnóstica. En 13 pacientes (24%) modificó el diagnóstico inicial y, consecuentemente, la actitud terapéutica, con la repercusión que ello conlleva, sobre todo al evitar la realización de esfinterotomías innecesarias.

NARROW BAND IMAGING COMO MÉTODO ALTERNATIVO PARA LA DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS FOCOS DE CRIPTAS ABERRANTES

M. López-Cerón Pinilla^{a,b,c}, M. Jimeno Ramiro^d, C. Rodríguez de Miguel^{a,b,c}, M. Zabalza Cerdeiría^{a,b,c}, V. Alonso-Espinaco^{a,b,c}, E. Sanabria^{a,b,c}, M. Cuatrecasas Freixas^d, J. Llach Vila^{a,b,c}, A. Castells Garangou^{a,b,c} y M. Pellisé Urquiza^{a,b,c}

^aCIBEREHD. ^bServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona. ^cIDIBAPS. ^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: Los focos de criptas aberrantes (FCA) colónicos son grupos de criptas con crecimiento anormal identificados con

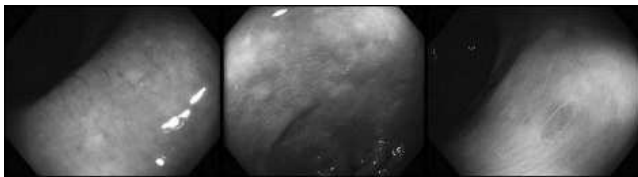
cromoendoscopia (CE) que podrían ser marcadores precoces del riesgo de cáncer colorrectal (CCR). El Narrow Band Imaging (NBI) permite detectar y caracterizar cambios mucosos sutiles.

Objetivo: 1) Determinar el rendimiento del NBI para detectar y caracterizar FCA. 2) Correlacionar las características de los FCA con el riesgo de CCR.

Métodos: Se incluyeron 3 grupos de individuos según su riesgo de CCR: 50 con CCR, 50 con adenomas y 100 controles. Se exploraron 10 cm de recto distal con CE (patrón oro para detección de FCA). Se caracterizaron máximo 10 FCA/paciente, biopsiando los 5 mayores. Se evaluó: número (< 5, 5-15, > 15) e intensidad del patrón vascular (VPI) con NBI (débil, normal, intensa).

Resultados: Se incluyeron 200 pacientes (89 hombres, 63 ± 14 años). CE y NBI diagnosticaron < 5, 5-15 y > 15 FCA en 88 vs 43, 83 vs 93 y 28 vs 63 pacientes respectivamente. NBI detectó > 5 FCA con una sensibilidad, especificidad y rendimiento global de 68,6%, 90,9% y 73,5% respectivamente. Se caracterizaron 665 FCA con NBI y se biopsiaron 505 (no representativo 29, normal 123, hiperplasia 295, displasia 58). La VPI fue débil en 66,1% vs 60,3% e intensa en 4,7% vs 6,7% de los FCA hiperplásicos y displásicos respectivamente (p 0,625). La VPI fue débil en 68,6%, 71,1% y 55,7% e intensa en 2,3%, 3% y 5,1% FCA del grupo control, adenoma y CCR respectivamente, mostrando una correlación de VPI intensa con el riesgo elevado de CCR (p 0,023).

Conclusiones: NBI tiene una sensibilidad moderada para la detección de los FCA y no es adecuado para su diferenciación histológica. Sin embargo, la caracterización de los FCA con NBI puede ser una técnica útil para estratificar el riesgo de CCR.



UTILIDAD DE LA ENDOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN Y EL NARROW BAND IMAGING PARA LA EVALUACIÓN DE LAS NEOPLASIAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

M. López-Cerón Pinilla^{a,b,c,d}, F. van den Broek^a, E. Mathus-Vliegen^a, K. Boparai^a, S. van Eeden^e, P. Fockens^a y E. Dekker^a

^aDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Centre, Amsterdam. ^bCIBEREHD. ^cServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona. ^dIDIBAPS.

^eDepartment of Pathology, Academic Medical Centre, Amsterdam.

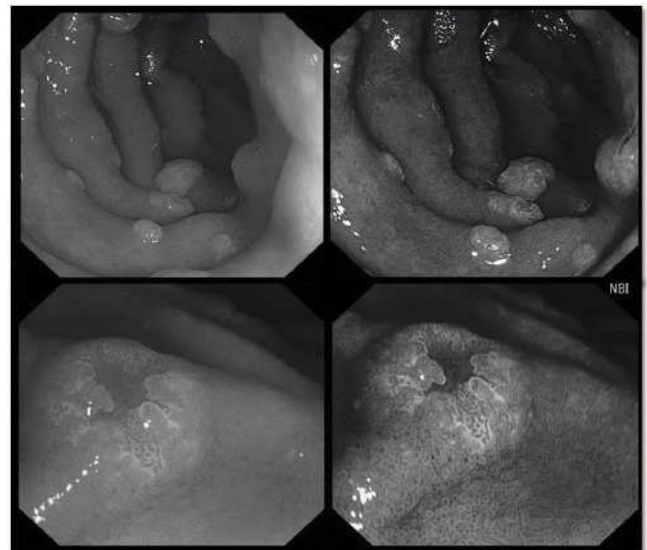
Introducción: La clasificación de Spigelman que estratifica el riesgo de cáncer en la adenomatosis duodenal de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) tiene limitaciones. La endoscopia de alta resolución (HRE) y Narrow Band Imaging (NBI) podrían ser de utilidad en este contexto.

Objetivo: 1) Comparar HRE y NBI para detectar pólipos gástricos y duodenales. 2) Caracterizar con HRE y NBI adenomas duodenales con histología avanzada (HA). **Métodos:** Se realizó una endoscopia alta con HRE seguida de NBI a pacientes con PAF, evaluando la presencia de pólipos gástricos y duodenales. Se fotografiaron y biopsiaron todos los pólipos duodenales > 1 cm y/o irregulares y una muestra al azar de pólipos de 1-9 mm. Estas imágenes se incluyeron en un protocolo de evaluación sistemática de características endoscópicas. Se redactó una lista de rasgos que dos endoscopistas evaluaron en las imágenes de cada adenoma duodenal, analizando su asociación con HA. Las características endoscópicas significativamente asociadas a HA en la fase de aprendizaje se evaluaron en

otra serie de imágenes y se reanalizó su asociación en la fase de validación.

Resultados: Se realizaron 45 endoscopias a 37 pacientes con PAF (22 mujeres, mediana 49 años). NBI no identificó ningún pólipo gástrico adicional, pero detectó nuevos pólipos duodenales en 16 procedimientos, incrementando el estadio de Spigelman en 2 casos. Se evaluaron imágenes de 168 adenomas duodenales (44% HA). En la fase de aprendizaje se asociaron a HA: color blanco, vellosidades alargadas y tamaño > 1 cm. En la fase de validación sólo se confirmó el tamaño > 1 cm (OR 3, IC95% 1,2-7,4), con buena concordancia interexplorador (Kappa 0,65).

Conclusiones: NBI no mejora la detección de pólipos gástricos ni duodenales en comparación con HRE. La única característica endoscópica que predijo de forma independiente una HA fue el tamaño > 1 cm. Ello apoya la estrategia de resección de adenomas > 1 cm para prevenir progresión.



