

(EEI). Hay escasa información sobre la afectación de la calidad de vida en este grupo de enfermos.

Objetivo: Valorar la calidad de vida (CV) en los pacientes en los que se va a iniciar AZA o 6-MP y la repercusión que tiene el tratamiento sobre ella.

Métodos: Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes en los que se indicó tratamiento con AZA o 6-MP (n = 43, mediana de edad de 35 años y 50% de varones). Ocho (19%) pacientes tenían colitis ulcerosa (CU) y 35 (81%) Enfermedad de Crohn (EC). Todos fueron tratados con AZA (2-3 mg/Kg/día) o 6-MP (1,5 mg/Kg/día). Las indicaciones más frecuentes de tratamiento fueron la corticoddependencia (n = 19, 44%), prevención de la recurrencia post-quirúrgica (n = 12, 30%) y corticorresistencia (n = 6, 30%). La información que se recogió en el momento del inicio del tratamiento y a los seis meses fue: índices clásicos de actividad (PDAI en la EC fistulizante, CDAI en la EC inflamatoria y Truelove modificado en la CU) y CV mediante dos cuestionarios (uno genérico -SF-36- y otro específico -IBDQ-). Se definió la remisión clínica para cada indicación de tratamiento. Para calcular las diferencias en el tiempo entre las puntuaciones de los cuestionarios se utilizó el test de suma de rangos de Wilcoxon en el IBDQ y la t de student, con la corrección de Bonferroni en caso de ser necesario, en el SF-36.

Resultados: 21 pacientes alcanzaron 6 meses de seguimiento, 14 (67%) estaban en remisión clínica en este momento. La puntuación basal del IBDQ fue de 154, con afectación homogénea todas las dimensiones en comparación con pacientes inactivos. Los resultados obtenidos con el SF-36 mostraron afectación de las 8 dimensiones de CV valoradas en comparación con la población general española (*Med Clin 1998;111:410-6*). No se encontraron diferencias en la CV en relación con la indicación del tratamiento. La CV fue peor en los enfermos con EC que en los enfermos con CU, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Tras 6 meses de tratamiento tanto los pacientes con EC como los pacientes con CU obtuvieron una importante ($p < 0,05$) mejoría en la puntuación total del IBDQ y de todas sus dimensiones: intestinal, sistémica, social y emocional. Durante el tratamiento con AZA o 6-MP mejoraron todas las dimensiones del SF-36, igualándolas a las de la población general española. Esta mejoría obtuvo significación estadística ($p < 0,05$) en la función social, función física, rol físico, salud general, vitalidad y salud mental.

Conclusiones: Todas las dimensiones de la CV están frecuentemente afectadas en los pacientes con EII que inician tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos. El tratamiento es efectivo y las mejora significativamente.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII). ¿SIRVE DE ALGO LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA TPMTE?

M. Mañosa, J. Sánchez-Delgado, M. Navarro, L. Fluvia, E. Domènech, E. Cabré y M.A. Gassull
Digestivo Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

La utilidad de determinar la actividad tiopurin-metil-transferasa eritrocitaria (TPMTe) previo al inicio del tratamiento con azatioprina (AZA) se limita a excluir a aquellos pacientes con riesgo elevado de aplasia medular (TPMTe < 5 U/ml RBCs). Recientemente se ha apuntado la posibilidad de un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con TPMTe elevada.

Objetivos: Evaluar: 1) La prevalencia de TPMTe baja en una serie amplia de pacientes con EII, 2) El perfil de seguridad a largo plazo del tratamiento con AZA y 3) La relación de la TPMTe basal con la mielotoxicidad y hepatotoxicidad.

Métodos: se evaluaron 99 pacientes afectos de EII consecutivos a los que se determinó la TPMTe basal por el método de Weinshilboum con ajuste al hematocrito y concentración de proteínas y que pudieron realizar un mínimo de 6 meses de tratamiento con AZA. Todos ellos siguieron controles clínicos y analíticos mensuales durante el primer año y trimestrales, posteriormente. Se evaluó la apa-

rición de toxicidad por AZA y se registró la conducta adoptada al respecto (expectante, reducción dosis, retirada AZA, reintroducción).

Resultados: Cuatro pacientes (4%) presentaron TPMTe < 5 , contraindicando el tratamiento. El valor medio de TPMTe fue de 13,7 U/ml RBCs (rango 4-19,5). El tiempo medio de tratamiento (seguimiento) fue de 21,27 meses (rango 0-60). El 34% de los pacientes tratados (32/95) presentó 39 efectos adversos: 15% (14/95) mielotoxicidad (neutropenia, linfopenia, anemia macrocítica), 7% (7/95) hepatotoxicidad, 6% (6/95) intolerancia digestiva, 5% (5/95) pancreatitis aguda, 2% (2/95) cefalea, 2% (2/95) sd. flu-like, 1% (1/95) dermatotoxicidad, 1% (1/95) hepatitis colestásica y 1% (1/95) astenia. El 66% (21/32) de los pacientes con efectos adversos requirió la retirada definitiva de AZA; el 44% (17/39) de los efectos adversos se solucionaron con reducción de la dosis que pudo reintroducirse en 6 de ellos. El tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición de toxicidad osciló entre 60 y 540 días para la mielotoxicidad y 60-1100 días para la hepatotoxicidad. No se halló correlación alguna entre los niveles basales de TPMTe y la toxicidad general, mielotoxicidad o hepatotoxicidad.

