

**Conclusiones:** 1) La inducción de apoptosis en LPMC de EC parece ser un efecto específico de los probióticos LB y ST, ya que no es producida por otras bacterias intestinales, como Eco, 2) La apoptosis inducida por LB y ST está en relación al grado de activación de las células y 3) La enzima esfingomielinasa y su producto, ceramida, contribuyen a la apoptosis inducida por LB y ST. Estos resultados sugieren que la inducción de apoptosis por parte de probióticos puede contribuir a su efecto beneficioso en la EII.

#### RETRASO DIAGNÓSTICO EN LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO

C. Martínez Lapiedra, R. Gil Borrás, J.M. Gonzalvo, I. Catalán, H. Tomas, R. Giner y M. Bixquert

*Digestivo H. Arnau de Vilanova. Valencia.*

**Introducción:** Estudios epidemiológicos recientes realizados en la población general han demostrado que la prevalencia de la enfermedad celíaca del adulto (ECA) es superior a la estimada hasta el momento actual. La atipicidad de los síntomas con que se presenta y su infraestimación conllevan importantes retrasos en el diagnóstico (RD) de esta entidad.

**Objetivo:** Determinar el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico definitivo de enfermedad celíaca.

**Material y métodos:** En una serie de 39 pacientes diagnosticados ECA, desde el año 1990 hasta el 2002 en el área 5 de Valencia, hemos recogido de forma retrospectiva el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta la primera consulta médica y hasta el diagnóstico definitivo. Los datos revisados fueron: fecha de inicio de los síntomas, fecha de la primera consulta y el Servicio donde se realizó, la fecha del diagnóstico definitivo de ECA (biopsia duodenal) y los diagnósticos erróneos previos.

**Resultados:** Sólo 18 de 39 pacientes (46%) consultaron al inicio de la sintomatología. El 54% restante (21/39) demoró su consulta médica una media de 14,4 meses (2 meses-10 años). El tiempo medio transcurrido desde la primera consulta hasta el diagnóstico definitivo fue de 21,3 meses (1 mes-14 años). La duración media de los síntomas desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico definitivo fue de 29 meses (1 mes - 14 años). En un 20% de los pacientes (8/39) se demoró el diagnóstico más de 5 años. En 5/39 pacientes se había realizado un diagnóstico erróneo previo (3 síndrome de intestino irritable, 1 enfermedad de Crohn, 1 colitis pseudomembranosa). Las especialidades consultadas fueron: 22 pacientes en el Servicio de Digestivo (RD: 29,5 meses); 12 pacientes en Hematología (RD: 31,6 meses); 2 en Dermatología (RD: 64 meses), 2 en Medicina interna (RD: 12 meses) y 1 en Cirugía (RD: 9 meses).

**Conclusiones:** 1) La ausencia de síntomas claramente digestivos, la demora en la consulta por parte del paciente y la falta de sospecha diagnóstica por parte del médico consultado implican un importante RD en la ECA. El tiempo medio de RD fue de 29 meses en nuestra área, siendo superior a 5 años en el 20% de los casos, 2) El diagnóstico fue realizado por un gastroenterólogo solamente en el 56% de los casos; en múltiples ocasiones el paciente consulta a diferentes especialistas, antes de ser remitido al digestólogo. Incluso en la consulta de digestivo el RD es notable y 3) Nuestra serie resalta el interés por las formas no habituales de presentación de la ECA; un mejor conocimiento de las mismas evitaría los importantes RD que se producen en esta enfermedad. Estos nuevos conceptos aún no están bien extendidos entre los profesionales, algunos de los cuales siguen esperando las manifestaciones clásicas para sospechar la enfermedad.

#### ¿SON FRECUENTES LAS ALTERACIONES BIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO?

C. Martínez Lapiedra, R. Gil Borrás, J.M. Gonzalvo, I. Catalán, H. Tomas, R. Giner y M. Bixquert

*Digestivo H. Arnau de Vilanova. Valencia*

**Introducción:** En la enfermedad celíaca del adulto (ECA), con gran frecuencia, los síntomas digestivos son mínimos o incluso están ausentes.

Las anomalías en las pruebas de laboratorio habituales pueden servir como primer indicio para sospechar esta enfermedad.

**Objetivo:** Determinar qué alteraciones analíticas presentan los pacientes diagnosticados de ECA en nuestro centro y cual es su prevalencia.

**Material y métodos:** Se han revisado los datos biológicos de 39 pacientes diagnosticados clínica e histológicamente de ECA desde 1990 hasta el 2002 en el área 5 de salud de Valencia. Los valores analizados fueron: Hemograma, bioquímica con transaminasas, proteínas totales, albúmina, hierro, ferritina, vitamina B12, ácido fólico, colesterol, tiempo de protrombina y VSG. Se incluyó en el estudio a pacientes mayores de 18 años en los que se hubieran determinado todos estos parámetros antes de instaurar la dieta exenta en gluten. Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedades o tratamientos concomitantes que explicaran las anomalías analíticas observadas.

**Resultados:** En 35 de los 39 pacientes (90%), se detectó alguna alteración analítica. Los hallazgos fueron: 26 pacientes (67%) con anemia ferropénica, siendo el motivo principal de consulta en 13 de ellos; en 15 casos, esta anemia fue refractaria a tratamiento con hierro oral; 4 pacientes presentaron hiposideremia e hipoferritinemia sin anemia; 18/39 (46%) con hipertransaminasemia leve o moderada (motivo de consulta principal en 4 de ellos); 18/39 (46%) con hipocolesterolemia; 13/39 (33%) con aumento de la VSG; 9/39 (23%) con hipoproteinemia; 9/39 (23%) con trombocitosis; 8/39 (21%) con tiempo de protrombina prolongado; 8/39 (21%) con niveles bajos de ácido fólico; 1/39 (2%) con anemia macrocítica por déficit de ácido fólico; ninguno de los pacientes presentó déficit de vitamina B12.

**Conclusiones:** 1) La prevalencia de alteraciones analíticas en nuestra serie alcanza el 90%, 2) La ferropenia, anomalía biológica más frecuente de los enfermos diagnosticados de ECA, se encuentra en el 75% de nuestros pacientes; el 69% de los enfermos presentó además anemia ferropénica. En la tercera parte constituyó el motivo principal de consulta, 3) El aumento de transaminasas (generalmente leve o moderado) está presente en más del 40% de los pacientes con ECA no tratada, 4) En más del 20% de los pacientes aparecen diversos signos analíticos indicativos de malabsorción: hipocolesterolemia, hipoproteinemia, déficit de ácido fólico, aumento del tiempo de protrombina, entre otros y 5) Las alteraciones analíticas son en ocasiones la única expresión de la ECA; se debería por tanto, sospechar la existencia de dicha enfermedad en aquellos pacientes con anomalías en las pruebas de laboratorio de origen no filiado, destacando la anemia ferropénica y la hipertransaminasemia.

## Oncología

#### ADENOMAS MÚLTIPLES DE COLON Y RELACIÓN CON CÁNCER COLORRECTAL. ESTUDIO PRELIMINAR DESCRIPTIVO

J.C. Marín Gabriel\*, A. Franco Ugidos\*, D. Rodríguez Alcalde\*, S. Sáenz-López Pérez\*, S. Rodríguez Muñoz\*, G. López Alonso\*\*, F. Colina\*\*\*, J.D. Morillas Sáinz\* y J.A. Solís Herruzo\*

\*Medicina de Aparato Digestivo Hospital 12 de Octubre. Madrid,

\*\*Anatomía Patológica Hospital 12 de Octubre. Madrid, \*\*\*Anatomía Patológica. Registro de Tumores Hospital 12 de Octubre. Madrid.

**Introducción:** Se ha descrito que los pacientes con múltiples adenomas del colon constituyen un grupo poblacional cuyo fenotipo se relaciona con mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal (CCR).

**Objetivos:** Relacionar la presencia de adenomas múltiples ( $\geq 3$ ) con los antecedentes personales de CCR, así como conocer la tasa de desarrollo de tumores metacrónicos y estudiar su localización en el colon.

**Pacientes y métodos:** Entre Enero de 2000 y Septiembre de 2003 se han realizado 15.646 colonoscopias en la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital "12 de Octubre" de los cuales, se han analizado los pacientes con dos o más polipetomías, que corresponden

a 1.851 casos (12%). De ellos, se han seleccionado aleatoriamente 330 casos. De este último grupo, se estudian los pacientes con 3 o más pólipos. Se consideran criterios de exclusión el diagnóstico previo de P. A. F. o de E. I. I.