DRENAJE TRANSENTÉRICO DE LA VESÍCULA BILIAR GUIADO POR ECOENDOSCOPIA (USE) MEDIANTE UNA NUEVA PRÓTESIS METÁLICA FORMADORA DE ANASTOMOSIS COMO ALTERNATIVA A LA COLECISTECTOMÍA EN PACIENTES NO CANDIDATOS A CIRUGÍA

R. Ruiz-Zorrilla López^a, T. Itoi^b, C. de la Serna Higuera^a, J. Shah^b, M. Pérez-Miranda Castillo^a, A. Sefuni^b y K. Binmoeller^b

^aDepartamento de Gastroenterología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. ^bCalifornia Pacific Medical Centre.

Introducción: La colecistostomía percutánea (CP) es el tratamiento de la colecistitis aguda en pacientes no subsidiarios de colecistectomía. El drenaje de la vesícula biliar (VB) guiado por USE puede ser una alternativa. Las prótesis convencionales tubulares en posición transluminal conllevan riesgo de fuga biliar o migración. Una prótesis metálica expandible formadora de anastomosis (Axios, Xlumen, EEUU), podría prevenirlos. Su forma de diábolo con anclajes laterales ha demostrado en modelo porcino una firme adherencia a la VB en posición transluminal, con resistencia a la migración (Shaj et al, Endoscopy 2011).

Objetivo: Evaluar viabilidad, eficacia y seguridad del drenaje de la VB guiado mediante USE (USE-VB).

Métodos: Pacientes consecutivos con colecistitis aguda no quirúrgicos en 2 hospitales durante 6 meses a los que se ofrece USE-VB en estudio piloto bajo protocolo aprobado por los 2 Comités Éticos.

Se puncionó la VB con aguja-19G con ecoendoscopio lineal bajo control USE y radiológico para acceso con guía de 0.035", dilatación del trayecto sobre guía, e inserción del catéter Axios. El sitio de punción (estómago/duodeno), calibre (10-15 mm) y longitud (6-10 mm) de la prótesis, y la endoscopia a través de la prótesis hasta la vesícula para lavar/aspirar pus, barro biliar o litiasis, quedaron a discreción del endoscopista.

Resultados: La inserción de Axios tuvo éxito técnico en 12/13 pacientes (92,3%). En una vesícula repleta de cálculos no se logró la progresión de la guía. En los 12 casos con éxito técnico hubo respuesta clínica (resolución de la colecistitis con normalización de los parámetros de colestasis). Un paciente presentó hematoquecia sin anemia y otro dolor abdominal 2 días con buena respuesta analgésica. No hubo recidivas tras un seguimiento medio de 3.3 (rango: 1-11) meses, durante el que 4 Axios se recambiaron por pigtailes a una mediana de 35 días y 12 se dejaron in situ.

Conclusiones: El drenaje USE-VB con la prótesis Axios parece una opción terapéutica viable para la colecistitis aguda en pacientes no quirúrgicos. Se necesitan más estudios para confirmar estos beneficios y la eficacia a largo plazo de esta nueva prótesis.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL CRIBADO DE INDIVIDUOS CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER COLORRECTAL (CCR) O ADENOMAS DE COLON (AC). ¿CONOCEMOS LAS INDICACIONES?

M. Puigvehí^a, I. de Lemos^a, L. Lamarca^b, A. Oliveras^b, A. Gilí^b, C. Álvarez^a, F. Bory^a, M. Andreu^a y X. Bessa^a

^aDepartamento de Gastroenterología, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^bMedicina Familiar y Comunitaria, SAP Litoral, Barcelona.

Introducción: El grado de conocimiento de las Guías de Práctica Clínica (GPC) del cáncer colorrectal es fundamental para establecer el cribado adecuado a los pacientes con antecedentes familiares de CCR y el seguimiento óptimo de los pacientes con adenomas de colon. La utilización inadecuada de la colonoscopia conlleva la imposibilidad de destinar un recurso escaso a los programas de cribado.

Objetivo: Evaluar el grado de conocimiento de las guías de práctica clínica (GPC) en el cribado de sujetos con antecedentes familiares de CCR y en el seguimiento de adenomas de colon en el ámbito de la Atención Primaria.

Métodos: Encuesta estandarizada, voluntaria y anónima con 10 preguntas que valoraban el conocimiento sobre las GPC en el seguimiento de CCR y AC en 12 centros de Atención Primaria (CAP).

Resultados: 155 médicos (62% mujeres) respondieron a la encuesta. De estos únicamente 51 (34%) disponían de una GPC/tríplico de consulta. En una escala analógica 0-10, 70 (45%) y 33 (21%) valoraban el conocimiento de las GPC de seguimiento en ≥ 5 y ≥ 7 , respectivamente. En las preguntas sobre el estudio de sujetos con antecedentes familiares de CCR, sólo 6 (3,9%) contestaron de forma correcta a las 3 preguntas; 71 (45,8%) y 44 (28,4%) contestaron erróneamente 2 o 3 preguntas respectivamente, recomendando un inicio tardío del cribado. En las preguntas sobre seguimiento de pacientes con AC, 120 (77,4%) contestaron erróneamente más de 3 de las 5 preguntas. La mayoría de los errores (66-91%) fueron por recomendar un seguimiento demasiado precoz. La respuesta de la pregunta sobre seguimiento de pólipos hiperplásicos en sigma fue incorrecta en el 89,6%, con intervalo demasiado precoz a los 1 y 3 años en un 35,4% y un 25,8% respectivamente. Ni la edad del médico, tiempo de vida laboral, conocimiento subjetivo previo, ni disponibilidad de GPC previa a la encuesta, se relacionaba con un mejor conocimiento de las GPC.

	Edad/ sexo	Patología	Ruta	Stent (mm)	Intervención	Contenido	Complicaciones	Sustitución stent
1	82/V	Ca. páncreas	Transduodenal	10 × 6	Lavado	Bilis turbia	No	7F PS
2	70/M	Ca. páncreas	Transduodenal	10 × 6	Desbridamiento	Pus	No	N/A
3	78/V	Colangiocarcinoma	Transduodenal	10 × 6	Lavado	Pus	No	7F PS
4	64/V	Colelitiasis	Transduodenal	10 × 6	Biopsia	Bilis turbia	No	7F PS
5	69/M	Colelitiasis + Ca. páncreas	Transgástrico	10 × 6	Extracción, litiasis	Pus	No	7F PS
6	57/V	Ca. páncreas	Transgástrico	10 × 10	Lavado	Bilis turbia	No	No
7	81/M	Colelitiasis + colangiocarcinoma	Transgástrico	10 × 10	Lavado	Pus	No	No
8	78/V	Colelitiasis + Ca. páncreas	Transgástrico	10 × 10	Lavado, extracción, litiasis	Pus	Hematoquecia	No
9	84/V	Colelitiasis	Transgástrico	15 × 10	Lavado	Bilis turbia	No	No
10	79/M	Colelitiasis	Transgástrico	15 × 10	Lavado, extracción, litiasis	Pus	Dolor abdominal	No
11	97/M	Colelitiasis	Transgástrico	10 × 10	Extracción, litiasis	Bilis turbia	No	No
12	89/M	Colelitiasis	Transgástrico (fallido)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
13	75/V	Colangiocarcinoma	Transgástrico	15 × 10	No	Bilis turbia	No	No

V: varón; M: mujer; N/A: no aplicable; PS: Pigtail-Stent.

Conclusiones: Existe un gran desconocimiento de las GPC de cribado en población de alto riesgo y seguimiento de los pacientes con adenomas de colon. Es necesaria la realización de programas de formación específica en los Centros de Asistencia primaria.

