

Trabajos libres orales premiados por la
Asociación Mexicana de
Gastroenterología

POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO ÚNICO (SNP'S) EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL GENE CDH1 EN CÁNCER GÁSTRICO: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN POBLACIÓN JOVEN MEXICANA (No. de trabajo: 104)
Medina-Franco H, Vizcaino G. INCMNSZ. México, D.F.

Introducción y objetivos: el cáncer gástrico (CG) tiende a presentarse a edades más tempranas en población mexicana y se asocia frecuentemente a historia familiar. Recientemente se ha reportado que un polimorfismo en la posición -160 de la región promotora del gene CDH1 se asocia con disminución de la actividad del gene *in vitro*, con un posible incremento en el riesgo de CG. Estudios en poblaciones italiana y coreana han dado resultados conflictivos. El presente estudio se realizó para evaluar el papel del alelo -160A en el riesgo de CG en población joven mexicana. **Material y métodos:** se obtuvieron muestras de sangre periférica de pacientes mexicanos con CG difuso menores de 45 años de edad. Se realizó extracción del ADN y se analizaron las frecuencias del polimorfismo en la región promotora -160 del gene de la E-caderina por medio de reacción de polimerasa en cadena (PCR). Se realizó comparación con voluntarios sanos utilizando la prueba de Ji cuadrada. Se consideró significativa $p < 0.05$. **Resultados:** la frecuencia del alelo -160 A fue significativamente mayor ($p = 0.002$) en 39 pacientes con CG difuso comparada con 78 controles pareados por edad y género. La razón de momios asociada con el alelo A fue de 1.98 para heterocigotos CA (95% IC 1.01-3.98) y 6.5 para homocigotos AA (95% IC 2.1-19.6). Se documentó un incremento en el riesgo para CG difuso de acuerdo con la historia familiar, independientemente de la expresión del polimorfismo. **Conclusión:** estos resultados sugieren que el polimorfismo -160 c/A del gene de la E-caderina tiene un efecto directo en el riesgo de CG difuso a edad temprana en población mexicana.

DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS ASESINAS NATURALES EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA (No. de trabajo: 157)

Montaño Loza AJ, Ramírez Iglesias MT, Cruz Castellanos S, Martínez Castillo A, Olivera Martínez M, Núñez Nateras R, Gutiérrez Reyes G, Kershenovich D. Departamento de Gastroenterología e Inmunología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, y Laboratorio HIPAM, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina-UNAM Hospital General de México. México, D.F.

Antecedentes/Objetivo: las células asesinas naturales (NK) constituyen la primera línea de defensa inmunológica contra patógenos y desempeñan un papel fundamental en el reclutamiento de células T específicas contra los virus, ya que tienen la capacidad de atacar directamente las células infectadas a través de mecanismos citolíticos e indirectamente por la secreción de citocinas que inducen un estado antiviral en las células del huésped. Decidimos evaluar *ex vivo* la actividad de las células NK de pacientes con hepatitis C crónica (HCC) y voluntarios sanos sin la infección (VS) a través de la secreción de interferón- β (IFN- β), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-4 (IL-4) y la expresión de perforina. **Material y métodos:** valuamos 17 pacientes con HCC (ARN-VHC+) vírgenes a tratamiento y 17 VS. Todos fueron seronegativos para VIH y VHBsAg y los VS fueron negativos para ARN-VHC. Las células NK fueron aisladas a partir de células mononucleares de sangre periférica a través de selección magnética negativa y la pureza de las células obtenidas por análisis de citometría de flujo fue de $89.6 \pm 5.8\%$. Las células fueron cultivadas sin estímulo y bajo diversos protocolos de estimulación con: lipopolisacárido (LPS 1 g/mL), interleucina 2 (IL-2 1000 U/mL), IL-12 (IL-2 1000 U/mL) y sus combinaciones (LPS + IL-2 y LPS + IL-12) en medio RPMI-1640 a 37 °C con 5% de CO₂ y humedad a saturación. Después de 72 horas de cultivo, la suspensión celular fue recolectada para la determinación de IFN- β TNF- α e IL-4 por ELISA y las células fueron marcadas con antiperforina humana conjugado con FITC para análisis por citometría de flujo. **Resultados:** la secreción de IFN- β fue significativamente menor en las células NK de pacientes con HCC con respecto a los VS, en las siguientes condiciones: sin estímulo