Conclusiones: En nuestro medio y en pacientes con una enfermedad de base genética como la EII, la prevalencia de TPMTe baja es considerable, lo que justifica su determinación de forma sistemática. La hepatotoxicidad es un efecto adverso más frecuente de lo descrito y no parece estar en relación con una TPMTe elevada.

Enfermedad inflamatoria intestinal: estudios experimentales / otras patologías intestinales

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

M. Llopis*, M. Antolín*, F. Guarner*, A. Salas** y J.R. Malagelada*

*Aparato Digestivo Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, **Servei d'Anatomía Patològica Hospital Mútua Terrassa. Terrassa.

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

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

Material y métodos: En ratas SD intervenidas quirúrgicamente para excluir un segmento de colon del tránsito intestinal (García-Lafuente et al, *Am J Physiol* 1997; 272: G10), se procedió a la descontaminación de la mucosa del segmento mediante lavado con antibióticos (50 mg/ml imipenem y 50 mg/ml vancomicina) y recolonización subsiguiente con flora standard (*Streptococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides disastonis*, aisladas previamente de colon de rata). Se establecieron dos grupos (n = 15): el grupo control contenía la flora standard, y el grupo probiótico contenía la flora standard y además *Lactobacillus casei*. Todas las bacterias se inocularon a la concentración de 10^9 UFC/ml. A los 5 días de colonización del segmento se indujo colitis mediante 4,5 mg/ml de ácido

2,4,6-trinitrobenzenosulfónico (TNBS) en 10% de etanol. Al cabo de 24 horas se realizó un lavado del segmento para comprobar por análisis microbiológico la presencia de la flora inoculada. Se sacrificaron las ratas y se determinó la inflamación del segmento colónico midiendo la actividad mieloperoxidasa tisular. La extensión de la lesión (relación de zona lesionada/total) y su profundidad se determinaron mediante técnicas histológicas y se calculó la lesión total (profundidad x extensión). Para los estudios de translocación bacteriana se recogieron en condiciones estériles muestras de ganglios mesentéricos, hígado y bazo y se sometieron a análisis microbiológico.

Resultados: En todas las ratas se recuperó la flora inoculada en una concentración media de 10^4 UFC/ml. La actividad mieloperoxidasa tisular fue menor en el grupo probiótico que en el grupo control ($22,7 \pm 3,3$ vs. $34,6 \pm 4,9$ U/g, $p < 0,05$). La extensión de la lesión fue menor en grupo probiótico ($0,5 \pm 0,06$ vs. $0,8 \pm 0,04$, $p < 0,05$), así como también la lesión total ($1,5 \pm 0,3$ vs. $2,4 \pm 0,3$, $p < 0,03$). La translocación bacteriana a ganglios mesentéricos fue menor en el grupo probiótico que en el grupo control ($2,5 \times 10^3 \pm 1,1 \times 10^3$ vs. $8,9 \times 10^4 \pm 4,8 \times 10^4$ UFC/ml, $p < 0,01$), así como también a hígado ($1,6 \times 10^3 \pm 1,2 \times 10^3$ vs. $1,1 \times 10^4 \pm 4,2 \times 10^3$ UFC/ml, $p < 0,05$) y bazo ($3,8 \times 10^4 \pm 3,7 \times 10^4$ vs. $6,8 \times 10^4 \pm 5,8 \times 10^4$ UFC/ml, $p < 0,05$).

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

ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO: PREDOMINIO DE LAS MANIFESTACIONES ATÍPICAS COMO "FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN"

C. Martínez Lapedra, R. Gil Borrás, J. M. Gonzalvo, I. Catalán, H. Tomas, R. Giner y M. Bixquert
Digestivo H. Arnau de Vilanova. Valencia.

Introducción: La enfermedad celíaca, clásicamente definida como una entidad que cursa con un cuadro de malabsorción, ha cambiado su forma de presentación principalmente en el adulto, en el cual predominan con mayor frecuencia los síntomas atípicos u oligosintomáticos.

Objetivo: Describir las formas de presentación clínica (clásica o atípica-oligosintomática) de la enfermedad celíaca del adulto (ECA) en el área de salud 5 de Valencia.

Material y métodos: Se recogieron un total de 39 pacientes diagnosticados de ECA mediante biopsia duodenal o yeyunal compatible y títulos positivos de anticuerpos antigliadina y antiendomiso, entre los años 1990 y 2002. Todos los pacientes eran mayores de 18 años; se excluyeron aquellos diagnosticados previamente de ECA o con EC infantil. En todos ellos se recogió el motivo principal de consulta y otras manifestaciones clínicas asociadas.

Resultados: De los 39 pacientes estudiados, 13 eran hombres y 26 mujeres, con edades comprendidas entre los 18 a los 74 años (9 de ellos mayores de 60 años). Los motivos principales de consulta inicial fueron: a) Diarrea crónica: 15/39 pacientes (38%), b) Anemia ferropénica resistente al tratamiento: 13/39 (33%), c) Hipertransaminasemia de causa no filiada: 4/39 (10%), d) Pérdida de peso y astenia 2/39 (5%), e) Dermatitis herpetiforme: 2/39 (5%), f) Anemia megaloblástica: 1/39 (2,5%), g) Talla baja: 1/39 (2,5%) y h) Oclusión intestinal por linfoma: 1/39 (2,5%). Otras manifestaciones clínicas asociadas fueron: distensión abdominal y flatulencia (11 casos), pérdida de peso y astenia (12 casos), depresión (6 casos), dolores óseos (3 casos), dismenorrea (2 casos) y aftas orales (2 casos). 15 pacientes (38%) presentaron, en el momento del diagnóstico, la combinación de los síntomas clásicos del síndrome malabsorción intestinal: diarrea crónica, distensión abdominal, flatulencia y pérdida de peso.