Sesión plenaria

UTILIDAD DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

A. Carrasco^a, M. Esteve^a, R. García-Puig^b, M. Rosinach^a, C. González^c, C. Loras^a, R. Temiño^a, V. Gonzalo^a, M. Aceituno^a, M. Forné^a, J. Espinós^a, A. Salas^c, J.M. Viver^a y F. Fernández-Bañares^a

^aServicio de Aparato Digestivo, CIBERehd, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona. ^bServicio de Pediatría, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona.

Introducción: Se ha propuesto analizar el linfograma intraepitelial mediante citometría de flujo (CMF) en el diagnóstico de la enfermedad celiaca (EC). La información sobre la utilidad de esta técnica en pacientes con enteritis linfocítica (EL) y sospecha de EC es muy limitada.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la CMF en pacientes con EL para el diagnóstico de EC.

Métodos: Se incluyen 74 pacientes (edad, $30 \pm 2,2$ a; 76% mujeres) con sospecha de EC, y 12 sujetos control (edad, $33 \pm 3,8$ a; 83% mujeres) con biopsia de duodeno normal y sin EC. En todos ellos se determinó serología (IgA-tTG), estudio genético (DQ2/DQ8) y se tomaron biopsias de duodeno distal para histología y CMF. Para la CMF se separó el epitelio de la lámina propia mediante técnicas estandarizadas (agitación con DTT y EDTA) y se realizó un marcaje de membrana con el panel CD103, TCR- $\gamma\delta$, CD3 y CD45. Los resultados se expresan como porcentaje de linfocitos intraepiteliales (LIEs).

Resultados: En todos los casos la CMF evidenció más de un 95% de células CD103 positivas, demostrando ausencia de contaminación por lámina propia. La histología fue normal en 23, atrofia en 19 y EL en 32. Todos los pacientes con atrofia presentaron una CMF sugestiva de EC. En el grupo EL se observan 16 pacientes con CMF normal, 13 con CMF sugestiva de EC (DQ2 y/o DQ8+ en 12; tTG+ en 6), y 3 con sólo disminución de linfocitos CD3 - (de significado incierto). De 23 pacientes con biopsia normal, 6 presentaron aumento de CD3+TCR $\gamma\delta$ +, siendo diagnosticados de EC potencial (5 de ellos eran familiares de 1º grado).

Casos	LIEs CD45+	LIEs CD3+ TCR $\gamma\delta$ +	NK like (CD3-)
Controles (n = 12)	4,48 \pm 0,42	5,80 \pm 0,74	26,0 \pm 4,30
Atrofia (n = 19)	16,38 \pm 1,46*	25,18 \pm 1,67*	4,67 \pm 0,99*
EL (n = 32)	8,54 \pm 0,63*†	12,63 \pm 2,05	11,93 \pm 1,6†

*p < 0,05 vs controles; †p < 0,05 vs atrofia.

Conclusiones: La CMF apoya el diagnóstico de EC en pacientes con atrofia y puede ser de gran utilidad en casos dudosos; permite el diagnóstico de EC potencial o latente, y es útil para diagnosticar EC en casos con EL.

Ayuda a la investigación del FIS PI10/00892.

EFICACIA Y SEGURIDAD A LAS 26 SEMANAS DE LINACLOTIDA EN PACIENTES CON SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE CON ESTREÑIMIENTO: UNA PERSPECTIVA EUROPEA

F. Mearin^a, A.J. Lembo^b, J. Fortea^c, C. Díaz^c, M. Falques^c, J.Z. Shao^d, B.J. Lavins^d, H.A. Schneier^e y J.M. Johnston^d

^aCentro Médico Teknon, Barcelona. ^bBeth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EE.UU. ^cAlmirall, SA, Barcelona. ^dIronwood Pharmaceuticals, Cambridge, EE.UU. ^eForest Research Institute, Jersey City, EE.UU.

Introducción: Linaclotida (LIN), un agonista del receptor de guanilato-ciclasa C de mínima absorción, es un fármaco en investigación para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E). En este ensayo fase III evaluamos la eficacia y seguridad de LIN 266 μ g, administrada una vez al día durante 26 semanas, en pacientes con SII-E.

Objetivo y métodos: Ensayo aleatorizado, doble ciego contra placebo, fase III, en pacientes con SII-E (criterios de Roma II modificados) con una frecuencia global de deposiciones espontáneas completas (DEC) < 3/sem, una frecuencia global de deposiciones espontáneas (DE) < 5/sem y una puntuación media del dolor abdominal = 3 (en una escala de 0-10). Los pacientes recibieron LIN o placebo (PBO) durante 26 semanas.

Resultados: Un total de 804 pacientes en la población por intención de tratar (IT) (90% mujeres; mediana de edad 44 años) recibieron LIN (n = 401) o PBO (n = 403). Durante el período basal de 2 semanas, el 87% sufrió dolor abdominal diario (puntuación media 5,6) y el 76% no tuvo ninguna DEC (media 0,2/sem). Con LIN se observó una mejoría significativa tanto en los 2 parámetros primarios como en otros 12 parámetros secundarios. El primero de los parámetros primarios (reducción = 30% en la puntuación media del dolor o de las molestias abdominales [o de ambos] sin ninguna puntuación = 6 en las primeras 12 sem), se cumplió en el 54,1% de los pacientes con LIN y el 38,5% con PBO (p < 0,0001). El segundo de los parámetros primarios ("alivio considerable" o "alivio completo" de los síntomas del SII para = 6 de las primeras 12 sem), se cumplió en el 39,4% de los pacientes con LIN y el 16,6% con PBO (p < 0,0001). A las 26 semanas se mantuvieron unas diferencias semejantes (53,6% vs 36%, 37,2% vs 16,9%; en ambos casos p < 0,0001). Las tasas de respuesta mantenida para el dolor, molestias abdominales y el grado de alivio del SII a las 12 y las 26 semanas fueron significativamente mayores con LIN que con PBO (todos p < 0,0001). LIN mejoró significativamente las DEC, la consistencia de las heces, el esfuerzo defecatorio, la distensión abdominal, las DE, el dolor abdominal y las molestias abdominales respecto a PBO a las 12 sem. (p < 0,0001). El acontecimiento adverso (AA) más frecuente fue la diarrea, que llevó al abandono del tratamiento en el 4% de los pacientes con LIN y el 0,2% con PBO.

Conclusiones: El tratamiento con LIN del SII-E produjo mejorías estadísticamente significativas del dolor abdominal y los síntomas intestinales a las 12 semanas, que se mantuvieron a las 26 sem. La diarrea fue el AA más frecuente.

PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL TEST DE SANGRE OCULTA INMUNOLÓGICO PARA DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL Y NEOPLASIA SIGNIFICATIVA EN POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

V. Hernández Ramírez^a, J. Cubiella Fernández^b, M.C. González Mao^a, B. Iglesias Rodríguez^a, L. Cid Gómez^a, I. Castro Novo^b, L. de Castro Parga^a, P. Vega Villamil^b, J.A. Hermo Brión^a, R. Macenlle García^b, A. Martínez Turnes^a, D. Martínez Ares^a, A. López Martínez^a, M. Rubio Gayo^a, C. Cabaleiro Rey^a, A.C. González Portela^a, M. Rionda Álvarez^a, C. Rivera Ríos^b, E. Hijona Muruamendiáraz^c, M. Herreros Villanueva^c y L. Bujanda Fernández de Piérola^c

^aComplejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra.

^bComplejo Hospitalario Universitario de Ourense. ^cCIBERhd, Hospital de Donostia, Guipúzcoa.