**Resultados:** De los 330 casos, 135 pacientes (68,1% hombres; 31,9% mujeres) tienen 3 o más pólipos (edad media:  $69 \pm 10$  años). Se extirparon al menos 3 adenomas, en total, en 112 casos (83%), y al menos 10 en el 17% de este grupo ( $n = 19$ ); lo que corresponde al 14% de los pacientes con 3 o más pólipos. De los 19 casos con 10 o más adenomas, en 6 (31,6%) existía el antecedente personal de CCR (1/6 en colon derecho; 16,6%). En 2 de ellos se desarrollaron lesiones metacrónicas (33%). En 5/19 casos (26%) se diagnosticó al menos 1 CCR en la primera exploración, de los que, el 40% se encontraba en colon derecho ( $n = 2$ ). Al analizar los pacientes sin antecedentes de CCR, 5/19 casos (26%) desarrollaron neoplasias malignas durante el seguimiento, encontrándose el 20% de ellas (1/5) en colon derecho.

**Conclusiones:** El 31,6% de los pacientes con 10 o más adenomas tienen antecedentes de CCR. El 33% de ellos desarrollan tumores metacrónicos. En el 26% de los pacientes con 10 o más adenomas, sin antecedentes de CCR, esta neoplasia aparece durante el seguimiento.

#### ANÁLISIS DE CALIDAD DOCUMENTAL DEL CMBDA DE LOS REGISTROS CON CÁNCER COLORRECTAL EN LOS HOSPITALES DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO ANDALUZ

D. López Peñas\*, A. Romero Campos\*\*, A. Naranjo Rodríguez\*\*\*, M. García Díaz\*, L. Muriel Gallego\* y G. Miño Fugarolas\*\*\*

\*Digestivo C. Hospitalario Llerena-Zafra. Llerena (Badajoz),

\*\*Documentación Hospital. U. Reina Sofía. Córdoba,

\*\*\*Digestivo Hospital. U. Reina Sofía. Córdoba.

**Introducción:** El conjunto mínimo básico de datos al alta (CMBDA) recoge datos administrativos y clínicos. La calidad documental de estos datos es importante para la realización de estudios a partir del mismo sobre una enfermedad determinada como el cáncer colorrectal (CCR).

**Objetivos:** Analizar la cantidad y calidad documental de la información recogida en el CMBDA correspondiente a los registros del año 1999 de los enfermos con CCR asistidos en los Hospitales del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA).

**Métodos:** La fuente de información fue el CMBDA de los registros correspondientes a los pacientes dados de alta en el SSPA durante el año 1999 con diagnóstico de CCR (153 y 154; CIE-9-MC). A partir de estos datos se determinó el GRD de cada registro. Posteriormente los registros fueron depurados según su GRD seleccionando aquellos con un GRD relacionado con el proceso asistencial del CCR. Los datos de los registros seleccionados se sometieron a un análisis cuantitativo y de calidad documental de la información mediante el cálculo de indicadores de análisis documental específicos para el CMBDA (ACCES-2000 y Estación Clínica 4.2). El estudio se realizó para el total de hospitales, por niveles hospitalarios, por hospitales y por tipo de servicios (médicos o quirúrgicos).

**Resultados:** Estudio cuantitativo: promedio de 4,45 diagnósticos y de 2,53 procedimientos, un 82,54% de registros con procedimiento principal y un 13,9% de registros con códigos V. El estudio de calidad de datos administrativos demostró que la residencia fue la variable de peor calidad documental. El estudio de calidad de los datos clínicos demostró altos porcentajes de datos inespecíficos para diagnósticos y procedimientos. Existió gran variabilidad hospital-dependiente pero no nivel-dependiente. El análisis de calidad entre campos y entre registros demostró alto grado de corrección. La calidad documental fue similar en servicios médicos y quirúrgicos con ligero predominio de datos inespecíficos en los primeros y de datos nulos en los segundos.

**Discusión:** El estudio de calidad del CMBDA fue similar globalmente para datos administrativos y clínicos, sin variación entre diferentes tipos de servicios, si bien la mala calidad de los primeros se produjo a expensas de variables sin influencia en la determinación

del GRD (fundamentalmente residencia). Se observó gran variabilidad entre los diferentes hospitales. Es necesario mejorar la calidad de la información del CMBDA mediante reuniones periódicas de médicos documentalistas y clínicos y mediante estudios periódicos de calidad documental.

#### CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL CON BAJO GRADO DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

R.M. Xicola

Digestivo HUGTP. Badalona. Sra. Rosa M. Xicola en representación de "Grupo de Oncología Digestiva AEG".

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

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

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

**Resultados:** Del total de pacientes incluidos, el 85% eran MSS, un 9% eran MSI-L y un 6% MSI-H. La edad media de diagnóstico del CCR era de 71,4 años en los MSS, 67,5 en los MSI-L y 58,4 en los MSI-H. Solo uno de los MSI-H cumplía criterios de síndrome no-poliiposo (HNPCC). 2/5 MSI-H presentaban pérdida de expresión de MLH1, mientras ninguno de los MSI-L presentaron pérdida de expresión de MLH1 o MSH2. De los MSS, un 24% tenían LOH en algún microsatélite de los estudiados. De los MSI-H solo 1 presentaba LOH mientras que 3/8 de los MSI-L presentaban LOH.

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

#### CARACTERÍSTICAS FAMILIARES DEL CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A TUMORES MALIGNOS DE OTRA LOCALIZACIÓN

A. Franco\*, J. Marín\*, D. Rodríguez\*, S. Sáenz-López\*, M. Manzano\*, J. García de la Torre\*\*, F. Colina\*\*, J. Morillas\* y J. Solís\*

\*Medicina de Aparato Digestivo Hospital 12 de Octubre. Madrid,

\*\*Registro Hospitalario de Tumores Hospital 12 de Octubre. Madrid.

**Introducción:** Las características de las malignidades múltiples están poco estudiadas en nuestro medio. En el cáncer colorrectal

(CCR) es frecuente la asociación con otros tumores extracólicos, así como la presencia de patología oncológica en varios miembros de la familia. Nuestros objetivos son conocer y analizar las características y antecedentes familiares de los pacientes con CCR asociado a una segunda malignidad extracólica.

**Material y métodos:** Se investigaron en el 2003, mediante revisión retrospectiva a los pacientes diagnosticados de CCR en los años 1999 y 2000, que según el registro Hospitalario de Tumores, presentaban un segundo tumor extracólico en los años estudiados, en los años previos o en los dos años posteriores.

**Resultados:** Se registraron 654 pacientes con CCR. En 65 pacientes (9,9%) existían otras malignidades extracólicas. Del total de 65 pacientes, se pudo realizar entrevista telefónica en 51. La edad media al diagnóstico del CCR era de 66,2 años. El tipo histológico era adenocarcinoma en todos los casos. Respecto a la historia familiar oncológica, de los 51 pacientes en los que se pudo analizar, 6 (11,8%) presentaban antecedentes familiares de CCR; 2 (3,9%) cumplían los criterios de Amsterdam II para CCRHNP y 4 (7,8%) presentaban un solo antecedente de CCR en familiares de primer grado. Otros 17 pacientes (33,3%) presentaban al menos un antecedente de cáncer extracólico en la familia: 7 (13,7%) de neoplasia gástrica, 3 (5,9%) pulmonar, 3 (5,9%) endometrial, 3 (5,9%) mama, 2 (3,9%) pancreática, 2 (3,9%) cerebral, y 1 (2%) laríngea, vaginal y urológica respectivamente. El 54,9% de los pacientes no presentaban antecedentes familiares de patología oncológica.

**Conclusiones:** La frecuencia de malignidad múltiple asociada al CCR, es en una serie de 654 pacientes del 9,9%. A pesar del alto grado de sospecha de implicación de factores genéticos en estos pacientes, la mayoría no presentan antecedentes familiares de patología tumoral colorrectal ni a otro nivel.