(1.7 ± 2.7 pg/mL vs. 19.7 ± 32.6 pg/mL, $p = 0.01$), con LPS (5.6 ± 10.1 pg/mL vs. 42.9 ± 39.6 pg/mL, $p < 0.001$), con LPS + IL-2 (10.6 ± 18.6 pg/mL vs. 43.5 ± 47.6 pg/mL, $p = 0.03$) y con LPS + IL-12 (21.3 ± 39.1 pg/mL vs. 55.2 ± 138.4 pg/mL, $p = 0.05$). Si bien, la secreción también fue menor en las células de pacientes con HCC bajo la estimulación con IL-2 (8.1 ± 9.2 pg/mL vs. 31.9 ± 39.6 pg/mL, $p = 0.59$) e IL-12 (5.3 ± 5.7 pg/mL vs. 40.3 ± 111.9 pg/mL, $p = 0.41$) estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. La expresión de perforina de las células NK de los pacientes con HCC fue significativamente menor en todas las condiciones de cultivo, incluyendo sin estímulo (6.3 ± 7.4 vs. $11.3 \pm 4.1\%$, $p = 0.02$), con LPS (7.5 ± 2.2 vs. $28.2 \pm 16.3\%$, $p < 0.001$), con IL-2 (6.8 ± 4.7 vs. $26.7 \pm 16.4\%$, $p < 0.001$), con IL-12 (6.0 ± 4.2 vs. $30.1 \pm 14.6\%$, $p < 0.001$) y con las combinaciones de LPS + IL-2 ($8.5 \pm 6.8\%$ vs. $27.9 \pm 17.7\%$, $p < 0.001$) y LPS + IL-12 ($5.7 \pm 5.9\%$ vs. $29.7 \pm 17.4\%$, $p < 0.001$), en comparación con las células de los VS. No encontramos diferencias significativas en relación a la secreción de TNF- α e IL-4 entre los dos grupos. **Conclusiones:** la actividad *ex vivo* de las células NK de pacientes con HCC tanto en condiciones basales como de estimulación con productos bacterianos y citocinas de diferenciación, está disminuida. Estos hallazgos sugieren que el VHC condiciona una disminución de la función de las células NK, que a su vez contribuye a la alteración de la respuesta inmune innata lo que favorece la cronicidad de la infección. Este trabajo fue realizado con el apoyo recibido por CONACYT (Número 42263).

RESPUESTA INFLAMATORIA A PRODUCTOS BACTERIANOS EN CIRROSIS (No. de trabajo: 334)

*Vargas Vorackova F, *Barbero Becerra V, **Maldonado Bernal C, ***Gutiérrez Ruiz MC, *Téllez Ávila F. *Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, **UIEMIP, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y ***Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México.

Introducción y objetivos: las concentraciones elevadas de endotoxina plasmática en pacientes cirróticos se han atribuido a una translocación bacteriana intestinal y a una depuración hepática disminuida. En las enfermedades crónicas del hígado, las endotoxinas producen inflamación, perpetuando el daño y promoviendo el desarrollo de cirrosis. Los receptores tipo "toll" (TLRs) participan en el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógeno y en la activación de mediadores pro y antiinflamatorios. El TLR2 reconoce al ácido lipoteicoico (LTA) de bacterias grampositivas y el TLR4 reconoce al lipopolisacárido (LPS) de bacterias gramnegativas. En este trabajo se buscó evaluar la respuesta de células mononucleares periféricas (PBMC) de pacientes cirróticos y no cirróticos a productos bacterianos en términos de secreción de citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 e IL-10) y expresión de TLR2 y TLR4. **Material y métodos:** seis pacientes con cirrosis en estadio Child A-B (dos por alcohol y cuatro criptogénicas) y seis pacientes no cirróticos. Las PBMC aisladas se expusieron a 100 ng/mL de LPS (*E. coli*, Sigma) o LTA (*S. faecalis*, Sigma) por 24 horas. La secreción de citocinas pre y postexposición fue determinada por ELISA (Opteia, Pharmingen). La expresión de TLRs se determinó por citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales de ratón antihumanos (Sta. Cruz). Los resultados se resumieron en términos de medianas y se analizaron con la prueba de