Objetivo: Valorar la precisión diagnóstica del test de sangre oculta en heces inmunológico (SOHi) para detectar cáncer colorrectal (CCR) y neoplasia significativa (NS) en población de riesgo medio.

Métodos: Estudio multicéntrico, prospectivo y ciego de pruebas diagnósticas, llevado a cabo en participantes del estudio COLONPREV (que compara la colonoscopia y la SOHi en cribado de CCR) a los que se les programó una colonoscopia. Los pacientes recogieron 2 muestras de heces de 2 movimientos intestinales consecutivos la semana previa a la prueba. La SOHi se determinó mediante el analizador OC-MICRO™, Eiken Chemical Co., Tokyo, Japón. En cada paciente se analizó la Hb fecal (ng/ml) en la primera muestra (SOH1) y el valor máximo de las 2 muestras (SOHmax). La colonoscopia se realizó de manera ciega al resultado de SOHi. Se define como NS la presencia de CCR, adenomas avanzados o = 3 adenomas. Se comparó SOH1 y SOHmax en sujetos con/sin NS y sujetos con/sin CCR mediante el test de t-Student. Mediante curvas ROC se estimó el mejor punto de corte para CCR y NS. Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo y negativo (VPP, VPN) y el número de pacientes que era necesario endoscopia para detectar un CCR o NS (NNE).

Resultados: Se incluyeron 796 sujetos, de los que 123 (16%) presentaban NS y 5 (0,7%) CCR. Los pacientes con NS presentaban SOH1 y SOHmax mayores que aquellos sin NS ($243,8 \pm 585,0$ vs $23,8 \pm 145,0$, $p < 0,001$; $350,6 \pm 784,3$ vs $43,3 \pm 212,9$, $p < 0,001$, respectivamente). SOH1 y SOHmax fueron superiores en sujetos con CCR, pero sin significación estadística. Los mejores puntos de corte para CCR fueron SOH1: 115, SOHmax: 117.

Conclusiones: La SOHi muestra una elevada precisión para detectar CCR. Realizar dos determinaciones de SOHi no mejora la precisión para CCR, pero aumenta la sensibilidad para NS, a expensas de incrementar el número de colonoscopias necesarias para detectar una lesión.

El estudio ha sido financiado con una Ayuda de la Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia (PS09/74).

ZEB1 Y ZEB2 MEDIAN LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESENQUIMA (TEM) EN CÉLULAS NEOPLÁSICAS DE PÁNCREAS INDUCIDA POR FIBROBLASTOS PANCREÁTICOS

L. Visa^{a,b}, E. Samper^c, M. Rickmann^{a,b}, A. Postigo^{d,e}, E. Sánchez^{d,e}, L. Fernández-Cruz^b, J. Balcells^f, X. Molero^{a,g} y E.C. Vaquero^{a,b}

^aCIBEREHD. ^bInstitut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona. ^cServicio de Oncología, Hospital Clínic de Barcelona. ^dHospital Clínic de Barcelona. ^eIDIBAPS. ^fServicio de Cirugía, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^gServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción: La TEM es un programa de plasticidad celular activo durante la embriogénesis y que se reactiva de forma aberrante en células neoplásicas. Mediante la TEM las células pierden su diferenciación epitelial y adquieren fenotipo mesenquimal con capacidad de migrar e invadir. La TEM es mediada por factores de transcripción como ZEB1 y ZEB2, los cuales son represores de E-caderina (molécula de adhesión celular). La expresión de ZEB se asocia a una mayor agresividad tumoral y peor pronóstico.

Objetivo: Analizar el efecto de los fibroblastos pancreáticos (FP) en el desarrollo de TEM en células neoplásicas de páncreas y estudiar la participación de ZEB1 y 2 en este proceso.

Métodos: Los FP fueron obtenidos a partir de piezas quirúrgicas de pacientes con adenocarcinoma de páncreas, pancreatitis crónica y cistoadenoma seroso y se mantuvieron en cultivo hasta su

completa activación. Se utilizó la línea celular humana de adenocarcinoma ductal de páncreas Panc-1. Se obtuvo medio condicionado de los FP para incubar células Panc-1 y analizar en ellas el desarrollo de EMT en base a los siguientes parámetros: cambio morfológico celular, migración y expresión de E-caderina, ZEB1 y ZEB2 mediante western blot y qRT-PCR; se utilizó siRNA para reprimir la actividad de ZEB1 y ZEB2.

Resultados: Los FP activados, independientemente de su origen, indujeron en células Panc-1 la pérdida de fenotipo cuboidal y adquisición de morfología fibroblástica, estimularon la migración y reprimieron de forma marcada la expresión de E-caderina; ZEB mostró un pronunciado aumento en su expresión proteica a pesar de no manifestar cambio a nivel génico, sugiriendo que los fibroblastos favorecen la estabilidad proteica de ZEB. La inhibición combinada de ZEB1 y ZEB2 previno la transformación morfológica de las células Panc-1 hacia fenotipo mesenquimal y la represión de E-caderina.

Conclusiones: Los fibroblastos pancreáticos promueven el fenotipo invasivo tumoral a través de la activación de ZEB1 y ZEB2.

PREVALENCIA DE PÓLIPOS ASERRADOS (PA) Y PÓLIPOS ASERRADOS AVANZADOS (PAA) EN NUESTRO MEDIO. ASOCIACIÓN CON EL CÁNCER COLORRECTAL (CCR) Y LAS NEOPLASIAS AVANZADAS (NA) SINCRÓNICAS

X. Bessa Caserras^a, C. Álvarez Urturri^a, C. Hernández Rodríguez^b, A. Seoane Urgorri^a, M. Pellisé^c, I. Alonso-Abreu^d, A. Ono^e, L. Bujanda^f, J. Diego Morillas^g, P. Estévez Boullosa^h, F. Gonzálezⁱ, A. Castells^c y M. Andreu García^a, en representación de los investigadores del estudio COLONPREV

^aDepartamento de Gastroenterología, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^bDepartamento de Epidemiología y Evaluación, Parc de Salut Mar, Barcelona. ^cServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona. ^dServicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife. ^eUnidad de Gestión Clínica de Digestivo, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. ^fServicio de Gastroenterología, Hospital de Donostia, Guipúzcoa. ^gHospital Clínico San Carlos, Madrid. ^hComplejo Hospitalario Universitario de Vigo. ⁱHospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.

Introducción: Alrededor del 20-30% de los CCR se desarrollan a través de la vía aserrada, y se estima que es la responsable del 30% de los CCR de intervalo. Excluyendo los pólipos hiperplásicos, estudios recientes han estimado una prevalencia de PA en el 1-2% de la población de cribado. La presencia de PA ≥ 10 mm o proximales se ha relacionado con la presencia de neoplasias colorrectales sincrónicas.

Objetivo: Determinar la prevalencia de PA y su asociación con neoplasias avanzadas sincrónicas en una cohorte poblacional de cribado de riesgo medio.

Métodos: Individuos asintomáticos entre 50-69 años del estudio COLONPREV (estudio multicéntrico aleatorizado y controlado destinado a evaluar la eficacia de la colonoscopia y la SOHi bianual en la mortalidad relacionada con el CCR). La prevalencia de PA, excluyendo los pólipos hiperplásicos, se ha evaluado en los 5.059 individuos a los que se les ha realizado una colonoscopia. Se ha definido PAA como aquel situado proximal al ángulo esplénico, mayor de 10 mm o con presencia de displasia.