Conclusiones: 1) A pesar de que la diarrea crónica continua siendo el principal motivo de consulta inicial de los pacientes con ECA, solamente un 38% de los casos estudiados en nuestra serie, presentó la combinación de los síntomas "clásicos" de malabsor-

ción (diarrea, distensión abdominal y pérdida de peso), 2) El 62% de los pacientes se presentó como formas oligosintomáticas con predominio de síntomas extraintestinales y con manifestaciones intestinales leves o inexistentes, entre las que destacaron la anemia ferropénica y la hipertransaminasemia de origen no filiada. Estos hallazgos apoyan lo descrito en la literatura preexistente y 3) El amplio espectro clínico de la ECA, la heterogeneidad de sus manifestaciones y la inespecificidad de muchos de los síntomas presentes hacen que la ECA se convierta en numerosas ocasiones en un gran reto diagnóstico.

ENFERMEDAD CELÍACA (EC): ¿ES NECESARIO EL TRATAMIENTO CON DIETA SIN GLUTEN (DSG) EN LOS PACIENTES CON ENTERITIS LINFOCITARIA SIN ATROFIA VELLOSETARIA (LESIÓN TIPO MARSH I)?

M. Rosinach^a, F. Fernández Bañares^a, M. Esteve Comas^a, C. González^b, C. Farré^c, M. Alsina^d, M. Forné^a, J. Casals^b, J.C. Espinós^a, A. Salas^b y J.M. Viver^a

^a*Aparato Digestivo Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa,*

^b*Anatomía Patológica Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa,*

^c*Bioquímica Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues,*

^d*Bioquímica Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa.*

La lesión tipo Marsh I (enteritis linfocítica) es la primera fase del espectro de la enteropatía sensible al gluten. Según los criterios de la ESPGAN si no existe atrofia vellositaria no se diagnostica EC y, por tanto, no se inicia DSG. Sin embargo, existen escasos datos en la literatura que sugieren que estos pacientes pueden presentar clínica similar a la EC con atrofia y que mejoran con DSG.

Objetivo: Valorar la forma de presentación clínica de pacientes con enteritis linfocítica (Marsh I) en comparación con pacientes con atrofia vellositaria (Marsh III). Valorar la respuesta a la DSG en pacientes con Marsh I.

Métodos: Se incluyeron 15 pacientes (3H,12M; edad: 41 ± 3) Marsh I y 24 (7H, 17M; edad: 31 ± 3) Marsh III. La forma de presentación clínica predominante se dividió en intestinal, extraintestinal y sin síntomas. Se evaluó la presencia del genotipo HLA-DQ2 (o DQ8) mediante PCR, y los Ac séricos IgA antiendomiso (AEA) (IFI) y antitransglutaminasa tisular (ATG) (ELISA con TG humana). Además se evaluó la presencia de AEA/ATG en el sobrenadante del cultivo de mucosa duodenal en 8 pacientes Marsh I y en 5 Marsh III. Se evaluó la respuesta a la DSG (clínica, serológica e histológica) en 11 de los 15 pacientes Marsh I (1 no aceptó la DSG, 1 no la hace bien y 2 están pendientes de evolución).

Resultados: 36 pacientes fueron DQ2+, 3 DQ8+. Doce (80%) pacientes Marsh I tenían síntomas compatibles con EC. La forma de presentación intestinal fue más frecuente en los Marsh I que en los Marsh III (67 vs. 42%), mientras que la extraintestinal fue más frecuente en los Marsh III (54,2 vs. 13%) ($p = 0,034$). Se observó presencia de diarrea en el 80% de los Marsh I y en el 46% de los Marsh III ($p = 0,049$). La frecuencia de meteorismo y dolor abdominal, y el nº de deposiciones de los pacientes con diarrea fue similar entre los dos grupos. Sólo 1 caso (Marsh III) presentó clínica de EC clásica, en los demás los síntomas intestinales podrían confundirse con SII. Los pacientes Marsh III tuvieron más anemia ferropénica (62,5 vs. 20%; $p = 0,019$) e hipertransaminasemia (39 vs. 8%; $p = 0,06$) que los Marsh I. La positividad de los Ac séricos fue 96% vs. 33% ($p < 0,0005$) en los pacientes Marsh III vs Marsh I. En 5 de 5 Marsh III y en 5 de 8 (62,5%) Marsh I los Ac en el cultivo de mucosa fueron positivos (4 de estos 5 Marsh I tenían Ac séricos -). En 10 de los 11 Marsh I se observó una respuesta favorable a la DSG.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes con enteritis linfocitaria (Marsh I) presentan clínica digestiva compatible con EC, que revierte con la retirada del gluten de la dieta. La escasa presencia de anemia y la negatividad de los Ac séricos hace que sea fácil confundir esta entidad con SII. El estudio de los Ac de EC en el sobrenadante del cultivo de mucosa es útil en el diagnóstico de esta entidad.

FRACTALKINE CONTRIBUYE AL RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

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

*Division of Gastroenterology Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio. **Department of Colorectal Surgery Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio.

Introducción: Fractalkine (FKN) es una quemoquina presente en células endoteliales. A diferencia de otras quemoquinas, FKN puede actuar como molécula de adhesión, uniendo leucocitos que expresan su único receptor (FKNR).