#### CRIBADO DEL CÁNCER COLORECTAL (CCR) CON TEST DE SANGRE OCULTA EN HECE (TSOH) Y COLOSCOPIA TOTAL. RESULTADOS INMEDIATOS Y REVISIÓN A LOS CINCO AÑOS

A. Panadès Aran\*, A. Seoane Urgorri\*, S. Torra Alsina\*, M. Nieto Calvet\*, R. Courtier Bonafont\*\*, M. Andreu García\*, X. Bessa Caserras\* y F. Bory Ros\*

\*Gastroenterología, \*\*Cirugía General. Hospital del Mar. Barcelona.

**Objetivos:** Resultados endoscópicos inmediatos de un programa de cribado de CCR con TSOH y colonoscopia total. Realización a los tres años de una colonoscopia total en los casos en que la exploración inicial fue normal. Revisión a los cinco años de la situación actual de las personas que no aceptaron participar en el programa y de los pacientes diagnosticados en la exploración inicial de neoplasias benignas o malignas.

**Pacientes y método:** Sobre una población diana de 2026 personas mayores de 50 años, 945 participaron en un programa de cribado con TSOH. El resultado fue positivo en 111. Se ofreció a estos pacientes la práctica de una colonoscopia total con sedación. A los tres años se propuso una nueva colonoscopia a los pacientes cuya primera colonoscopia fue considerada normal. A los cinco años *a)* se revisó el archivo del Hospital para conocer la evolución de los pacientes que fueron diagnosticados de neoplasias de colon y *b)* se realizó una encuesta telefónica para conocer el estado actual de los pacientes que se negaron a participar.

**Resultados:** De los 111 pacientes con TSOH positivo, 92 aceptaron la práctica de una colonoscopia pero no se presentaron nueve. De los 83 pacientes a los que se practicó la colonoscopia, a 33 se les diagnosticó neoplasia de colon: 30 con adenomas, de los cuales 21 eran avanzados (incluyendo dos con carcinoma intramucoso y tres con invasivo) y tres con adenocarcinoma (dos de sigma y uno de colon derecho). Se pudo intervenir a los seis pacientes con CCR y carcinoma invasivo con intención curativa. 40 colonoscopias fueron consideradas normales. El resto presentó otra patología benigna. A los tres años, de los 40 pacientes con colonoscopia total normal, 2 habían fallecido, 6 pacientes no fueron localizados, 15 se negaron a repetir la exploración y 17 aceptaron una segunda colonoscopia. Los resultados de esta segunda colonoscopia fueron: 4 pacientes presentaron le-

siones neoplásicas (4 pequeños adenomas benignos). En los 13 pacientes restantes la colonoscopia total fue normal. A los cinco años, el estado actual del grupo que no participó es el siguiente: dos muertes (no por CCR), tres no localizados y 18 siguen vivos sin sintomatología de colon. A los cinco años, el estado actual de los pacientes diagnosticados de neoplasia es el siguiente: cuatro muertes (no por CCR), 5 no localizados, 15 siguen controles endoscópicos (3 pacientes con adenomas, uno avanzado) y 10 están vivos pero no siguen controles endoscópicos.

**Conclusiones:** *a)* Tasa de incomparecencia de cerca del 10% de las colonoscopias aceptadas, *b)* Todas las neoplasias malignas fueron diagnosticadas en estadio curativo, *c)* Alta sensibilidad diagnóstica para CCR de la primera colonoscopia y *d)* Seguimiento de control endoscópico en el 60% de los pacientes con adenomas.

#### DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR EN CATALUÑA

S. Castellví Bel\*, A. Castells Garangou\*, V. Piñol Sánchez\*, M. Pellisé Urquiza\*, J.I. Elizalde Frez\*, A. Soriano Izquierdo\*, F. Rodríguez Moranta\*, M. Milà Recasens\*\* y J.M. Piqué Badia\*  
\*Gastroenterología, \*\*Genética. Hospital Clínic. Barcelona.

**Introducción:** La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante debida a la presencia de mutaciones germinales en el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*). La identificación de estas mutaciones permite el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, el cribaje familiar de la misma. La distribución de las mutaciones en *APC* es muy heterogénea y con posibles variaciones geográficas. El objetivo del presente estudio fue caracterizar las mutaciones de *APC* en nuestro medio.

**Pacientes y métodos:** Se han estudiado 10 pacientes no relacionados referidos a nuestro centro para el diagnóstico y tratamiento de PAF. La estrategia utilizada para el diagnóstico molecular incluyó las siguientes técnicas: prueba de la proteína truncada (PTT), técnica de polimorfismos conformacionales de cadena sencilla (SSCP) y secuenciación. Esta aproximación permite el análisis de toda la región codificante del gen *APC* (15 exons).

**Resultados:** Con la aproximación citada, se han detectado mutaciones patogénicas en el gen *APC* en 6 pacientes. Las mutaciones identificadas son 2934\_2935delAA, 3183\_3187delACAAA, 3329C > A, 3531delT, y 3927\_3931delAAAGA (en dos pacientes). Este patrón mutacional es similar al observado en otras áreas geográficas.

**Conclusiones:** El diagnóstico molecular mediante PTT y SSCP permite identificar la causa genética de la PAF en el 60% de los enfermos. Las mutaciones identificadas en el nuestro medio son similares a las observadas en otros países.

#### EFICACIA DEL TEST INMUNOLÓGICO DE SANGRE OCULTA EN HECE PARA EL CRIBADO DEL CÁNCER COLORECTAL EN POBLACIÓN DE RIESGO INTERMEDIO

A. Parra Blanco<sup>a</sup>, A. Z. Gimeno<sup>a</sup>, D. Nicolás<sup>a</sup>, D. Déniz<sup>a</sup>, B. Grosso<sup>a</sup>, M. García<sup>a</sup>, A. Hernández<sup>b</sup>, F. León<sup>b</sup>, Y. Eishi<sup>c</sup>, Y. Sano<sup>d</sup> y E. Quintero<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gastroenterología Hosp. Universitario de Canarias. Tenerife,

<sup>b</sup>Atención Telefónica Gobierno de Canarias. Tenerife,

<sup>c</sup>Anatomía Patológica Tokyo Medical & Dental University. Tokyo,

<sup>d</sup>Oncología Gastrointestinal National Cancer Center. Kashiwa.

**Introducción:** El método idóneo de determinación de sangre oculta en heces (SOH) para el cribado de cáncer colorrectal (CCR) no está bien establecido. El test inmunológico (TI-SOH) presenta algunas ventajas respecto al bioquímico (TB-SOH), pero su eficacia para el cribado de CCR no ha sido evaluada en España.

**Objetivo:** Comparar la eficacia del TI-SOH (OC-Light<sup>®</sup>) y TB-SOH (Hemofec<sup>®</sup>) para la detección de neoplasias colorrectales (adenomas o CCR) en una población de riesgo intermedio.

**Métodos:** Desde Julio de 2003, 668 individuos entre 50-79 años fueron seleccionados de forma aleatoria para un programa de criba-

do del CCR. Se excluyeron 140 (21%) individuos por presentar antecedentes familiares o personales de neoplasia colorrectal, consumo crónico de AINE, enfermedad inflamatoria intestinal, colonoscopia completa o hemorragia digestiva recientes. A todos los participantes se les ofreció una colonoscopia. Se calculó la sensibilidad de las dos pruebas para la detección de neoplasia colorectal, neoplasia colorrectal avanzada (adenoma > 1 cm o cáncer) y CCR.

**Resultados:** 528 individuos (79%) aceptaron participar en el estudio. De ellos, 385 (73%) devolvieron los dos tests (TI-SOH y TB-SOH). El porcentaje de SOH+ fue significativamente superior ( $p < 0,001$ ) con el TI-SOH (9,7%) que con el TB-SOH (2,1%). Se realizó colonoscopia a 27 individuos con SOH+ (93%) y a 14 con SOH-. Sólo 3 (21%) de los participantes SOH- presentaron lesiones neoplásicas, todas ellas < de 1 cm. El TI-SOH mostró una sensibilidad significativamente superior a la del TB-SOH para neoplasia, neoplasia avanzada, y CCR.

Sensibilidad de los tests para la detección de neoplasia, neoplasia avanzada, y cáncer

Tipo de Lesión	TI-SOH + (n)	TB-SOH + (n)	p
Neoplasia	87,5% (21)	16% (4)	0,001
Neoplasia avanzada	100% (14)	40% (4)	0,001
Cáncer colorrectal	100% (3)	66% (2)	ns

**Conclusiones:** Estos resultados preliminares sugieren que: 1) El test inmunológico es el método de elección para el cribado del CCR mediante detección de SOH y 2) El cribado poblacional del CCR mediante detección de SOH y colonoscopia es bien aceptado por la población española.

#### EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER ESOFÁGICO EN NUESTRO MEDIO. ¿HAN CAMBIADO LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS?

A. Seoane Urgorri\*, X. Bessa Caserras\*, S. Torra Alsina\*, M. Nieto Calvet\*, A. Panadès Aran\*, M. Gallen Castillo\*\*, M. Andreu García\* y F. Bory Ros\*

\*Gastroenterología, \*\*Oncología. Hospital del Mar. Barcelona.

El cáncer de esófago es la tercera neoplasia más frecuente en el aparato digestivo. En los últimos años se ha descrito un incremento en su incidencia, así como una mayor tendencia a su localización distal y al subtipo histológico de adenocarcinoma. No obstante, no existen datos concluyentes sobre este aspecto en nuestro medio.

**Objetivo:** Evaluar los cambios en las principales características clínico-epidemiológicas del cáncer esofágico en nuestro medio en los últimos años.

**Material y métodos:** Evaluación retrospectiva de todos los pacientes con cáncer de esófago tratados y controlados en nuestro centro en el periodo comprendido entre 1990 y 2002. Para su análisis se han comparado dos periodos (dicotomizado por la mediana de pacientes): Periodo I (Periodo 1990-1997) y periodo II (periodo 1998-2002). Variables analizadas: sexo, edad, factores de riesgo, clínica, tipo histológico (carcinoma escamoso vs. adenocarcinoma), localización (superior-medio vs. inferior), estadiaje TNM, tratamiento (curativo vs. paliativo), recidiva, mortalidad.

**Resultados:** Se han evaluado un total de 194 pacientes con cáncer esofágico (grupo I,  $n = 104$  y grupo II,  $n = 90$ ). Globalmente, el subtipo histológico adenocarcinoma se localiza preferentemente en el tercio inferior (95% vs. 5%,  $p < 0,001$ ). Se ha observado un incremento significativo en el porcentaje de hombres con cáncer esofágico en el periodo II (94% vs. 84%,  $p < 0,018$ ) sin diferencias en los factores de riesgo (alcohol, tabaco), el síntoma primordial (disfagia), la edad de presentación ni en el estadiaje TNM. En el periodo II se ha observado un incremento significativo del subtipo histológico de adenocarcinoma (27,8% vs. 12,5%,  $p < 0,007$ ) y una clara tendencia al incremento en la localización distal del cáncer (46,7 vs. 33,7%,  $p < 0,065$ ), respecto al periodo I. En el periodo II se han intervenido quirúrgicamente un porcentaje inferior de pacientes (42,5% vs. 57,3%,  $p < 0,043$ ) pero con un mayor índice de cirugías con finalidad curativa (97,3% vs. 64,4%,  $p < 0,001$ ), no obstante, la

probabilidad de recidiva, aunque menor no muestra diferencias significativas entre ambos periodos (27,8% vs. 39,5%,  $p < 0,28$ , periodo II y I, respectivamente).

**Conclusiones:** En los últimos años se está observando un incremento en la localización distal del cáncer esofágico, a expensas de un incremento en el subtipo histológico adenocarcinoma. El avance en los métodos de estadiaje tumoral ha permitido probablemente seleccionar a los pacientes tributarios de tratamiento quirúrgico con finalidad radical.

#### ESTUDIO DE GESTIÓN HOSPITALARIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL A PARTIR DEL CMBDA DE LOS HOSPITALES DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO ANDALUZ

D. López Peñas<sup>a</sup>, A. Naranjo Rodríguez<sup>b</sup>, A. Romero Campos<sup>c</sup>, L. Muriel Gallego<sup>a</sup>, M. García Díaz<sup>a</sup> y G. Miño Fugarolas<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Digestivo C. Hospitalario Llerena-Zafra. Llerena (Badajoz),

<sup>b</sup>Digestivo Hospital. U. Reina Sofía. Córdoba,

<sup>c</sup>Documentación Hospital. U. Reina Sofía. Córdoba.

**Introducción:** El conjunto mínimo básico de datos al alta (CMBDA) recoge datos administrativos sobre los episodios de ingreso.

**Objetivos:** Recoger y valorar la información del CMBDA del año 1999 de los enfermos con cáncer colorrectal (CCR) asistidos en los Hospitales del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA) en la realización de un estudio de gestión hospitalaria.

**Métodos:** A partir del CMBDA de los registros de pacientes dados de alta en el SSPA en el año 1999 con diagnóstico de CCR (153 y 154; CIE-9-MC) se determinó el GRD de cada registro. Después los registros fueron depurados según su GRD seleccionando aquellos con un GRD relacionado con el proceso asistencial del CCR que se sometieron a un estudio de gestión en el que se determinaron indicadores de asistencia, de eficiencia y de calidad (EXCEL-2000 y Estación Clínica 4.2). El estudio se hizo para el total de hospitales, por niveles hospitalarios y para cada hospital.

**Resultados:** Se obtuvieron resultados sobre Indicadores de asistencia como estancia media (EM) observada (17,18 días) o ganancia potencial (3540,39 días); indicadores de casuística como EM esperada (17,34 días) o los pesos medios y relativos (2,69 y 1,63); indicadores de eficiencia como impacto de estancias (-692,31 días) o el coste global y unitario (11709731 y 2870,6 euros) e indicadores de calidad como porcentaje de ingresos programados/urgentes (46,9% / 53,1%) o porcentaje de reingresos (34,01%). La información administrativa fue homogénea lo que permitió la comparación de los diferentes indicadores entre distintos hospitales y niveles.

**Discusión:** La información del CMBDA permite conocer la eficiencia y calidad de la asistencia proporcionada por el SSPA a los pacientes con CCR.

#### FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA EN EL CÁNCER GÁSTRICO TRAS LA RESECCIÓN CURATIVA

A. Soriano Izquierdo\*, A. Castells Garangou\*, M. Pera\*\*, M. Pellisé\*, F. Rodríguez-Moranta\*, G. Fernández Esparrach\*, S. Castellví-Bel\*, V. Piñol\*, Ó. Vidal\*\*, J.I. Elizalde\* y J.M. Piqué Badía\*

\*Gastroenterología, IMD Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. Barcelona, \*\*Cirugía Gastrointestinal, IMD Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. Barcelona.

**Introducción:** La incidencia global de cáncer gástrico (CG) está disminuyendo en el mundo, aunque este tumor continúa siendo la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer. Pocos estudios han evaluado el pronóstico individual de los pacientes con CG tras una resección curativa (R0).

**Objetivo:** Evaluar los factores predictivos de supervivencia global y de recurrencia tumoral del CG tras la resección curativa.

**Métodos:** Se han evaluado todos los pacientes sometidos a una resección curativa por CG en nuestra Unidad desde julio de 1984 a

marzo de 2003. Cuarenta y cinco variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas, terapéuticas y tumorales han sido analizadas. Para seleccionar los factores con significado pronóstico independiente se realizó un análisis multivariante que incluyó las variables con un valor de  $p \leq 0,1$  en el análisis univariante.