Resultados: En el grupo de estudio se detectó la presencia de neoplasia avanzada (NA) en 520 (10,3%) individuos, de estos, en 27 (0,5%) un CCR y en 493 (9,7%) adenomas avanzados (AA). En 134 casos (2,6%) se detectó la presencia de PA, de los cuales, 78 (1,5%) eran PAA. Tanto la presencia de PA como de PAA se relacionó con el sexo masculino (OR: 1,79; IC95%: 1,26-2,56 y OR: 2,26; IC95%: 1,40-3,65, respectivamente) pero no con la edad del caso. No he-

mos observado relación entre PA, PAA y CCR, pero la presencia de PAA se relaciona de forma significativa con la presencia de AA (OR: 1,867; 1,00-3,481). La presencia de PA \geq 10 mm se relacionó con la presencia de AA (OR: 3,16; IC95%: 1,42-7,02) y NA (OR: 3,00; IC95%: 1,35-6,67), respectivamente, pero no con la presencia de CCR. La presencia de PA proximales no se relaciona con la presencia de CCR, AA ni NA.

Conclusiones: La prevalencia en nuestro medio de PA y PAA en población de cribado es equiparable a las series publicadas. La presencia de PA mayores de 10 mm se relaciona con la presencia de NA sincrónicas. Deberá establecerse en el futuro, el intervalo de seguimiento óptimo de los individuos con PA, sobre todo aquellos mayores de 10 mm.

COMPARACIÓN DEL IMPACTO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA Y LA ILEOCOLONOSCOPIA EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

O. García-Bosch, I. Ordás, A.M. Ramírez, S. Pinó, M. Gallego, S. Rodríguez, M. Aceituno, E. Ricart, J. Rimola y J. Panés

Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: La información proporcionada por la entero-colono-RM (RM) presenta una buena correlación con la endoscopia para la evaluación de la actividad en la enfermedad de Crohn (EC) y además permite la detección de complicaciones extraluminales. El objetivo del presente estudio fue comparar 2 estrategias de evaluación de pacientes con EC utilizando la colonoscopia o RM como exploraciones de primera y segunda línea de forma alternativa.

Métodos: 4 gastroenterólogos evaluaron la información clínica, endoscópica y la RM de 100 pacientes incluidos en 2 estudios prospectivos en los que se realizaron ambas exploraciones con una diferencia máxima de 48 horas. A 2 investigadores se les proporcionó de forma anonimizada la información clínica y la RM de 50 casos seguida de la información de la colonoscopia, y en los otros 50 casos la información clínica y la colonoscopia seguida de la información de la RM. A los otros 2 investigadores se les proporcionaron los mismos casos intercambiando el orden de las exploraciones. Cada investigador proporcionó su grado de certeza en cuanto a la actividad de la enfermedad, presencia de estenosis, fístulas o abscesos clínicamente significativos, y las recomendaciones terapéuticas para el uso de esteroides, inmunosupresores, fármacos anti-TNF y cirugía tras la información de cada una de las exploraciones.

Resultados: La información de la primera exploración se consideró suficiente para el manejo en el 65% de los casos cuando la RM fue la primera exploración y sólo para el 34% de los casos cuando la colonoscopia fue la primera exploración ($p < 0,005$). La indicación de la terapia anti-TNF (41% vs 27%, $p < 0,005$) y de cirugía (14,5% vs 4,5%, $p < 0,001$) fue más frecuente tras la RM como primera exploración que tras la colonoscopia como primera exploración. Añadiendo la información de la RM a la colonoscopia se produjo un cambio en el grado de confianza en un mayor porcentaje de pacientes que tras añadir la colonoscopia a la información de la RM para la sospecha de estenosis (16,5% vs 9%, $p < 0,005$), fístula (8% vs 2%, $p < 0,001$), y absceso intraabdominal (8,5% vs 1%, $p < 0,001$), pero no para la presencia de actividad inflamatoria (4,5% vs 3%, p : ns). La información proporcionada por la RM como segunda exploración condujo además a un cambio terapéutico global en un mayor porcentaje de pacientes que tras la colonoscopia como segunda exploración (28% vs 7,5%, $p < 0,001$). El impacto de la RM en el tratamiento fue superior en aquellos pacientes con colonoscopia incompleta en relación a aquellos con exploraciones completas (36,5% vs 20,2%, $p = 0,01$).

Conclusiones: La información proporcionada por la RM tiene un mayor impacto que la colonoscopia en el manejo de la enfermedad de Crohn y debería considerarse como exploración de primera línea.

ESTADO DE METILACIÓN DE UN PANEL DE GENES COMO MARCADORES DE RIESGO DE NEOPLASIA COLORRECTAL ASOCIADA A LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

D. Azuara^a, T. Lobatón Ortega^a, F. Rodríguez-Moranta^a, J. de Oca^c, J. Guardiola^a, J. Boadas^d, M. Piqueras^d, D. Montfort^d, S. Galter^d y G. Capella^b

^aServei de Gastroenterologia, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

^bLaboratori de Recerca Translacional, Institut Català d'Oncologia, IDIBELL, Barcelona. ^cServei de Cirurgia General, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. ^dServei de Gastroenterologia, Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona.

Introducción: Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) de colon son candidatos a vigilancia endoscópica por su mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR). A diferencia del CCR esporádico, la detección de displasia y CCR continúa siendo un reto. Identificar biomarcadores de riesgo de displasia y CCR en la EII permitiría optimizar las estrategias de vigilancia endoscópica. La hipermetilación de genes supresores es uno de los mecanismos más atractivos para explicar la carcinogénesis relacionada con la inflamación crónica.

Objetivo: Evaluar el estado de metilación de un panel de genes como marcadores de riesgo de CCR en pacientes con EII. Analizar la relación entre la inflamación de la mucosa y el estado de metilación del promotor de un panel de genes en pacientes con EII.

Métodos: Selección de genes: estudiamos el patrón de metilación de genes asociados al CCR esporádico en una serie de 60 CCR y en la mucosa normal adyacente utilizando la plataforma GoldenGate methylation Cancer Panel I. Seleccionamos los 4 genes (TGFB2, SLIT2, HS3ST2 y TMEFF2) que mostraban una mayor diferencia entre la metilación del tejido tumoral y su mucosa normal adyacente (98% y 26,7%, $p < 0,001$). Pacientes: se analizó el estado de metilación mediante Methylation-Specific Melting Curve Analysis de los 4 genes en biopsias de colon de 32 pacientes con neoplasia asociada a EII, 85 pacientes con EII sin neoplasia y 28 controles sanos. Asimismo, se realizó dicho análisis en muestras fecales de 60 pacientes con EII sin neoplasia. Se consideró EII de alto riesgo a la EII de colon extensa y de > 8 años de evolución.

Resultados: Se identificó metilación aberrante de alguno de los genes estudiados en el 78% de las neoplasias asociadas a EII y en el 40% de sus mucosas normales adyacentes, siendo en ambos casos superior a la observada en controles sanos (7,1% $p < 0,05$). Los individuos con una EII de alto riesgo mostraban un estado de metilación superior de SLIT2 y TMEFF2 que los de bajo riesgo (65% vs 40%; $p = 0,05$ y 25% vs 6,2%; $p = 0,03$, respectivamente). En el DNA fecal, se detectó más metilación del SLIT2 en los pacientes con EII de alto riesgo (25% vs 0%; $p = 0,006$). En el grupo de pacientes con EII sin neoplasia, la presencia de inflamación de la mucosa resultó un factor predictivo independiente del estado de metilación aberrante de TGFB2, SLIT2 y TMEFF2 (OR 3,85, IC95%: 1,19-12,38, $p = 0,02$; OR 5,75, IC95%: 2,48-13,35, $p < 0,0001$; OR 5,74, IC95%: 2,47-13,33, $p < 0,0001$, respectivamente).