Objetivo: Estudiar la contribución de FKN al reclutamiento de leucocitos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Métodos: Se aislaron células endoteliales microvasculares del intestino (HIMEC) de pacientes con CU y EC y de colon normal. Se estudió la expresión de FKN en la superficie de HIMEC mediante citometría de flujo, la secreción de FKN soluble (sFKN) mediante ELISA y la fosforilación de las MAP quinasa p38 y ERK de HIMEC mediante inmunoblotting. Se cuantificó la expresión de FKFR en leucocitos de sangre periférica de pacientes con CU, EC y controles sanos, mediante citometría de flujo. Se evaluó la adhesión de Jurkat (linfocitos T) y THP1 (monocitos) a HIMEC y la contribución de FKN, ICAM-1 y VCAM-1 a dicha adhesión.

Resultados: La expresión basal de FKN en HIMEC fue $< 3\%$. La estimulación de HIMEC mediante IFN- γ , TNF- α , o IL-1 β indujo la expresión de FKN en el 8-20% de las células, mientras que la combinación de TNF- α y IFN- γ produjo un mayor incremento de FKN en las HIMEC de EC (70%) y CU (58%) que en las de colon normal (26%, $p < 0,01$). La estimulación con TNF- α y IFN- γ produjo la fosforilación de p38 y ERK. La expresión de FKN inducida por TNF- α y IFN- γ fue reducida de forma significativa por la inhibición de p38 y de ERK. La estimulación con IL4 o IL10 no indujo la expresión de FKN y el pretratamiento de HIMEC con IL-4 ó IL-10 no previno el incremento inducido por TNF- α y IFN- γ . La estimulación con TNF- α y IFN- γ produjo una mayor liberación de sFKN en HIMEC de EC (1350 pg/mL) y CU (1200 pg/mL), que en HIMEC de colon normal (490 pg/mL, $p < 0,05$). El contacto con linfocitos T o monocitos indujo una mayor expresión de FKN en HIMEC de EC y CU que en HIMEC de colon normal ($p < 0,05$), mientras que el ligando de CD40 no modificó la expresión de FKN. La expresión de FKFR fue mayor en los linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+ de pacientes con EC y CU activa, que en los de EC y CU inactiva o sujetos sanos ($p = 0,001$). La adhesión de Jurkat y THP1 a HIMEC de EC y CU fue mayor que a HIMEC de colon normal ($p < 0,05$). El bloqueo de FKN o FKN-R disminuyó la adhesión en un 26%, el de VCAM-1 en un 39% y el de ambos en un 61%. El bloqueo de ICAM-1 no la modificó.

Conclusiones: En la EC y la CU se produce una mayor expresión de FKN en las células microvasculares intestinales, en respuesta a citoquinas proinflamatorias y al contacto con leucocitos, y de FKN-R en los linfocitos de sangre periférica. FKN contribuye a la adhesión de leucocitos al endotelio, sugiriendo su participación en la fisiopatología de la EII.

LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA INTESTINAL DE LA QUERCITRINA ESTÁ RELACIONADA CON UNA INHIBICIÓN EN LA ACTIVIDAD OXIDO NÍTRICO SINTASA

J. Gálvez*, D. Camuesco*, M. Comalada*, A. Nieto**, A. Concha***, M.E. Rodríguez-Cabezas*, M.D. Lorente* y A. Zarzuelo*

*Departamento de Farmacología Universidad de Granada, Granada, **Dpt. Medicina y Cirugía Animal Universidad Complutense Madrid, Madrid, ***Departamento de Patología Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Estudios previos han demostrado la actividad antiinflamatoria intestinal de la quercitrina en un modelo de colitis experimental inducido con TNBS. En el presente estudio se investigan los mecanismos in-

volucrados en este efecto. Para ello, el proceso inflamatorio intestinal se indujo experimentalmente en ratas Wistar hembra (170-190 g) mediante la incorporación de sulfato de dextrano sódico (DSS) en el agua de bebida al 5% (p/v) durante los primeros 5 días y al 2% (p/v) en los siguientes 10 días. Un grupo de animales ($n = 10$) recibió oralmente quercitrina a la dosis de 1 mg/kg, comenzando el tratamiento cuando la proporción de DSS en el agua de bebida se redujo. Se incluyó un grupo control sin tratamiento ($n = 10$) y otro sin daño intestinal ($n = 10$). Todos los animales se sacrificaron a los 15 días de iniciado el experimento. El daño inflamatorio colónico se valoró microscópicamente, mediante asignación de un índice de daño microscópico (IDM), y bioquímicamente: contenido glutatión, actividad y expresión de la óxido nítrico sintasa (NOS) y actividad NF- κ B. También se desarrollaron ensayos *in vitro* en macrófagos derivados de médula ósea (BMDM) de ratón, estimulados con LPS, para estudiar mediante análisis 'Western blot' los efectos de la quercitrina y de su genina, la quercetina, sobre la expresión de la iNOS y la actividad NF- κ B. Los resultados indican que el tratamiento con quercitrina facilitó la recuperación del proceso inflamatorio colónico inducido con DSS. Microscópicamente, el flavonoide redujo el IDM de $12,4 \pm 2,8$ en el grupo control a $5,7 \pm 1,9$ ($p < 0,05$). La quercitrina contrarrestó la depleción de glutatión que se produce como consecuencia del daño oxidativo generado en el proceso inflamatorio intestinal. Igualmente, inhibió la actividad enzimática NOS así como la expresión iNOS incrementadas en el grupo control sin tratamiento ($p < 0,05$). Además, el tratamiento con quercitrina se tradujo en una menor activación del factor de transcripción NF- κ B en el tejido colónico. Los ensayos *in vitro* revelaron que la quercetina (50 μ M), pero no la quercitrina, inhibió tanto la expresión de la iNOS como la activación del NF- κ B en BMDM estimulados con LPS. En conclusión, el efecto antiinflamatorio de la quercitrina se asocia con una mejora en el estrés oxidativo intestinal y con una reducción en la actividad NOS en el colon inflamado mediante inhibición de la vía de señalización asociada con el factor de transcripción NF- κ B. Estos resultados hacen que la quercitrina sea un compuesto interesante para su futuro desarrollo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en humanos.