Mediador inflamatorio	LPS cirróticos	LPS no cirróticos	LTA cirróticos	LTA no cirróticos
TLR2	↓ 4.1**,**	↓ 0.2	↓ 2.6**,**	↓ 0.4
TLR4	↓ 9.3**,**	↓ 0.5	↓ 2.0	↓ 0.7
IL-1 β	↓ 86.2*	↓ 25.0	↓ 6.5**,**	↓ 11.7
TNF α	↓ 71.2*	↓ 292.6*	↓ 11.8	↓ 8.5
IL-6	↓ 579.8*	↓ 285.3	↓ 331.8*	↓ 236.3
IL-12	↓ 1195.3*	↓ 633.9*	↓ 144.2*	↓ 132.8*
IL-10	↓ 448.6*	↓ 269.5*	↓ 28.6	↓ 93.0*

* $p < 0.05$, pre- vs. postexposición; ** $p < 0.05$, pacientes cirróticos vs. no cirróticos.

Wilcoxon. Un valor $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. **Resultados:** la exposición a LPS de PBMC de pacientes cirróticos y no cirróticos incrementó en forma significativa la secreción de citocinas, mientras que la expresión de TLR2 y TLR4 se vio reducida, particularmente en PBMC de pacientes cirróticos. La exposición a LTA indujo cambios similares, pero en magnitud menor (*Cuadro 1*). **Conclusiones:** la secreción de citocinas pro y antiinflamatorias por PBMC se incrementa con la exposición a LPS y LTA, siendo este incremento más vigoroso con el LPS. El reconocimiento de LPS en pacientes cirróticos puede darse por ambos, el TLR4 y TLR2, mientras que el reconocimiento de LTA parece estar dado principalmente por el TLR2. Este reconocimiento diferencial podría explicar la secreción mayor de citocinas inducida por el LPS y el porqué la activación del TLR4 es capaz de disparar una respuesta inflamatoria y daño hepático, mientras que la activación exclusiva del TLR2 parece no ser suficiente para producir inflamación.

ALTA PREVALENCIA Y AUSENCIA DE SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA (No. de trabajo: 557)

García Leyva J, Sánchez-Ávila JF, Montañón-Loza A, Meixueiro-Daza A, Sánchez-Osorio M, Loaeza-del Castillo A, Rull M, Castro-Narro G, Gallegos-Orozco JF, Vargas-Vorackova F, Misael Uribe. INCMNSZ. México.

Introducción: múltiples fenómenos inmunes han sido descritos en pacientes con hepatitis crónica por virus C (HCC) incluyendo la presencia de auto-anticuerpos. Los auto-anticuerpos más frecuentes son los antinucleares (ANA) y antimúsculo liso (ASMA). **Objetivo:** determinar la frecuencia de ANA y ASMA en pacientes mexicanos con HCC y su asociación con las características demográficas, virológicas e histopatológicas. **Material y métodos:** ciento veinticinco pacientes con HCC sin tratamiento antiviral previo fueron incluidos. El 65% fueron mujeres y la edad media fue de 48 ± 12.4 años. El genotipo 1 se encontró en 74%. Los ANA y ASMA fueron realizados por inmunofluorescencia indirecta y las diluciones séricas de ANA $\geq 1:160$ y ASMA $\geq 1:40$ fueron consideradas positivas. Las biopsias hepáticas fueron evaluadas mediante escala de METAVIR, considerando la actividad necroinflamatoria y/o fibrosis ≥ 2 como significativas. Todos los pacientes con autoanticuerpos fueron evaluados por un reumatólogo. **Resultados:** setenta y siete pacientes (62%) tuvieron al menos un auto-anticuerpo positivo. ANA fue positivo en 60 (48%) y ASMA en 29 (23%). No hubo diferencias significativas en las características clínicas, virológicas e histopatológicas entre pacientes con y sin autoanticuerpos. Ningún paciente tuvo evidencia de enfermedad reumatológica asociada. **Conclusiones:** encontramos una alta prevalencia de autoanticuerpos positivos en pacientes con HCC. No encontramos ninguna diferencia entre las características clínicas, bioquímicas o histológicas entre los pacientes con y sin auto-anticuerpos. Esto podría sugerir que la presencia de auto-anticuerpos en pacientes con HCC es frecuente y no tiene un significado clínico importante.