Conclusiones: El análisis de metilación de este panel de biomarcadores podría ser útil para identificar individuos de riesgo de neoplasia asociada a la EII. La inflamación del colon es un factor

de riesgo de dicha metilación genética aberrante. Ello refuerza la hipótesis de que la metilación es un vínculo entre la inflamación y el CCR en la EI.

Enfermedad inflamatoria intestinal

LA RESONANCIA MAGNÉTICA. UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA LA IDENTIFICACIÓN DE FIBROSIS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

M. Aceituno^a, J. Panés^a, A. Jáuregui^a, S. Rodríguez^b, M. Gallego^a, M. Cuatrecasas^c y J. Rimola^b

^aServicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona.

^bServicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona. ^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic de Barcelona.

Introducción: La detección de la presencia fibrosis intramural en las lesiones producidas por la Enfermedad de Crohn (EC) puede tener implicaciones terapéuticas y su identificación no es posible con estudio endoscópico.

Objetivo: Identificar los hallazgos por RM asociados de forma diferencial con la presencia de fibrosis y con la actividad inflamatoria, utilizando como estándar de referencia el análisis histológico de las piezas de resección quirúrgica.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente 45 segmentos de 41 pacientes con EC sometidos a cirugía electiva, realizando una RM en los 3 meses previos a ésta. Las variables valoradas en la RM fueron: grosor de pared, edema, intensidad de señal en la submucosa (a los 70 segundos y a los 7 minutos tras la inyección de gadolinio iv, captación relativa entre los 70 segundos y 7 minutos, presencia de estenosis y de dilatación pre-estenótica, bordes irregulares del intestino, presencia del signo del peine, presencia de úlceras, patrón de captación en cada fase del estudio dinámico y los cambios de ese patrón a lo largo del tiempo. Se categorizó en 3 categorías según la gravedad el índice histopatológico de inflamación (1-2-3) y el de fibrosis (0-1-2) según propuso Chiorean. Además la fibrosis se cuantificó de forma precisa con la tinción de tricrómico de Masson y la vascularización se evaluó cualitativa y cuantitativamente con la tinción específica de CD31 para endotelio vascular.

Resultados: El índice histopatológico de inflamación clasificó en grado 1 (16 segmentos), grado 2 (15 segmentos) y grado 3 (14 segmentos), y el índice de fibrosis en grado 0 (3 segmentos), grado 1 (29 segmentos) y grado 2 (13 segmentos). Los hallazgos de la RM que se asociaron significativamente con la fibrosis histopatológica fueron: la presencia de una estenosis ($p < 0,01$) y el cambio en el patrón de realce a lo largo del tiempo ($p < 0,01$). Se observó una correlación positiva significativa entre el grado de fibrosis y la captación relativa de contraste entre los 70 segundos y los 7 minutos ($r = 0,7$, $p < 0,01$). La persistencia de una captación homogénea en el tiempo, los bordes irregulares del intestino, la presencia del signo del peine y la presencia de úlceras se asociaron con una mayor presencia de vasos y edema en los segmentos estudiados, que expresan inflamación. Los bordes irregulares del intestino y el signo del peine se asociaron de forma negativa con la tinción de tricrómico apoyando la asociación con la inflamación. La variable de la RM que específicamente se relacionó con el índice de inflamación fue la presencia de úlceras ($p = 0,05$).

Conclusiones: El cambio en el patrón de captación a lo largo del tiempo, la hipercaptación relativa de contraste entre la fase precoz y tardía y la presencia de estenosis permiten identificar

la fibrosis en el intestino con EC. En cambio, una captación homogénea persistente a lo largo del tiempo y el signo del peine, la irregularidad del contorno y las úlceras identifican el componente inflamatorio.

CARACTERIZACIÓN DEL TRANSCRIPTOMA DE LA RECURRENCIA POSQUIRÚRGICA PRECOZ EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Y. Zabana^{a,b,c}, E. Pedrosa^{a,d}, J. Mañé^{a,c}, V. Lorén^{a,c}, E. Domènech^{a,b}, M. Mañosa^{a,b}, J. Troya^e, J. Boix^f, J. Lozano^g y E. Cabré^{a,b}

^aCentrol de Investigación Biomédica en Red sobre enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd). ^bDepartamento de Gastroenterología, Unidad de Enfermedades Inflamatorias, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^cUnidad de Patología Digestiva, Institut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^dUnidad de Genética Funcional, Institut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^eDepartamento de Cirugía General, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^fDepartamento de Gastroenterología, Unidad de Endoscopia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^gPlataforma Bioinformática del CIBERehd.

Introducción: La cirugía resectiva tiene un papel importante en el manejo de la enfermedad de Crohn (EC). A pesar de la resección del tejido inflamado, la enfermedad habitualmente reaparece en el sitio de la anastomosis, fenómeno conocido como recurrencia post-quirúrgica (RPQ). La transcriptómica permite evaluar cambios funcionales genéticos a nivel molecular, lo que posibilita la caracterización fenotípica más precisa de las diferentes entidades de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivo: Caracterizar singularidades en el perfil de expresión del tejido intestinal en pacientes con EC que requieren resección intestinal y presentan RPQ precoz.

Métodos: El tejido ileal inflamado de 20 pacientes con EC se preservó al momento de la resección ileo-cecal. Se realizaron colonoscopias de control durante el primer año después de la intervención quirúrgica y en función de la presencia o no de RPQ se clasificaron los pacientes en dos grupos. A partir de RNA total del tejido intestinal se utilizaron microarrays de genoma humano (Human Whole Genome Microarrays, Codelink, Applied Microarrays) para determinar el transcriptoma del tejido. Las normalizaciones y comparaciones de los perfiles de expresión entre pacientes con y sin RPQ se realizaron mediante el software LIMA-R, considerando significativos los cambios que mostraran un Fold Change $> \pm 2$ y un False Discovery Rate (FDR) $< 0,0001$ o $p < 0,05$. Para averiguar las funciones biológicas relevantes se utilizó el software de acceso libre GSEA, mientras que para la predicción de vías de señalización se usó el GeneCODIS. Bases de datos como el PubMed se emplearon para la actualización de la información genética obtenida.

Resultados: Los cambios funcionales más relevantes en la EC con RPQ se relacionan con la señalización de interleucina 7, con la actividad de los PPARs y con la vía de señalización JAK/STAT, si se comparan con EC sin RPQ. En la EC con RPQ se presentan 50 genes infra-regulados y 44 genes sobre-regulados ($FC \pm 2$; $p < 0,05$). Los genes infra-regulados se relacionan con el metabolismo de "respuesta general de las proteínas mal dobladas", con la regulación del compartimento de las células madres, la activación de células B, la inducción de la apoptosis y con la proliferación endotelial. Por otra parte, los genes sobre-expresados se asocian a las vías de señalización de la interleucina 17, la proliferación de las células T alfa-beta y la regeneración tisular.