**Resultados:** De los 497 pacientes con CG atendidos durante el período de estudio, 274 (55%) fueron sometidos a una cirugía curativa (R0). La media de edad fue de 69 años y el 64% eran hombres. Atendiendo a la supervivencia global, el tiempo medio de supervivencia fue de  $106 \pm 8$  meses, siendo la probabilidad a los 2, 5 y 10 años del 76%, 55% y 44%, respectivamente. El análisis univariante seleccionó once variables: edad ( $p = 0,04$ ), CEA preoperatorio ( $p = 0,06$ ), extensión de la linfadenectomía ( $p = 0,002$ ), esplenectomía ( $p = 0,04$ ), complicaciones postoperatorias ( $p = 0,09$ ), clasificación de Laurén ( $p = 0,01$ ), cociente ganglios afectos/ganglios resecaos ( $p < 0,001$ ), grado de curabilidad histológica ( $p < 0,001$ ), pT ( $p < 0,001$ ), pN ( $p < 0,001$ ) y estadio pTNM ( $p < 0,001$ ). El análisis multivariante identificó como factores pronósticos independientes el desarrollo de complicaciones postoperatorias ( $p = 0,038$ ), el cociente entre ganglios afectos/ganglios resecaos ( $p < 0,001$ ) y el grado de curabilidad histológica ( $p = 0,01$ ). Con relación a la recurrencia tumoral, el tiempo medio libre de recurrencia fue de  $123 \pm 10$  meses, siendo la probabilidad a los 2, 5 y 10 años del 76%, 62% y 52%, respectivamente. El análisis univariante seleccionó nueve variables: CEA preoperatorio ( $p = 0,002$ ), extensión de la linfadenectomía ( $p = 0,001$ ), células en anillo de sello ( $p = 0,03$ ), clasificación de Laurén ( $p = 0,002$ ), cociente ganglios afectos/ganglios resecaos ( $p < 0,001$ ), grado de curabilidad histológica ( $p < 0,001$ ), pT ( $p < 0,001$ ), pN ( $p < 0,001$ ) y estadio pTNM ( $p < 0,001$ ). Entre estas variables el análisis multivariante determinó que eran predictores independientes CEA preoperatorio ( $p = 0,011$ ), extensión de la linfadenectomía ( $p = 0,008$ ), células en anillo de sello ( $p = 0,047$ ), cociente ganglios afectos/ganglios resecaos ( $p < 0,001$ ) y el grado de curabilidad histológica ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El cociente entre ganglios afectos/ganglios resecaos y el grado de curabilidad histológica predicen el pronóstico de los pacientes tras la resección curativa del CG.

#### FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE COLON. IMPORTANCIA DE LA DEMORA DIAGNÓSTICA

E. Gómez Domínguez, M. Trapero Marugan, A. del Pozo García, J. Cantero Perona y J. Maté Jiménez  
*Aparato Digestivo H. U. de La Princesa. Madrid.*

**Introducción:** En nuestra experiencia, la demora diagnóstica de los tumores gastrointestinales continúa siendo muy prolongada a pesar de la mayor disponibilidad de técnicas diagnósticas. Sin embargo, disponemos de escasa información sobre las causas y la influencia de este retraso en el pronóstico y evolución de estos pacientes.

**Objetivos:** Analizar la demora diagnóstica de los tumores de colon en nuestro hospital y determinar su influencia y la de otras variables: edad, síntomas y diferenciación tumoral en la extensión tumoral (expresada como grados de Dukes).

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de 109 casos consecutivos de adenocarcinoma de colon (ACC) diagnosticados en nuestra unidad de endoscopias. En todos ellos se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, primera manifestación clínica relacionada con el tumor, estreñimiento, uso de laxantes, tipo histológico y grado de diferenciación tumoral (GDT). Así mismo, se identificaron tres tipos de demora diagnóstica (DD): imputable al paciente (DP) - tiempo hasta su primera consulta -, imputable al médico (DM) - error diagnóstico u observación sin acción específica - o imputable a la institución (DI) - citaciones, pruebas de laboratorio, etc-. Todas estas variables se correlacionaron con la extensión tumoral. El estudio estadístico incluyó t-student,  $\chi^2$  (con la corrección de Yates si fue necesario) y coeficiente de correlación de Pearson bajo el soporte informático SPSS 11.0.

**Resultados:** De los 109 pacientes, 27 fueron excluidos por no disponer de todas las variables a analizar. La edad media fue  $67 \pm 12$

años, 59 mujeres (46,8%). El sangrado digestivo bajo (36,7%) y la alteración del ritmo intestinal (20,2%) fueron los síntomas de presentación más frecuentes. La distribución tumoral según tipo histológico determinó: ACC: 90,2%, ACC mucinoso: 3,6%, oat-cell: 1,2% y melanoma: 1,2%. El GDT más frecuente fue el correspondiente a ACC "moderadamente diferenciado" (44%). El estadio de Dukes se distribuyó como: A: 8,5%; B: 42,7%; C: 28,0% y D: 20,7%. No se pudo encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ) entre la demora y la extensión tumoral. La media de DD fue de  $195 \pm 236$  días diferenciándose los siguientes epígrafes:  $125 \pm 179$  días imputables al paciente,  $41 \pm 91$  días al médico y  $28 \pm 37$  de demora institucional. Ninguna de ellas influyó en la extensión tumoral. El grado de diferenciación tumoral se asoció de forma estadísticamente significativa con la extensión tumoral.

**Conclusiones:** 1) La demora diagnóstica del cáncer de colon fue de  $195 \pm 236$  días, 2) Edad, sexo, síntoma de presentación y demora en el diagnóstico no influyen en el grado de extensión tumoral, 3) El tipo histológico tumoral no influye sobre la extensión de la enfermedad, pero sí lo hace el grado de diferenciación y 4) La demora diagnóstica no se asocia con la extensión tumoral, pero son necesarios nuevos estudios prospectivos.

#### LA INDUCCIÓN DE LA APOPTOSIS POR PARTE DEL ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO EN CÉLULAS DE CÁNCER COLORECTAL ES MEDIADA PRINCIPALMENTE POR LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA EXTRÍNSECA DE LAS CASPASAS

E. Pons Pujol, A. Girós Callejero, X. Llor Farré, M.A. Gassull Duro y A. Ríó  
*Digestivo HUGTP. Badalona.*

**Introducción:** Diferentes estudios sugieren que tanto el aceite de oliva como el de pescado tienen un efecto protector sobre el desarrollo del cáncer colorectal. En datos publicados por nuestro laboratorio, hemos podido demostrar que el aceite de pescado inhibe el crecimiento celular e induce la muerte celular programada o apoptosis en células de cáncer colorectal humano. Algunos estudios parecen indicar que el ácido docosahexaenoico (DHA), uno de los principales ácidos grasos presentes en el aceite de pescado, sería el responsable de este efecto pro apoptótico.

**Objetivo:** 1) Evaluar la capacidad de inducir apoptosis por parte del ácido docosahexaenoico en las dos líneas celulares de cáncer de colon Ht-29 y Caco y 2) Determinar si esta apoptosis es mayoritariamente vía receptores de muerte celular (vía extrínseca) o vía mitocondrial (vía intrínseca).

**Métodos:** Se utilizan células de adenocarcinoma colorectal Caco-2 y Ht-29. Es siembran 475.000 células por pocillo en placas de 6 pocillos. 24h post-siembra, las células se suplementan con su medio habitual sin suero, DHA (ácido docosahexaenoico) o control a una concentración de 200  $\mu\text{m}$  y un inhibidor determinado a una concentración de 100  $\mu\text{m}$ : z-VAD-FMK (inhibidor general de la actividad caspasa), Ac-DEVD-CHO (inhibidor de la actividad caspasa 3), Ac-IETD-CHO (inhibidor de la actividad caspasa 8), Ac-LEHD-CHO (inhibidor de la actividad caspasa 9). A las 24, 48h post-suplementación se resuspenden las células y se incuban con annexina e iodouro de propidio. Seguidamente las muestras se analizan mediante citometría de flujo (FACScan) que permite distinguir entre células apoptóticas, necróticas y vivas. Cada condición se hace por triplicado y se aplica el análisis estadístico de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ). También se analizó, en las mismas condiciones, la apoptosis mediante criterios morfológicos por tinción con DAPI.

**Resultados:** El DHA induce de forma importante la apoptosis en las dos líneas celulares estudiadas, tanto a las 24 como a las 48h. Para erificar si la apoptosis observada es caspasa-dependiente se añadió un inhibidor general de caspasas (z-VAD-FMK) y se observó una drástica inhibición de ésta. La administración de un inhibidor específico de la caspasa 8 (que es activada mediante los receptores) se observó una inhibición de la apoptosis inducida por DHA del 00% en el caso de las Ht-29 y un 00% en el caso de las Caco-2.

En el caso del inhibidor de la vía extrínseca (Ac-IETD-CHO) también observamos una inhibición de la apoptosis en los dos casos.

**Conclusión:** El ácido docosahexaenoico induce apoptosis en células de adenocarcinoma colorectal humano (Caco-2 y Ht-29). Esta apoptosis implica la activación de las caspasas tanto a nivel de vía extrínseca (está afectada la caspasa 8) como de vía intrínseca (está afectada la caspasa 9).

#### LOS ADENOMAS COLORRECTALES PRESENTAN UNA MARCADA ACTIVIDAD DE METALOPROTEINASA-9

A.Z. Gimeno\*, A. Santana\*\*, A. Parra Blanco\*, C. Medina\*, D. Nicolás\*, M.C. Paz-Cabrera\*, B. Grosso\*, E. Salido\*\* y E. Quintero\*

\*Gastroenterología Hosp. Universitario de Canarias. Tenerife,

\*\*Unidad de Investigación Hosp. Universitario de Canarias. Tenerife.