ESTUDIO ABIERTO PROSPECTIVO A BASE DE RABEPRAZOL, LEVOFLOXACINA Y AMOXICILINA PARA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* EN DOS SEMANAS (No. de trabajo: 558)
Orozco Gámiz A. Privada. Guadalajara, Jal. México.

Introducción y objetivos: en México se reconoce a la terapia triple a base de claritromicina, amoxicilina más un inhibidor de bomba de protones como la terapia más efectiva durante dos semanas para lograr la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp), pero se ha documentado un aumento creciente de resistencias a claritromicina, lo que ha hecho que se busquen nuevas alternativas de tratamiento, con apego a las dos semanas y bajas resistencias bacterianas. Se tiene la experiencia en México de que las terapias de menos de 14 días no han sido suficientemente efectivas por lo que se decidió seguir el esquema de 14 días utilizando levofloxacina, que ha demostrado actividad contra Hp, además de que rabeprazol tiene efecto bactericida *in vitro* bien de-

mostrado contra Hp, Existe un estudio previo en México de terapia triple de erradicación contra Hp utilizando ofloxacina, rabeprazol y amoxicilina a siete y 14 días. **Materiales y métodos:** de enero de 2003 a diciembre de 2003 estudiamos 60 pacientes con evidencia de síntomas dispépticos y presencia de infección de Hp por positividad de histología y prueba de aliento. Los pacientes se incluyeron a la terapia triple a base de rabeprazol 20 mg por las mañanas antes del desayuno, levofloxacina a dosis de 750 mg por las mañanas y amoxicilina en cápsulas de 500 mg a dosis de 1 gramo cada 12 horas por 14 días. Posterior a la terapia triple se dejó terapia a base de rabeprazol 20 mg cada mañana durante cuatro semanas más para la cura de lesiones. Cinco semanas después de terminada la terapia triple y libre de rabeprazol por una semana se realizó la prueba de aliento cuantificada en DPM (desintegraciones por minuto), con urea marcada con carbono14, se tomaron como negativos a los pacientes que llegaron a menos de 200 DPM. **Resultados:** existió tolerancia de 90% de los pacientes al tratamiento con apego de 95% durante las dos semanas de tratamiento recomendadas. Las tasas de curación fueron de 88.3% (53/60) con negativización de la prueba de aliento por debajo de las 200 DPM a las cuatro semanas de terminar el antibiótico. **Conclusiones:** la terapia triple a base de RABEPRAZOL MÁS LEVOFLOXACINA MÁS AMOXICILINA fue bien tolerada a los 14 días de tratamiento con tasas de erradicación de 88% por lo que la hacen una muy buena alternativa para el tratamiento de erradicación de Hp, especialmente en aquellos en que ha fallado la terapia clásica a base de claritromicina más amoxicilina y un IBP más ahora que se han reportado resistencias a claritromicina. Interesantemente, se ha demostrado que la determinación del polimorfismo del genotipo citocromo p450-2c19 (cyp2c19) ayuda a predecir la tasa de éxito de erradicación de la infección por Hp, ya que es menor en pacientes metabolizadores rápidos homocigotos que en los metabolizadores rápidos heterocigotos y que en los metabolizadores lentos debido probablemente a la menor permanencia en sangre del inhibidor de bomba de protones y de antibióticos que pasen por este sistema enzimático.

Cabe mencionar que a los metabolizadores rápidos también se les ha llamado metabolizadores "extensos"

La determinación de CYP2C19 puede tener implicaciones económicas en ciertos grupos de población para utilizar la mejor terapia para erradicación de Hp. Se requieren esquemas más cortos y efectivos, por lo que la investigación de la biología *Helicobacter pylori* está tomando diferentes rumbos para buscar terapias más cómodas y definitivas. Estudios posteriores se harán para comparar este esquema a siete y 14 días.

¿MELD O MADDREY?: COMPARACIÓN DE DOS MODELOS PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON HEPATITIS TÓXICA POR ALCOHOL (No. de trabajo: 559)

Altamirano Gómez JT, Zapata-Irissón L, Jurado-Núñez JJ. Hospital Juárez. México, D.F.