Conclusiones: El transcriptoma de la EC con RPQ muestra cambios singulares sobre la polarización de la respuesta inflamatoria, la regulación del ciclo celular y sobre mecanismos reparativos.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y ANTI-TNF DURANTE EL EMBARAZO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

M.J. Casanova^a, M. Chaparro^a, E. Domènech^b, M. Barreiro-de Acosta^c, F. Bermejo^d, E. Iglesias^e, F. Gomollón^f, L. Rodrigo^g, X. Calvet^h, M. Esteveⁱ, E. García-Planella^j, S. García^k, C. Taxonera^l, M. Calvo^m, M. Lópezⁿ, D. Ginard^o, M. Gómez^p, E. Garrido^q, J.L. Pérez-Calle^r, B. Beltrán^s, M. Piqueras^t, C. Saró^u, B. Botella^v, C. Dueñas^w, A. Ponferrada^x, M. Mañosa^b, M. Iglesias^c, A. Algaba^d, V. García-Sánchez^e, J. Maté^a y J.P. Gisbert^a

^aHospital de la Princesa, IP y CIBEREHD. ^bHospital German Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^cHospital Clínico Santiago de Compostela, A Coruña. ^dHospital de Fuenlabrada, Madrid. ^eHospital Reina Sofía, Córdoba. ^fHospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. ^gHospital Central de Asturias. ^hHospital Parc Taulí, Barcelona. ⁱHospital Mútua de Terrassa, Barcelona. ^jHospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^kHospital Miguel Servet, Zaragoza. ^lHospital Clínico San Carlos, Madrid. ^mHospital Puerta de Hierro, Madrid. ⁿHospital Galdakao, Vizcaya. ^oHospital Son Espases, Mallorca. ^pHospital Virgen de las Nieves, Granada. ^qHospital Ramón y Cajal, Madrid. ^rFundación Alcorcón, Madrid. ^sHospital La Fe, Valencia. ^tConsorcio Sanitario Terrassa, Barcelona. ^uHospital de Cabueñes, Gijón. ^vHospital Infanta Cristina, Madrid. ^wHospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ^xHospital Infanta Leonor, Madrid.

Introducción: Aproximadamente el 25% de las mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) concebirá tras el diagnóstico de la enfermedad. El uso de fármacos inmunosupresores y anti-TNF es controvertido, ya que la experiencia con estos fármacos durante el embarazo es limitada.

Objetivo: Evaluar la seguridad del tratamiento con fármacos inmunosupresores y anti-TNF en pacientes con EII durante el embarazo.

Métodos: Estudio retrospectivo, multicéntrico, caso-control. Se incluyeron los embarazos de las pacientes con EII, considerándose casos aquellos en los que la madre había recibido tratamiento con inmunosupresores o anti-TNF durante el embarazo o los 6 meses previos a la concepción y controles aquellos en los que la madre no había recibido estos fármacos durante la gestación ni los 6 meses previos. Los datos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas y mediante entrevista con la paciente en caso de necesitar información adicional. Se consideró una evolución del embarazo (EE) favorable si éste llegó a término y se desarrolló sin complicaciones obstétricas y si el recién nacido tuvo un peso normal (> 2.500 g) al nacer y no presentó ningún tipo de malformación, neoplasia ni requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Resultados: Se incluyeron 571 embarazos: 253 embarazos en el grupo de casos y 318 embarazos en el grupo control. En el 53% de las gestaciones la madre tenía EC y en el 21% la enfermedad estuvo activa durante el embarazo. Del total de embarazos, 29 estuvieron expuestos a anti-TNF en monoterapia, 187 a inmunosupresores en monoterapia y 37 estuvieron expuestos al tratamiento combinado con ambos fármacos. Los casos presentaron mayor prevalencia de EC (73% vs 37%, $p < 0,001$), cirugía por la EII (37% vs 6%, $p < 0,001$), antecedentes de consumo de tabaco (21% vs 13%, $p = 0,01$), y de actividad de la EII durante el embarazo (27% vs 19%, $p = 0,015$) que los controles. La prevalencia de EE desfavorable fue similar en los casos y en el grupo control (25% vs 32%, $p = 0,09$). Las complicaciones durante el embarazo y en el recién nacido, en los casos y en los controles, fueron las siguientes: abortos espontáneos (9% vs 12%, $p = 0,17$), partos pretérmino (5% vs 9%, $p = 0,09$), bajo peso del recién nacido (5% vs 9%, $p = 0,1$), ingreso en UCI (2% vs 3%, $p = 0,7$), y malformaciones (1% vs 0,4%, $p = 0,4$). En el análisis multivariante el tratamiento con inmunosupresores (OR = 0,6; IC95% = 0,4-0,9; $p = 0,02$) fue la única variable predictora de la evolución favorable del embarazo. El tratamiento con fármacos anti-

TNF no se asoció con una evolución desfavorable del embarazo (OR = 1,6; IC95% = 0,9-2,8; $p = 0,09$).

Conclusiones: El tratamiento con fármacos inmunosupresores y anti-TNF no parece incrementar el riesgo de complicaciones durante el embarazo y es seguro para el recién nacido.

AZATIOPRINA FRENTE A AZATIOPRINA CON METRONIDAZOL PARA LA PREVENCIÓN DE RECURRENCIA ENDOSCÓPICA POSQUIRÚRGICA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO

M. Mañosa^{a,b}, E. Cabré^{a,b}, I. Bernal^b, M. Esteve^c, E. Gracia-Planella^d, E. Ricart^d, M. Peñalva^e, X. Cortes^f, J. Boix^b, M. Piñol^b, M.A. Gassull^b y E. Domènech^{a,b}

^aCIBEREHD. ^bServicio de Gastroenterología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. ^cHospital Mútua de Terrassa, Barcelona. ^dServei de Gastroenterologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ^eServei de Gastroenterologia, Hospital de Bellvitge, Barcelona. ^fHospital de Sagunto, Valencia.

Introducción: La recurrencia endoscópica (RE) (aparición de nuevas lesiones mucosas en el neoleum terminal) se presenta hasta en el 80% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) en el primer año tras la resección intestinal. La gravedad de la RE ha demostrado predecir el riesgo de reaparición de los síntomas y la necesidad de nuevas resecciones. Únicamente los antibióticos imidazólicos, las tiopurinas y, especialmente, su combinación han demostrado ser eficaces en prevenirla.

Objetivo: Evaluar la eficacia de asociar metronidazol y azatioprina (AZA) en la prevención de la RE en la EC comparado con AZA en monoterapia.

Métodos: Previo consentimiento informado, aquellos pacientes con EC sometidos a resección intestinal con anastomosis íleo-cólica se aleatorizaron para recibir metronidazol 15-20 mg/kg/día o placebo durante 3 meses, junto a AZA 2-2,5 mg/Kg/día. Los pacientes fueron controlados clínicamente cada 3 meses. Se practicó una ileocolonoscopía a los 6 y 12 meses de la cirugía. Se consideró fracaso de tratamiento la aparición de RE definida por un índice endoscópico de Rutgeerts > 1 a los 6 o 12 meses. Registro europeo Eudract: 2004-001795-39.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes (25 en cada brazo de tratamiento), 57% eran fumadores activos y 48% se intervinieron por complicaciones penetrantes de la EC. Apareció RE en 21,7% y 36,4% a los 6 meses ($p = 0,226$), y en 30,4% y 50% a los 12 meses ($p = 0,15$), en los grupos metronidazol y placebo, respectivamente. No se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento cuando se evaluó la RE grave (definida por un índice de Rutgeerts > 2) a los 6 meses (17,4% y 27,3%, respectivamente - $p = 0,33$). La tasa de efectos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento (40% con placebo vs 60% con metronidazol, $p = 0,2$).

Conclusiones: La combinación de AZA y metronidazol no aumenta la eficacia de AZA en monoterapia en la prevención de la RE en la EC.