**Introducción:** la actividad de las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) se ha implicado en la invasión y diseminación del cáncer colorrectal (CCR), pero existen pocos datos respecto al papel que juegan estas enzimas en la secuencia adenoma-carcinoma.

**Objetivo:** Determinar el patrón de actividad gelatinasa en los adenomas colónicos según la forma (plano elevado, plano deprimido o protruido), tamaño, patrón glandular, grado de displasia e invasión.

**Métodos:** Se estudiaron prospectivamente biopsias de 67 adenomas (28 planos elevados o deprimidos, y 39 protruidos), 10 CCR (2 con invasión a submucosa y 8 avanzados), 6 pólipos hiperplásicos, 49 biopsias de tejido normal apareadas y 24 no apareadas. Se midió la actividad de MMP mediante zimografía con gelatina (escala semicuantitativa). Se registró: la forma (clasificación japonesa), tamaño (< ó > 1 cm), histología (neoplásico o hiperplásico) y la existencia de displasia grave o invasión.

**Resultados:** La actividad de MMP-2 y MMP-9 fue muy escasa en mucosa normal y en pólipos hiperplásicos. Los adenomas presentaron una actividad gelatinasa significativamente superior ( $p = 0,001$ ) que la mucosa normal. La actividad de la MMP-9 fue significativamente superior ( $p = 0,01$ ) en los adenomas grandes (> 1 cm) que en los pequeños. No se observaron diferencias significativas en la actividad de gelatinasas respecto a la morfología (ad-pla ó ad-pro) independientemente de su tamaño. Dos pólipos planos-deprimidos presentaron una actividad muy elevada de MMP-9, similar a la observada en el CCR avanzado.

**Conclusiones:** El aumento de la actividad de la MMP-9 en los adenomas colorrectales es un fenómeno dependiente del tamaño de la lesión y podría ser un evento precoz en la carcinogénesis colorrectal.

#### PACIENTES CON CÁNCER COLORECTAL AGRESIVO PRESENTAN UN AUMENTO DE LA PROLIFERACIÓN EPITELIAL EN MUCOSA NORMAL

J. Naval\*, M. Carol\*\*, M. Antolín\*\*, J. Vilaseca\*\*, F. Guarner\*\*, M. Armengol\* y J.R. Malagelada\*\*

\*Cirugía Hospital, \*\*Aparell Digestiu Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** La mucosa colónica mantiene la integridad de la arquitectura de la superficie de las criptas gracias al equilibrio de los procesos de proliferación celular y muerte celular programada. La pérdida del equilibrio, bien sea por el descenso de la apoptosis o por el aumento del grado de proliferación, se considera como factor predisponente para la transformación neoplásica.

**Objetivo:** Determinar posibles relaciones entre la proliferación epitelial de la mucosa normal adyacente al carcinoma colorectal y las características clínico-patológicas del tumor.

**Material y métodos:** Se estudiaron 81 pacientes sometidos a resección colónica por adenocarcinoma colorectal en los que se tomaron muestras de mucosa adyacente de aspecto normal ( $n = 81$ ) y de mucosa tumoral ( $n = 69$ ). Se recogieron las variables demográficas de la población (sexo y edad) y las características del tumor (presencia de pólipos, metástasis, grado de diferenciación y grado de

profundidad del tumor). Para determinar la proliferación celular en las muestras de tejido se procedió al aislamiento de núcleos y al análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo determinando el porcentaje de células en fase G2/M y el índice de proliferación total (IP, porcentaje de células en fase S + G2/M).

**Resultados:** La fracción de células en G2/M en la mucosa adyacente, mediana: 6,9, rango: 2,0 – 16,8, fue menor que en la mucosa tumoral, 10,5 (0,0 – 60,8),  $p < 0,0001$ ; aunque el 77% de las muestras tumorales mostraron valores dentro del rango de la mucosa adyacente. Del mismo modo, el índice de proliferación fue menor en la mucosa adyacente, 21,0 (6,0 – 40,0) que en la mucosa tumoral, 37,6 (11,2 – 80,3),  $p < 0,01$ , con un 60% de superposición. Además, existía una correlación positiva entre el índice de proliferación de la mucosa adyacente y tumoral ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ). En la mucosa adyacente el índice de proliferación mostraba una débil correlación negativa con la edad ( $r = -0,218$ ,  $p = 0,05$ ) mientras que la fracción de células en G2/M se relacionó con el grado de diferenciación del tumor: una mayor indiferenciación se asoció a mayor porcentaje de G2/M (grados 1 y 2: 6,5, 2,2 – 16,8; grados 3 y 4: 7,6, 2,0 – 12,4,  $p < 0,05$ ). Los pacientes con metástasis mostraron un mayor porcentaje de células en G2/M en la mucosa tumoral (12,8, 0 – 41,5) que los pacientes sin metástasis (8,3, 1,0 – 60,8,  $p = 0,06$ ).

**Conclusión:** La hiperproliferación epitelial en la mucosa colónica adyacente a carcinomas colorectales se asocia a tumores altamente proliferativos e indiferenciados.

#### PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS DE COLON, COEXISTENCIA CON PÓLIPOS ADENOMATOS AVANZADOS Y ADENOMAS SERRADOS

A. Gutiérrez\*, A. Payá\*\*, J.R. Aparicio\*, J.A. Casellas\*, E. Ornia\*, M. Pérez-Mateo\* y R. Jover\*

\*Medicina Digestiva, \*\*Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Los adenomas colorectales son precursores conocidos del cáncer colorectal esporádico y hereditario. Sin embargo, existe evidencia reciente de la existencia de una vía alternativa de carcinogénesis a través de la secuencia pólipo hiperplásico-adenoma serrado. Los pólipos serrados comparten un patrón de crecimiento hiperplásico (serrado) con características citológicas de displasia.

**Objetivo:** Establecer la relación existente entre la presencia de pólipos hiperplásicos y adenomas avanzados. Describir las características demográficas, endoscópicas e histológicas de los pacientes que presentan adenomas serrados.

**Métodos:** Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas, informes endoscópicos y anatomopatológicos de los pacientes sometidos a endoscopia en nuestro centro en el período comprendido entre enero del 2001 y septiembre del 2003, seleccionando aquellos que presentaron de forma concomitante pólipos hiperplásicos y adenomas o adenomas serrados.

**Resultados:** Un total de 12 pacientes (3 mujeres/9 varones) presentaron simultáneamente pólipos hiperplásicos y adenomas. El número de pólipos hiperplásicos osciló entre 1 y 32, localizándose principalmente en recto (10/12, 83%). Seis pacientes (50%) presentaron adenomas con displasia de alto grado (DAG), y 3 de ellos (50%) eran adenomas serrados. Se detectó un adenocarcinoma sobre un pólipo adenomatoso no serrado. Se detectaron 7 pacientes con adenomas serrados cuyas características se describen en la tabla 1.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Edad	40	45	74	67	48	72	69
Sexo	mujer	varón	varón	varón	varón	varón	varón
Síntoma	rectorragia	rectorragia	rectorragia	dolor	diarrea	estreñimiento	ninguno
Nº Pólipos	24	40	2	3	6	3	6
Nº Hiperplásicos	15	32	0	0	1	1	0
Ubicación serrado	recto	sigma	ano	recto	colon izquierdo	c. transversal	recto
Tamaño serrado	40 mm.	40 mm.	15 mm.	10 mm.	10 mm.	15 mm.	10 mm.
Histología serrado	DAG	DAG	adenocarcinoma	DBG	DAG	DBG	DBG
Tratamiento	cirugía	polipectomía	polipectomía	polipect.	polipectomía	polipect.	polipect.

**Conclusiones:** Un 50% de los pólipos adenomatosos que coexisten con pólipos hiperplásicos son adenomas avanzados. La mitad de estos adenomas avanzados presentan histología serrada. Estos resultados apoyan la existencia de una vía carcinogénica alternativa a través de la secuencia pólipo hiperplásico-adenoma serrado.