(Fuentes de financiación: SAF2002-02592 y P1021732)

LA COLITIS EXPERIMENTAL INDUCIDA POR TNBS SE ASOCIA A UN MARCADO INCREMENTO DE LA ACTIVIDAD DE METALOPROTEINASA-9

C. Medina*, A. Santana*, M.C. Paz-Cabrera*, F. Díaz-González** y E. Quintero*

*Servicio de Aparato Digestivo Hospital U. Canarias, Tenerife, **Reumatología Hospital U. Canarias, Tenerife.

Introducción: El tratamiento con inhibidores de las metaloproteinasas (MMPs) mejora el daño tisular en la colitis experimental inducida por TNBS, sugiriendo que las MMPs pueden jugar un papel importante en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, no existen datos sobre la actividad y expresión de las MMPs (gelatinasas y colagenasas) en la mucosa intestinal de este modelo experimental.

Objetivo: Determinar la actividad y expresión colónica de las MMPs en el modelo de colitis inducido por el TNBS.

Métodos: Ratas macho Sprague Dawley recibieron un enema de 1 ml de TNBS (colitis, $n = 28$) o de salino (controles, $n = 5$). Las ratas con colitis fueron sacrificadas en los días 3, 7, 10 y 14 tras la administración del enema ($n = 7$ en cada grupo). Se procedió a la extracción, homogenización y congelación del tejido colónico y a la purificación de neutrófilos en sangre periférica de ratas con colitis y controles. La actividad total de las colagenasas y gelatinasas se determinó por fluorescencia, mientras que la actividad y expresión de las gelatinasas (MMP-9 y MMP-2) se analizó por zimografía, western-blot e inmunohistoquímica. La actividad mieloperoxidasa (MPO) se midió por espectrofotometría.

Resultados: La inducción de la colitis produjo un aumento significativo en la actividad de la MPO y de la MMP-9 en el tejido colóni-

co en todos los grupos y se asoció a un aumento en la actividad de MMP-9 en neutrófilos de sangre periférica, mientras que no alteró la actividad de MMP-2 ni de colagenasa. Este aumento de la actividad de la MMP-9 tisular fue más acusado a los 7 (colitis $148 \pm 3,3$ OD/mm² vs. control: $24 \pm 3,8$ OD/mm², $p < 0,01$) y 10 días (colitis $67,7 \pm 7,1$ OD/mm² vs. control: $24 \pm 3,8$ OD/mm², $p < 0,05$) tras la inducción de la colitis, conjuntamente con la MPO tisular (día 7, colitis $97,2 \pm 29$ mU/mg proteína vs. control $2,2 \pm 0,32$ mU/mg proteína, $p < 0,01$; día 10, colitis $80,8 \pm 8,3$ mU/mg proteína vs. control $2,2 \pm 0,32$ mU/mg proteína, $p < 0,01$). Además, por inmunohistoquímica se observó que la MMP-9 afecta a todas las capas de la pared intestinal en las ratas con colitis.

Conclusión: La colitis inducida por TNBS se acompaña de un marcado incremento en la actividad enzimática y en la expresión de la MMP-9 colónica y periférica, lo cual refuerza el posible papel de esta enzima en la patogénia de esta enfermedad.

LA EXPOSICIÓN A ESTÍMULOS ESTRESANTES AUMENTA LA SUSCEPTIBILIDAD AL DAÑO OXIDATIVO MUCOSO EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE COLITIS

A. Colón*, J. Madrigal**, L. Menchén***, J. Caso**, A. Ponferrada***, M. Moro**, I. Lizasoain**, P. Lorenzo** y J. C. Leza**