REGULACIÓN DIFERENCIAL DE GENES RELACIONADOS CON EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA APOPTOSIS EN PACIENTES ACTIVOS E INACTIVOS DE ENFERMEDAD DE CROHN

M. Iborra^{a,b}, I. Moret^{a,c}, E. Busó^d, F. Rausell^{a,c}, G. Bastida^{a,b}, M. Aguas^{a,b}, L. Tortosa^{a,b}, E. Cerrillo^b, P. Nos^{a,b} y B. Beltrán^{a,b}

^aCIBEREHD. ^bHospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. ^cIIS Hospital La Fe, Valencia. ^dSCSIE-F de Medicina, Valencia.

Introducción: Un estrés oxidativo (EO) aumentado y una apoptosis disminuida han sido señalados como factores claves en la enfermedad de Crohn (EC). Hemos publicado que el EO en EC depende

[M]	CAT $\times 10^{-14}$	SOD2 $\times 10^{-13}$	FASR $\times 10^{-14}$	FASL $\times 10^{-16}$	STAT1 $\times 10^{-14}$	NFKB1 $\times 10^{-14}$	ABCB1 $\times 10^{-15}$	PSKH1 $\times 10^{-16}$
H	6,06	3,53	2,03	6,70	9,37	1,49	3,97	2,18
aCD	2,09	12,20	3,24	3,92	20,10	1,46	1,26	4,78
iCD	2,34	4,42	4,34	4,44	17,60	3,14	4,84	4,03
p	< 0,0001	< 0,0001		0,0113	0,005		0,0002	0,0106
p*	0,0017		0,0017		0,0044	0,0012		

p: H vs aCD; p*: H vs iCD.

de una producción de H_2O_2 incrementada, por una actividad permanentemente inhibida de la enzima catalasa (CAT).

Objetivo: Caracterizar la expresión genética de la CAT y otros genes relacionados con el EO y la apoptosis en pacientes con EC al debut y en remisión.

Métodos: Se obtuvieron muestras de sangre de 18 controles sanos (H), 20 pacientes de EC al debut y antes de iniciar cualquier tratamiento específico (aCD) y 10 pacientes que habían alcanzado la remisión clínica, analítica y morfológica (iCD). Los pacientes fueron diagnosticados según los criterios de Leonard-Jones; la actividad de la enfermedad se valoró según el índice de Harvey-Bradshaw; se determinaron los marcadores serológicos de inflamación (PCR y fibrinógeno) y se evaluaron las lesiones morfológicas (entero-resonancia magnética, colonoscopia o cápsula endoscópica). Los leucocitos fueron aislados mediante sedimentación con Histo-paque. Se les extrajo el ARN con el kit LeukoLOCKTM (Ambion). La expresión del ARNm fue determinada mediante la plataforma Sequenom's MassARRAY®. Los genes analizados fueron: CAT, SOD2, NOS2A, STAT1, NFKB1, PKCgamma, PKCzeta, PSKH1, PPID, ABCB1, ASK1, FASR, FASLG, TERT, IL-2, IL23R.

Resultados: En la tabla se muestra los genes diferencialmente expresados. Al debut de la EC la expresión de SOD2, STAT1 y PSKH1 está incrementada, mientras que FASL y ABCB1 está disminuida. En remisión, FASR y NFKB1 están aumentados. La disminución de la expresión genética de CAT es permanente.

Conclusiones: La disminución de FASL (y ABCB1) indica la alteración de la apoptosis en aCD. El incremento en FASR y NFKB1 en iCD indica que la apoptosis puede estar permanentemente alterada. La inhibición permanente de la actividad de CAT se relaciona con una expresión génica permanentemente inhibida y genes de la apoptosis alterados.

LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN Y GENOTIPO NOD2 Y ATG16L1 MUTADO MUESTRAN MÁS EPISODIOS DE TRASLOCACIÓN DE DNA BACTERIANO EN SANGRE

A. Gutiérrez^a, E. Holler^b, M. Scharl^c, L. Sempere^a, J. Schoelmerich^b, P. Zapater^{a,d}, I. Almenta^a, R. Wiest^b, G. Rogler^c y R. Francés^{a,d}

^aServicio de Gastroenterología, Hospital General de Alicante.

^bDepartment of Internal Medicine I, University of Regensburg,

Alemania. ^cDivision of Gastroenterology and Hepatology,

University Hospital Zürich, Suiza. ^dCIBEREHD.

Introducción: La etiología de la enfermedad de Crohn se ha relacionado con mutaciones en los genes NOD2 y ATG16L1. Am-

bos genes interactúan en la respuesta dependiente de autofagia a MDP, la cual se ve alterada por mutaciones específicas en los mismos. Dado que previamente describimos que los pacientes con EC con genotipo NOD2 mutado no son capaces de responder adecuadamente a la traslocación de DNA bacteriano, hipotetizamos que la presencia de DNA bacteriano en la sangre de los pacientes con EC puede estar favorecida en pacientes con genotipos NOD2 y/ ATG16L1 mutados.

Métodos: Se incluyeron pacientes diagnosticados de EC ingresados o seguidos en nuestro centro. Se registraron las variables clínicas y analíticas y se determinaron los genotipos NOD2 y ATG16L1. Se evaluó la presencia de DNA bacteriano mediante PCR 16SrRNA.

Resultados: Se incluyeron un total de 100 pacientes con EC. El 29% de ellos tenía un CDAI > 150. Entre los pacientes activos, el 52% mostró un genotipo ATG16L1 mutado, el 45% NOD2 mutado y el 20% mostró ambos genotipos mutados, en comparación con un 58%, 40% y 26% de los pacientes en remisión, respectivamente ($p = 0,25$). Se detectó DNA bacteriano en sangre en el 48% de los pacientes activos frente a un 24% de pacientes en remisión ($p = 0,015$). Entre los pacientes activos con DNA bacteriano, el 50% mostró un genotipo NOD2 mutado, el 71% un genotipo ATG16L1 mutado y el 43% ambos genotipos mutados, frente al 40%, 33% y 0% respectivamente de los pacientes activos sin DNA bacteriano. Respecto a los pacientes en remisión con DNA bacteriano, el 68% tenía un genotipo NOD2 mutado, el 79% un genotipo ATG16L1 mutado y el 58% ambos genotipos mutados, comparado con el 30%, 51% y 16% de los pacientes en remisión sin DNA bacteriano, respectivamente. La existencia de un genotipo NOD2 o ATG16L1 mutado se correlacionó significativamente con la presencia de DNA bacteriano (Hazard risk (HR) de 3,4; 95% intervalo de confianza (IC95%) 1,4-8,4; $p = 0,009$, and HR of 4,0; IC95% 1,5-11,4; $p = 0,006$, respectivamente). Este HR aumentó a 9,3 (IC95% 3,3-26,6; $p = 0,001$) para pacientes con doble genotipo mutado. Por otra lado, la presencia de DNA bacteriano se correlacionó de forma significativa e independiente con la actividad de la enfermedad, con un HR de 4,5 (IC95% 1,6-12,7; $p = 0,005$). Las mutaciones individuales y el doble genotipo mutado no se asociaron con la actividad de la enfermedad ($p = 0,19$). El tratamiento inmunosupresor tampoco se correlacionó con la presencia de DNA bacteriano ni con su asociación con la actividad de la enfermedad.

Conclusiones: Los pacientes con EC y doble genotipo mutado NOD2-ATG16L1 son más susceptibles de sufrir traslocación de DNA bacteriano. La traslocación de DNA bacteriano en sangre puede influir en la asociación entre los genotipos mutados de estos genes y la predisposición a la EC.