#### PÓLIPOS MÚLTIPLES DE COLON. CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA. ESTUDIO PRELIMINAR DESCRIPTIVO

J.C. Marín Gabriel\*, D. Rodríguez Alcalde\*, S. Sáenz-López Pérez\*, J.B. Díaz Tasende\*, M.L. Manzano Alonso\*, R. Muñoz Gómez\*, C. Ibarrola\*\*, F. Colina\*\*\*, J.D. Morillas Sáinz\* y J.A. Solís Herruzo\*

\*Medicina de Aparato Digestivo Hospital 12 de Octubre. Madrid, \*\*Anatomía Patológica Hospital 12 de Octubre. Madrid, \*\*\*Anatomía Patológica. Registro de Tumores Hospital 12 de Octubre. Madrid.

**Introducción:** Se ha descrito que los pacientes con múltiples adenomas de colon pueden constituir un grupo poblacional con mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal (CCR). Existen estudios controvertidos en cuanto a su relación con los pólipos hiperplásicos.

**Objetivos:** Conocer la tasa de pacientes con pólipos múltiples de colon que presentan al menos 3 adenomas y estudiar la coexistencia de pólipos hiperplásicos (PH).

**Pacientes y métodos:** Entre Enero de 2000 y Septiembre de 2003 se han realizado 15646 colonoscopias en la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital "12 de Octubre" de los cuales, se han analizado los pacientes con dos o más polipectomías, que corresponden a 1851 casos (12%). De ellos, se han seleccionado aleatoriamente 330 casos. De este último grupo, se estudian los pacientes con 3 o más pólipos. Se consideran criterios de exclusión el diagnóstico previo de P. A. F. o de E. I. I.

**Resultados:** De los 330 casos, 135 pacientes (68,1% hombres; 31,9% mujeres) tienen 3 o más pólipos (edad media:  $69 \pm 10$  años). La media de polipectomías por paciente fue de  $7,34 \pm 6$  (rango: 3 - 44). Se extirparon una media de  $5,8 \pm 5$  adenomas por paciente. En 112 casos (83%) había al menos 3 adenomas. De ellos, 96/112 (86%) presentaban al menos 1 en colon derecho (mediana: 3) y, en 32 (28%) existía al menos 1 PH (mediana: 2). En 19 casos, existían 10 o más adenomas (14% de los pacientes con 3 o más pólipos; 17% de los que presentan 3 o más adenomas). De estos pacientes, el 100% presentaban alguna lesión en colon derecho (mediana: 9). En 7/19 casos (37%) asociaban algún PH (media:  $0,68 \pm 1,1$ ).

**Conclusiones:** En el 83% de los pacientes con pólipos múltiples se detectan al menos 3 adenomas y existen PH en el 28% de ellos. La tasa de casos con 10 o más adenomas alcanza el 14%, con un 37% de PH asociados.

#### REGISTRO HOSPITALARIO DE CÁNCER COLORECTAL HEREDITARIO SIN POLIPOSIS

J. Reyes, D. Ginard, A. Escarda, L. Barranco, A. Llompant, J. Gayà y A. Obrador

*Digestiu Hospital Son Dureta. Palma (Mallorca).*

El cáncer colorrectal hereditario sin poliposis debe controlarse mediante un registro de cáncer.

**Objetivo:** Presentar datos preliminares sobre el registro de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis del Hospital Son Dureta.

**Pacientes y métodos:** Hemos revisado las historias familiares de los pacientes con cáncer colorrectal. Seleccionamos las familias que cumplían los criterios de Amsterdam II.

**Resultados:** Disponemos de los datos de 10 familias (con 80 miembros). Identificamos 36 casos de cáncer colorrectal. Los pacientes con afectación extraintestinal se distribuyen de la siguiente forma: 3 casos de cáncer de mama, 3 cáncer de endometrio y 2 cáncer de ovario. Los pacientes con cáncer colorrectal que se han seguido en el Hospital Son Dureta son 11, de los cuales 2 han tenido una reintervención por nueva tumoración del colon y otro por una neoformación en el yeyuno. En ninguno de los pacientes intervenidos se rea-

lizó una colectomía subtotal. La edad de presentación del cáncer ha sido  $45,2 \pm 10,3$  años. El tiempo de seguimiento de los pacientes intervenidos ha sido de  $4,7 \pm 3,4$  años. El número de familiares con riesgo es de 42, se siguen en otros centros 5, han rehusado el seguimiento 15 y siguen el programa de cribaje en el hospital 22. La edad media de los pacientes en la inclusión en el programa de cribaje es  $30,5 \pm 9,5$  años.

**Conclusiones:** 1) Es posible realizar un registro hospitalario de cáncer colorrectal hereditario, 2) La identificación precoz de la existencia de una historia de cáncer colorrectal hereditaria tiene que permitir aumentar el número de colectomías subtotales y 3) Es imprescindible mejorar la adhesión de los familiares de riesgo a los programas de cribaje de cáncer colorrectal.

#### TRATAMIENTO CON IMATINIB DE PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO POR METÁSTASIS DE TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

M. Olcina\*, A. Payá\*\*, A. Yuste\*\*\*, J. Martínez\* y F. Lluís\*

\*Cirugía General y del Aparato Digestivo Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, \*\*Patología Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, \*\*\*Oncología Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Hasta hace poco la cirugía había sido la única terapia efectiva para el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), y no siempre, sobre todo en presencia de enfermedad metastásica. Tres pacientes jóvenes (edades comprendidas entre 36-46 años) afectados de GIST, con metástasis hepáticas, fueron trasplantados por esta causa entre los años 1995 y 1999, una opción terapéutica no descrita previamente y que permitió prolongar su supervivencia. En 1998 se describió la mutación en el oncogen *c-kit* y la sobreexpresión de la proteína KIT como mecanismo activador de los GIST. La reciente introducción, en el año 2001, de STI-571 (Mesilato de Imatinib, Gleevec®, Novartis), molécula que inhibe selectivamente la actividad enzimática de las KIT tirosin-kinasas, ha supuesto un punto de inflexión en el tratamiento de estos tumores.

**Objetivo:** Describir la evolución de las metástasis de GIST y la utilidad de Imatinib en nuestros tres pacientes con trasplante hepático.

**Métodos:** *Caso n° 1:* Mujer, 40 años, duodenopancreatectomía céfálica por leiomioma duodenal en 1991. Trasplante hepático en 1995 debido a metástasis hepáticas bilaterales. Metástasis pulmonares en 2000, que no respondió a Raloxifen. Ante positividad histopatológica para KIT en la revisión del tumor primario, se inició tratamiento con Imatinib en 2001. *Caso n° 2:* Varón, 36 años, gastrectomía total más esplenectomía por leiomioma en 1999. A los 6 meses, trasplante hepático por metástasis hepáticas bilaterales. Recidiva en el implante hepático en 2002. Ante positividad para KIT, se inició tratamiento con Imatinib. *Caso n° 3:* Varón, 44 años, duodenopancreatectomía céfálica por leiomioma duodenal en 1998. A los 10 meses, resección de metástasis hepática. Trasplante hepático por metástasis hepáticas bilaterales, en 1999. Recidiva peritoneal (que se extirpó) y en el implante, en 2001. Ante la positividad para KIT, se inició tratamiento con Imatinib.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio, se trataron 19 pacientes con GIST en nuestro centro. Los tres pacientes con trasplante hepático tratados con Imatinib presentan criterios de respuesta parcial en las TAC de re-estadaje, y dos de ellos criterios de respuesta completa metabólica en la PET. El tratamiento con Imatinib no ha interferido en la inmunosupresión. Los pacientes tienen una muy buena calidad de vida.

**Conclusiones:** El trasplante hepático, como tratamiento de las metástasis hepáticas de GIST, no es útil como se ha podido objetivar en nuestra serie de pacientes. El tratamiento con Imatinib disminuye el tamaño de las metástasis en el implante y de las metástasis a distancia, mantiene criterios de respuesta parcial y no interacciona con los fármacos inmunosupresores que precisan los pacientes trasplantados.

**VALIDACIÓN DE LA DESCAMACIÓN CELULAR COMO MÉTODO NO INVASIVO PARA ESTUDIAR LA HIPER-PROLIFERACIÓN EPITELIAL ASOCIADA A ADENOCARCINOMA COLORECTAL**

M. Antolín\*, J. Naval\*\*, A. García-Lafuente\*, M. Carol\*, E. Varela\*, J. Vilaseca\*, F. Guarner\*, M. Armengol\*\* y J.R. Malagelada\*

\*Aparell Digestiu Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona,

\*\*Cirurgia Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Introducción:** La mucosa colónica mantiene la integridad de la arquitectura de la superficie de las criptas gracias al equilibrio de los procesos de proliferación celular y muerte celular programada. La pérdida del equilibrio, bien sea por el descenso de la apoptosis o por el aumento del grado de proliferación, se considera un factor subyacente que predispone a la transformación neoplásica. Nuestra hipótesis es que el desequilibrio daría lugar a un aumento de la descamación celular que podría reconocerse como aumento de la eliminación de DNA humano a la luz intestinal.