*Cirugía Hospital Gregorio Marañón. Madrid,

**Farmacología Facultad de Medicina. UCM. Madrid,

***Digestivo Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Los procesos que cursan con inflamación gastrointestinal se han asociado con un incremento en la producción de óxido nítrico (NO) y de la expresión de la NO sintasa inducible (iNOS, NOS-2). El objetivo de esta investigación es determinar si la exposición previa a estrés por inmovilización modifica la susceptibilidad al daño oxidativo celular en la mucosa colónica en un modelo experimental de colitis (instilación intrarectal de ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS), 30 mg en 0,4 ml de etanol 10%). Se han utilizado varios grupos ($n = 6$) de ratas adultas-jóvenes Wistar: animales estresados (inmovilización 6 horas/día durante 10 días, S), animales que reciben una dosis que induce colitis de TNBS el día 5 de estrés (30 mg, TNBS 30) y animales que reciben una dosis sub-colítica de TNBS el día 5 (5 mg, TNBS 5) con o sin estrés (exposición previa, días 0-5, y posterior, días 5 a 10), y grupo control (C). El tejido colónico se obtiene tras anestesia terminal con pentobarbital el día 10. TNBS 30 induce una pérdida de peso del animal (20%), ulceración colónica macroscópica e inflamación (incremento de mieloperoxidasa en el colon, MPO), además de un aumento de la actividad NOS Ca²⁺-independiente (control: no detectable; TNBS 30: 38 ± 8 pmol citrulina/min mg proteína, $p < 0,05$) y una disminución de la actividad NOS constitutiva, Ca²⁺-dependiente. TNBS 5 no produce inflamación colónica ni modifica el nivel de actividad NOS Ca²⁺-independiente ni Ca²⁺-dependiente. Mientras que el estrés no modifica el peso de los animales, el aspecto macroscópico de la mucosa ni la actividad NOS en animales que recibieron TNBS 30, la inmovilización incrementó la actividad Ca²⁺-independiente tras la instilación de TNBS 5 ($6,0 \pm 0,4$ pmol citrulina/min mg proteína, $p < 0,05$ vs. TNBS 5 sin estrés). Además, la actividad NOS constitutiva disminuye en animales estresados que recibieron TNBS 5 cuando se compararon con los animales no estresados que reciben TNBS 5 ($-28,5 \pm 6,6\%$, $p < 0,05$). Por otra parte, la exposición previa a estrés aumenta la acumulación de malondialdehído, un marcador de peroxidación lipídica en la mucosa de animales instilados con TNBS 5. Ni el peso de los animales ni el aspecto macroscópico de la mucosa se vieron modificados por el estrés. Estos resultados indican que la exposición a estímulos estresantes es un factor de susceptibilidad en la colitis experimental. Finalmente, dado que la presencia de iNOS en la mucosa colónica macroscópicamente normal no inflamada es un marcador pronóstico potencial de la enfermedad inflamatoria intestinal (Colón et al., *Am J Gastroenterol*. 95:1371. 2000), estos datos apoyan un posible efecto protector del manejo de las situaciones estresantes antes y durante el desarrollo de la inflamación en modelos de colitis ulcerosa.

LA INFLAMACIÓN TRANSMURAL INDUCIDA POR BACTEROIDES FRAGILIS PUEDE CRONIFICARSE CON INDEPENDENCIA DE LA VIABILIDAD BACTERIANA EN LA PARED INTESTINAL

C. Medina*, A. Santana*, M.C. Paz-Cabrera*, M. Llopis**, M. Antolín**, F. Guarner**, J. Vilaseca**, A. Salas***, E. Quintero* y J.R. Malagelada**

*S. Aparato Digestivo Hospital U. Canarias. Tenerife,

**S. Aparato Digestivo Hospital Vall d'Hebron. Barcelona,

***S. Anatomía Patológica Hospital Mutua de Tarrassa. Barcelona.

Introducción: El *Bacteroides fragilis* (*Bf*) puede estar implicado en la fisiopatología de la inflamación intestinal. En estudios previos, hemos demostrado que el *Bf* tiene capacidad de inducir lesiones inflamatorias transmurales con afectación de la serosa y características de cronicidad. La inducción de las lesiones puede estar mediada por la actividad metaloproteínasa (MMP) del *Bf*. Sin embargo, los gérmenes anaerobios tienen mala viabilidad en tejido y parece improbable que puedan migrar hasta la serosa.

Objetivo: Estudiar la supervivencia del *Bf* en las lesiones intestinales y valorar si la presencia de bacterias viables es imprescindible para la patogénesis de las lesiones transmurales crónicas.

Métodos: El *Bf* fue cultivado durante 24 h en condiciones de anaerobiosis estricta. Se emplearon 32 ratas macho Sprague-Dawley con un peso entre 220-250 gr. Tras la práctica de una laparotomía, se inyectó intramuralmente el *Bf* a 3 grupos de 4 ratas ($n = 12$) para valorar la viabilidad bacteriana en el tejido colónico a 24, 48 y 72 h tras la inyección intramural. Se determinó la actividad MMP in vitro en cultivos sonicados y no sonicados de *Bf* mediante azocoll. Se inyectó intramuralmente el *Bf* sonificado y no sonificado a 2 grupos de 10 ratas cada uno. A los 7 días, se valoró el grado de lesión histológica utilizando la suma de varios parámetros: inflamación, granulomas, fibrosis (tricroómico de Masson), y miofibroblastos (alfactina).

Resultados: Los tejidos colónicos de ratas inoculados con *Bf* mostraron una gran cantidad de bacterias a las 24 h de la inyección intramural (10^6 UFC). Sin embargo, la cantidad de *Bf* disminuyó drásticamente a las 48 h (10^4 UFC) y 72 h (5×10^3 UFC) ($p < 0,05$). Las suspensiones sonicadas de *Bf* demostraron actividad MMP ($1 \pm 0,1$ mU/ 10^6 UFC), aunque en grado significativamente menor que las suspensiones no sonicadas ($1,8 \pm 0,3$, $p < 0,05$). La sonicación de bacterias redujo de forma significativa el grado de lesión histológica global a los 7 días (sonicados: $6,6 \pm 0,6$; no sonicados: 10 ± 1 , $p < 0,05$), con diferencias destacables en la capa serosa (sonicados: $5,8 \pm 0,5$; no sonicados: $8,1 \pm 0,8$, $p < 0,05$).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el *Bf* tiene poca viabilidad en la pared intestinal. Las bacterias viables tienen más actividad MMP y se diseminan con facilidad hasta la serosa, aunque los restos bacterianos no viables con actividad MMP también pueden inducir lesiones crónicas.