Introducción: la hepatitis tóxica es quizá la manifestación aguda más frecuente del paciente con enfermedad hepática por alcohol. Históricamente el índice de función discriminatoria (IFDm) > 32 se ha asociado con una mortalidad de hasta 50% en estos pacientes. MELD es una escala reciente que se ha validado como factor independiente de mortalidad en pacientes candidatas a trasplante hepático. **Objetivo:** comparar la utilidad del puntaje de MELD vs. índice de discriminación de Maddrey en pacientes con hepatitis alcohólica. **Material y métodos:** se evaluó la utilidad de MELD comparándolo con el índice de discriminación de Maddrey de manera retrospectiva en 67 pacientes hospitalizados con hepatitis alcohólica en el Hospital Juárez de México. **Resultados:** el ABC de las curvas ROC para la IFDm fue de 0.69 (CI 0.56-0.82) y para MELD fue de 0.73 (CI 0.61-0.86), la sensibilidad y especificidad de IFDm > 32 en predecir mortalidad a siete días fue 100% y 7.1%, respectivamente, y para MELD > 21 la sensibilidad fue de 96% y especificidad de 9.5%. La presencia de encefalopatía $>$ grado 2 y creatinina > 1.5 mg/dL fueron factores predictivos independientes de mortalidad. **Conclusiones:** MELD (> 21) calculado al ingreso, es igual de útil que el IFDm

para predecir mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica en la primera semana

CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO NO CARDIACO. PERSPECTIVA MULTIDISCIPLINARIA (No. de trabajo: 561)

Ortíz-Olvera N, Ruiz-Campos LG, Blancas-Valencia J, Morán-Villota S, González Martínez M. CM Siglo XXI HE y Pediatría Lab. Gastroenterología. México, D.F.

Antecedentes: el dolor torácico no cardiaco (DTNC) es un síntoma que se presenta clínicamente como dolor subesternal, recurrente, no relacionado con enfermedad isquémica, el cual frecuentemente tiene su origen en el tracto gastrointestinal; sin embargo, puede estar asociado a trastornos psicósomáticos. **Objetivo:** conocer las causas de dolor torácico no cardiaco y evaluar la comorbilidad psiquiátrica asociada a este padecimiento. **Material y métodos:** se estudiaron todos los pacientes referidos por el cardiólogo con diagnóstico de DTNC, caracterizado por al menos dos episodios de dolor semanales en los últimos tres meses, después de haber descartado enfermedad coronaria aguda. A todos los pacientes se les realizó endoscopia digestiva alta, monitoreo ambulatorio de pH de 24 horas y manometría esofágica estacionaria. Se consideró DTNC relacionado a ERGE cuando fue anormal el resultado de la endoscopia y/o el monitoreo de pH de 24 horas. Cuando el resultado de las pruebas fue normal, se consideró como dolor torácico funcional (DTF). Todos los

pacientes fueron valorados por el Servicio de Psiquiatría y diagnosticados con base en los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV)(12); adicionalmente se aplicaron escalas para evaluar ansiedad y depresión. **Resultados:** se incluyeron 34 pacientes (25 mujeres y nueve hombres; edad promedio de 46.2 ± 11.56 años) se eliminaron tres casos debido a que no aceptaron la evaluación psiquiátrica. De los pacientes con DTNC que cumplieron con el protocolo, 21 (68%) pacientes presentaron ERGE (DTNC-ERGE) y en 10 (32%) pacientes el diagnóstico fue DTF. Los síntomas asociados a dolor torácico, fueron pirosis en 23 (74%), regurgitación en 21 (68%), disfagia en 15 (48%) y tos nocturna en 12 (39%) casos, respectivamente. La endoscopia alta se reportó anormal en cuatro casos, tres pacientes con esofagitis erosiva y un caso con esófago de Barrett. La manometría esofágica fue normal en todos los casos. El monitoreo ambulatorio de pH de 24 horas fue anormal en 21 (67.7%) pacientes, incluyendo los cuatro (19%) pacientes con endoscopia alta anormal. Se reportó una prevalencia de trastornos psiquiátricos asociados a DTNC de 52%, en DTNC-ERGE 10 (48%) pacientes y en DTF seis (60%) pacientes. La depresión mayor fue el trastorno más frecuente en ambos grupos. **Conclusión:** la alta frecuencia de ERGE y trastornos psiquiátricos encontrada en este grupo de pacientes con DTNC apoya el abordaje integral y multidisciplinario que amerita este padecimiento.