**Objetivo:** Estudiar si la descamación celular se relaciona con la proliferación celular de la mucosa adyacente a un adenocarcinoma colorectal.

**Material y métodos:** El estudio fue realizado en 61 pacientes que se sometían a cirugía por adenocarcinoma colorectal. Se recogieron muestras de lavado rectal con suero fisiológico y muestras quirúrgicas de adenocarcinoma colorectal (n = 35) y de mucosa adyacente (n = 44). En el lavado rectal se determinó la descamación celular por cuantificación de DNA humano mediante PCR cuantitativa a tiempo real del gen de la beta-globina. Los resultados se expresan en copias/mL. La proliferación celular se estudió en las muestras de tejido mediante el análisis del ciclo celular por citometría de flujo. Los resultados se expresan como porcentaje de células en G2/M.

**Resultados:** La descamación celular rectal fue de  $1,5 \times 10^7 \pm 5,4 \times 10^7$  (media  $\pm$  DE). El porcentaje G2/M en mucosa adyacente fue de  $6,4 \pm 1,7$  mientras que en mucosa tumoral fue  $12,5 \pm 12,2$  (media  $\pm$  DE,  $p < 0,05$ ). La descamación rectal presentó una débil correlación con la proliferación de la mucosa adyacente ( $r = 0,292$ ,  $p = 0,05$ ) y no se relacionó con la proliferación de la mucosa tumoral ( $r = -0,104$ ).

**Conclusión:** No existe relación estrecha entre descamación celular de la mucosa rectal y proliferación celular en la mucosa, por lo que este parámetro no invasivo no sería útil para detectar individuos con hiperproliferación epitelial.

Estudiar la regeneración hepática así como la activación de STAT3 en un modelo de fibrosis inducida por  $\text{CCl}_4$ . Se emplearon ratones salvajes y  $\text{IL-6}^{-/-}$  tratados de forma crónica con una mezcla (1:1) de aceite mineral y  $\text{CCl}_4$  (suministrado por vía s. c. dos veces por semana durante 8 semanas) y a los cuales se les suministró 0,5% fenobarbital en el agua de bebida 1 semana antes de iniciar el tratamiento con  $\text{CCl}_4$ . Los ratones se sacrificaron a las 24 horas de la última dosis y las muestras de tejido hepático fueron fijadas o procesadas para la extracción de fracciones nucleares. En los animales salvajes, el tratamiento con  $\text{CCl}_4$  condujo al desarrollo de inflamación, apoptosis y fibrosis progresiva, así como a una elevada tasa de regeneración hepática detectada tanto por inmunohistoquímica BrdU como por observación a doble ciego de los núcleos mitóticos. En las muestras de ratones  $\text{IL-6}^{-/-}$  la tasa de regeneración fue inferior, pero no obstante todavía podían observarse células mitóticas. La activación de STAT3 (realizada mediante ensayo EMSA) en extractos nucleares de ratones salvajes y  $\text{IL-6}^{-/-}$  fue similar. La especificidad de unión del ensayo fue comprobada mediante competición con un exceso de sonda específica no marcada. Estos resultados muestran que la fibrosis hepática provoca una activación prácticamente idéntica en ratones salvajes y  $\text{IL-6}^{-/-}$ , sugiriendo por tanto la existencia de una posible vía alternativa a  $\text{IL-6}$  para la activación de STAT3 en el contexto de la fibrosis hepática.

Proyecto financiado por la *Marató de TV3* (Nº 004730)

**ASOCIACIÓN DE MUTACIONES DE SPINK1 Y CFTR EN PACIENTES CON PANCREATITIS CRÓNICA**

L. Guarner<sup>a</sup>, X. Molero<sup>a</sup>, L. Subirana<sup>b</sup>, N. Malats<sup>c</sup>, A. Alonso<sup>a</sup>, T. Casals<sup>d</sup>, M. Porta<sup>c</sup>, N. Nogues<sup>b</sup>, F. Real<sup>e</sup> y J.R. Malagelada<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Aparato Digestiu Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona,

<sup>b</sup>Inmunohematología Centre de Transfusió i Banc de Teixits. Barcelona,

<sup>c</sup>Epidemiologia Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona,

<sup>d</sup>Centre de Genètica Mèdica i Molecular Institut Recerca Oncològica. Barcelona,

<sup>e</sup>Biología Celular y Molecular Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona.

La asociación de una mutación del gen que codifica al inhibidor de la serin proteasa, Kazal tipo 1 (SPINK1) con una o dos mutaciones del gen cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), ha sido sugerido como factor predisponente a la pancreatitis crónica.

**Objetivo:** Analizar las mutaciones de SPINK1 y CFTR en pacientes con pancreatitis crónica alcohólica (PCA), pancreatitis crónica idiopática (PCI) y controles sanos.

**Pacientes y métodos:** Hemos obtenido muestras de sangre de los pacientes con pancreatitis crónica controlados en nuestro centro así como de pacientes incluidos en el estudio multicéntrico Pankras II y de un grupo de controles sanos. En todas las muestras se ha practicado extracción del DNA genómico a partir de los leucocitos, amplificación de los 4 exones del gen SPINK1 con secuenciación directa de los mismos, así como el cribaje del gen CFTR, análisis de las regiones codificantes y anexas mediante las técnicas de electroforesis en gradiente de geles desnaturizantes (DGGE), análisis de la conformación de la cadena sencilla (SSCP) y secuenciación directa de los patrones anómalos.

**Resultados:** El grupo estudiado está formado por 89 pacientes con PCA, 39 pacientes con PCI y 53 controles sanos. Hemos encontrado mutaciones y/o polimorfismos del SPINK1 en 34/89 (38%) de los pacientes con PCA, en 19/39 (49%) de los pacientes con PCI y en 28/53 (53%) de los controles. Las mutaciones detectadas han sido la N34S unida al polimorfismo IVS1-37T en el 3,3% del grupo PCA y en el 7,6% del grupo PCI y la mutación IVS3 + 1G > A en solo un paciente del grupo PCI. En cuanto a los polimorfismos él más frecuente ha sido el -253T>C en el 26% del grupo ACP, en el 20,5% del grupo ICP y en 38% de los controles. El estudio de CFTR ha demostrado mutaciones en 15/39 (38%) del grupo PCA y en 5/28 (18%) del grupo PCI. Las mutaciones y/o polimorfismos más frecuentes han sido 1716G/A en 4/39 (10%) del grupo PCA, G576A + R668C en 4/39 (10%) del grupo PCA y la 5T-11TG en

## Páncreas-Vía biliar

**ACTIVACIÓN IL6 INDEPENDIENTE DE STAT3 EN UN MODELO MURINO DE FIBROSIS HEPÁTICA**

A. Río\*, E. Fernández\*\*, X. Aldeguer\*\*\*, X. Llor\* y M.A. Gassull\*

\*Servei de Digestiu Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Badalona, \*\*Departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i

Immunologia Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona,

\*\*\*Servei de Digestiu Hospital Josep Trueta. Girona.

STAT3 parece jugar un papel crucial en la regeneración hepática y su activación tras una hepatectomía parcial parece ser dependiente de  $\text{IL-6}$  (*Science* 274, 1379 (1996)). Sin embargo, en ciertas circunstancias STAT3 puede ser activado también por otros factores y el *stem cell factor* (SCF) es capaz de su inducción de forma  $\text{IL-6}$  independiente (*J. Clin. Invest.* 109, 1143 (2002); 112, 1407 (2003)).

Al contrario que la hepatectomía parcial, la fibrosis hepática representa una agresión continua al hígado en ausencia de pérdida de masa hepática. Por otra parte, la activación de STAT3 ha sido demostrada 4 horas después de la inyección de  $\text{CCl}_4$  en ratones  $\text{IL-6}^{-/-}$  (*Hepatology* 31, 149 (2000)). El objetivo de este trabajo ha sido es-