LA MODULACIÓN DE LA FUNCIÓN BARRERA MUCOSA CONDICIONA LA RESPUESTA INNATA A LA FLORA NO PATÓGENA

M. Carol, M. Antolín, M. Llopis, A. Lugea, N. Borruel, F. Casellas, F. Guarner y J.R. Malagelada

Aparato Digestivo Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción: La barrera mucosa está constituida por distintas estructuras que mantienen la homeostasis intestinal. La hidrofobicidad de la mucosa colónica evita la entrada de moléculas hidrofílicas y protege frente a toxinas. En la enfermedad inflamatoria intestinal existe una respuesta inflamatoria exagerada frente a la flora comensal, y se ha sugerido que esta alteración podría ser secundaria a un defecto en la integridad de la barrera.

Objetivo: Estudio de la respuesta inflamatoria de la mucosa de colon humana a una cepa no patógena de la flora humana, *Escherichia coli* (*E. coli*, ATCC 35345), y a una toxina, lipopolisacárido (LPS), bajo distintas condiciones de integridad de la función barrera (control, agresión con diclofenaco y protección con PGE2).

Material y métodos: Se obtuvieron explantes de mucosa colónica, macroscópicamente normales, de pacientes sometidos a una resección colónica por neoplasia. Para el estudio de la hidrofobicidad se obtuvieron 134 muestras para cada condición estudiada y se incubaron durante 1h a 37°C en condiciones control (suero fisiológico), con diclofenaco (100mg/mL) o con PGE2 (10mg/mL), se determinó la hidrofobicidad mediante medida del ángulo de contacto. Para el cocultivo del tejido con *E. coli* o LPS, se obtuvieron 7 muestras por condición estudiada. Se realizó una preincubación de 1h a 37°C con los agentes mencionados (control, diclofenaco o PGE2) y una incubación de 8h a 37°C en presencia de *E. coli* (10⁶ UFC), LPS (100mg/mL) o sin adición de estímulo (blanco). Se determinó la viabilidad tisular (LDH) y el pH, los niveles de TNF- α , IL-8 e IL-10 en el sobrenadante y se realizó un recuento microbiológico.

Resultados: La preincubación del tejido con diclofenaco disminuye significativamente la hidrofobicidad de la mucosa, en cambio la preincubación con PGE2 la aumenta (control: 42,3 \pm 0,05°, diclofenaco: 35,4 \pm 0,06°, PGE2: 47,3 \pm 0,05°, media \pm ESM; p < 0,05). En el estudio de cocultivo, no se observa correlación entre la viabilidad tisular y el pH con las distintas citoquinas estudiadas. En la tabla se muestra la concentración de las distintas citoquinas.

Condición: Estímulo:	Control			Diclofenaco (agresión)			PGE2 (protección)		
	blanco	<i>E. coli</i>	LPS	blanco	<i>E. coli</i>	LPS	blanco	<i>E. coli</i>	LPS
TNF- α (pg/mL)	2,7 \pm 1,1	8,6 \pm 3,3	9,8 \pm 5,1	11,3 \pm 3	40,9 \pm 11,5**	52,7 \pm 7,5**	6,2 \pm 2,3	2,7 \pm 1,2'	3,4 \pm 1,9'
IL-8 (ng/mL)	7,1 \pm 2,7	6,9 \pm 2,6	14,3 \pm 5,4	9,3 \pm 3,5	14,2 \pm 5,4	21,4 \pm 8,2*	13,5 \pm 2,8	7,4 \pm 2,8	7,0 \pm 2,6'
IL-10 (pg/mL)	1,5 \pm 0,0	14,4 \pm 12,9	53,6 \pm 25,1	1,5 \pm 0,0	34,6 \pm 24,0	54,8 \pm 36,4	14,0 \pm 12,5	22,2 \pm 13,3	25,4 \pm 15,5

Media \pm ESM. *p < 0,05 vs. blanco en la misma condición. 'p < 0,05 vs. mismo agente disruptor.

Conclusión: La modificación de la hidrofobicidad superficial de la mucosa altera la interacción de la flora comensal con las células inmunocompetentes, y condiciona el perfil de citoquinas de la respuesta.

LOS LINFOCITOS T INDUCEN ACTIVACIÓN PLAQUETAR, DEPENDIENTE DE CD40, P38 Y RANTES: UN NUEVO MECANISMO DE AMPLIFICACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA MICROCIRCULACIÓN INTESTINAL

S. Danese*, M. Sans*, C. de La Motte**, B. M. Rivera-Reyes* y C. Fiocchi*

*Division of Gastroenterology Case Western Reserve University. Cleveland, Ohio, **Department of Colorectal Surgery Cleveland Clinic Foundation. Cleveland, Ohio.

Introducción: Se ha descrito recientemente que las plaquetas expresan en su superficie la molécula coestimuladora CD40. Este hallazgo nos ha llevado a hipotetizar que las plaquetas podrían interactuar con linfocitos T activados, que expresan el ligando de CD40 (CD40L). Dicha interacción resultaría en la activación plaquetar y liberación de mediadores proinflamatorios.

Métodos: Se aislaron plaquetas y linfocitos T de sangre periférica (PBT) de sujetos sanos y se realizaron cultivos de plaquetas y PBT autólogos. Se estudió la expresión de CD40 en la superficie de las plaquetas, mediante citometría de flujo. Para evaluar el grado de activación plaquetar se cuantificó la expresión de P-selectina en las plaquetas, mediante citometría de flujo y se estudió la fosforilación de las MAP quinasas p38 y ERK, mediante immunoblotting. La secreción de la quemoquina RANTES por parte de las plaquetas se cuantificó mediante ELISA. Se aislaron células endoteliales microvasculares (HIMEC) a partir de piezas de resección del intestino. La unión de RANTES a HIMEC fue evaluada mediante microscopía confocal y citometría de flujo y su efecto en las interacciones leucocito-endotelio, mediante ensayos de adhesión leucocitaria.

Resultados: Las plaquetas expresaron CD40 en su superficie de forma constitutiva y la activación plaquetar mediante trombina no modificó dicha expresión. CD40L soluble produjo una marcada activación de las plaquetas, incrementando de forma dosis-dependiente la expresión de P-selectina. De forma parecida, los linfocitos T con elevada expresión de CD40L en su superficie (PBT activados y la línea tumoral D1.1) indujeron una mayor activación plaquetar que los linfocitos con baja expresión de CD40L (PBT no activados

y Jurkat). La activación plaquetar mediante CD40L comportó la fosforilación de p38, pero no la de ERK, y la secreción de RANTES. El bloqueo de CD40L mediante anticuerpos monoclonales redujo de forma importante la activación plaquetar, la fosforilación de p38 y la producción de RANTES. El inhibidor específico de p38, SB205310, a su vez, redujo la activación plaquetar y la secreción de RANTES. RANTES, una vez liberado por las plaquetas, fue fijado en la superficie de HIMEC, incrementando la adhesión de linfocitos T a estas células endoteliales. El pretratamiento de HIMEC con Met-RANTES, un inhibidor del receptor de RANTES, redujo significativamente la adhesión leucocitaria.

Conclusiones: Las plaquetas pueden interactuar con los linfocitos T activados mediante las moléculas coestimuladoras CD40/CD40L. p38 juega un papel importante en la transmisión de la señal estimuladora, produciendo la secreción de RANTES por parte de las plaquetas activadas y un incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio. Esta nueva forma de interacción entre plaquetas y linfocitos T puede contribuir a amplificar la respuesta inmunológica en la microcirculación intestinal.

LOS PROBIÓTICOS INCREMENTAN LA APOPTOSIS DE CÉLULAS INFLAMATORIAS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

M. Sans*, N. Pultz**, S. Danese*, C. de Simone***, M.G. Cifone***, C.J. Donskey** y C. Fiocchi*

*Division of Gastroenterology Case Western Reserve University. Cleveland, Ohio, **Division of Infectious Diseases Veterans Affairs Medical Center. Cleveland, Ohio, ***Departamento de Medicina Experimental Universidad de l'Aquila. L'Aquila, Italia.

Introducción: Los probióticos han demostrado un efecto beneficioso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). *Lactobacillus brevis* (LB) y *Streptococcus thermophilus* (ST) son dos probióticos que poseen una elevada concentración de esfingomielinasa. La producción de ceramida por dicha enzima podría inducir la apoptosis de células inflamatorias, contribuyendo al efecto terapéutico de los probióticos.

Objetivos: 1) Estudiar el efecto de LB y ST sobre la apoptosis de las células mononucleares de la lámina propia del intestino (LPMC) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC), 2) Analizar la relación existente entre el grado de activación leucocitaria y la apoptosis inducida por LB y ST y 3) Evaluar la contribución de esfingomielinasa neutra y ceramida a dicha apoptosis.

Métodos: Se aislaron LPMC de piezas de resección de EC y de intestino sano. También se estudiaron células mononucleares de sangre periférica, recién aisladas (PBMC) o después de ser cultivadas con IL-2 (PBT), y la línea tumoral de linfocitos T Jurkat. Se obtuvieron sonicados de LB, ST, y de una cepa de *Escherichia coli* no patógena (ECo). Las células fueron cultivadas durante 24 horas en presencia o no de sonicados bacterianos (1 mg proteína/mL) o ceramida (30 mg/mL). En algunos experimentos los sonicados fueron preincubados con glutatión 5 mM, para inhibir la enzima esfingomielinasa. Se estudió la apoptosis en células marcadas con yoduro de propidio, mediante citometría de flujo.

Resultados: 1) Tanto LB como ST indujeron un mayor grado de apoptosis en las LPMC de EC (59% y 44,1%) que en las LPMC de colon normal (30,9% y 18,4%, respectivamente, p < 0,05). ECo no tuvo ningún efecto sobre la apoptosis en LPMC, 2) Tanto PBT como Jurkat (células activadas) presentaron un mayor grado de apoptosis inducida por LB o ST que PBMC (células no activadas). La estimulación de PBMC mediante anti-CD3+CD28 incrementó progresivamente la apoptosis inducida por LB y ST, que en PBMC no estimuladas fue de 18,5% y 8,9%; en PBMC estimuladas 24 horas de 26,6% y 17%; en PBMC estimuladas 48 horas de 34,8% y 19,5%; y en PBMC estimuladas 72 horas de 50,9% y 22%, respectivamente. ECo no indujo apoptosis en PBT, Jurkat o PBMC y 3) La inhibición de la esfingomielinasa mediante glutatión redujo en un 30-70% la apoptosis inducida por LB o ST, tanto en LPMC como en PBMC (p < 0,05). Ceramida indujo un incremento significativo de la apoptosis en estas células.

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 (≥ 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 polipiectomías, que corresponden