

Concentraciones basales de gastrina y pepsinógeno I y II en la úlcera gástrica: influencia de la infección por *Helicobacter pylori* y utilidad en el control de la erradicación

F. Bermejo^a, D. Boixeda^a, J.P. Gisbert^b, J.M. Sanz^a, V. Defarges^a, G. Álvarez Calatayud^a, L. Moreno^a y C. Martín de Argila^a

^aServicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

^bServicio de Gastroenterología. Hospital La Princesa. Madrid.

RESUMEN

OBJETIVO: Valorar la influencia de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre las concentraciones basales de gastrina y pepsinógeno I y II en pacientes con úlcera gástrica, realizando un seguimiento de un año, así como estudiar la utilidad de estas determinaciones para confirmar la erradicación de *H. pylori* tras el tratamiento.

MÉTODOS: Se estudiaron prospectivamente 56 ulcerosos gástricos con infección por *H. pylori*. Al inicio se realizó endoscopia con biopsias para estudio histológico y test de ureasa, prueba del aliento con ¹³C-urea y extracción de sangre para la determinación de gastrina y pepsinógeno I y II (mediante radioinmunoanálisis) y serología. La histología, la prueba del aliento y las determinaciones analíticas se repitieron transcurridos 1, 6 y 12 meses de la finalización del tratamiento erradicador.

RESULTADOS: La erradicación se obtuvo en el 82,1% de los casos. En aquellos pacientes en los que se erradicó *H. pylori*, el valor medio de gastrina al inicio fue de $75,5 \pm 39,1$ pg/ml, mientras que al mes de la finalización del tratamiento descendió hasta $49,2 \pm 21$ pg/ml ($p < 0,0001$) sin evidenciarse posteriores descensos. En el caso del pepsinógeno I y II los valores iniciales fueron de 104 ± 58 y $15,8 \pm 10$ ng/ml, respectivamente, mientras que al mes disminuyeron a 77 ± 42 y $7,3 \pm 4$ ng/ml, respectivamente ($p < 0,0001$) y a los 6 meses a 72 ± 41 y $6,7 \pm 3$ ng/ml, respectivamente ($p < 0,01$), sin objetivarse posteriores variaciones. El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de la erradicación mediante el descenso de los valores hormonales fue de 0,70 para la gastrina, 0,78 para el pepsinógeno I, 0,93 para el pepsinógeno II y 0,92 para el cociente pepsinógeno I/II. Transcurridos 6 y 12 meses de la finalización del tratamiento se demostraron diferencias ($p < 0,05$) entre las cifras medias de gastrina y pepsino-

nógeno I y II de los pacientes con histología normal y las de aquellos que presentaban gastritis crónica.

CONCLUSIONES: a) la erradicación de *H. pylori* se asocia con un descenso precoz en las concentraciones basales de gastrina y un descenso progresivo en las concentraciones basales de pepsinógeno I y II; b) en los pacientes con úlcera gástrica la comprobación del descenso en las concentraciones basales de pepsinógeno II es un método útil, precoz e indirecto para la confirmación de la erradicación, y c) los valores de gastrina y pepsinógeno I y II podrían ser útiles en la estimación de la mejoría de la gastritis a los 6 meses de finalizar el tratamiento.

BASAL VALUES OF GASTRIN AND PEPSINOGEN I AND II IN GASTRIC ULCER: INFLUENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND USEFULNESS IN DETECTION OF ERADICATION

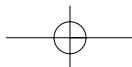
AIM: To study the influence of *Helicobacter pylori* eradication on basal gastrin and pepsinogen I and II levels in patients with gastric ulcer over a 1-year follow-up period, and to assess the usefulness of these values in confirming *H. pylori* eradication after treatment.

METHODS: Fifty-six patients with gastric ulcer and *H. pylori* infection were prospectively studied. At the beginning of the study, endoscopy with biopsies for histologic examination and urease testing was carried out, as were ¹³C-urea breath test and blood samples for determination of gastrin and pepsinogen I and II values by radioimmunoassay and serology. Histologic study, ¹³C-urea breath test and laboratory determinations were repeated at months 1, 6 and 12 after completion of eradication treatment.

RESULTS: *H. pylori* infection was eradicated in 82.1% of patients. In patients with successful *H. pylori* eradication, the initial mean gastrin value was 75.5 ± 39.1 pg/ml, while at 1 month after treatment this value decreased to 49.2 ± 21 pg/ml ($p < 0.0001$). No further reductions were noted. Initial pepsinogen I and II values were 104 ± 58 and 15.8 ± 10

Correspondencia: Dr. F. Bermejo San José.
Ríos Rosas, 17, 5.º C. 28003 Madrid.
Correo electrónico: fbermejos@medynet.com

Recibido el 23-5-2000; aceptado para su publicación el 4-9-2000.



F. BERMEJO ET AL.—CONCENTRACIONES BASALES DE GASTRINA Y PEPSINÓGENO I Y II EN LA ÚLCERA GÁSTRICA: INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y UTILIDAD EN EL CONTROL DE LA ERRADICACIÓN

ng/ml, respectively, whereas at month 1 after treatment these values were 77 ± 42 and 7.3 ± 4 ng/ml, respectively ($p < 0.0001$) and were 72 ± 41 and 6.7 ± 3 ng/ml respectively at month 6 ($p < 0.01$); no further variations were observed thereafter. The area under the ROC curve which reveals eradication through reductions in hormonal values was 0.70 for gastrin, 0.78 for pepsinogen I, 0.93 for pepsinogen II and 0.92 for the pepsinogen I/II ratio. At months 6 and 12 after treatment completion, differences in mean gastrin and pepsinogen I and II values between the patients with normal histologic findings and those with chronic gastritis were significant ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: a) *H. pylori* eradication is associated with an early fall in basal gastrin values and a progressive decrease in basal pepsinogen I and II values. b) In patients with gastric ulcer, determination of the decrease in basal pepsinogen II levels is a useful and early non-invasive method for confirming eradication. c) Determination of gastrin and pepsinogen I and II values may be useful for assessing improvement in gastritis 6 months after treatment completion.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 56-62)

tión crónica de fármacos gastroresivos, la cirugía gástrica previa y la presencia de enfermedades asociadas (hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca o respiratoria, insuficiencia renal, diabetes, enfermedades tumorales o cualquier trastorno de la coagulación). Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes.

Métodos diagnósticos

Durante la endoscopia diagnóstica inicial se obtuvieron 2 biopsias, tanto del antró como del cuerpo gástrico, que fueron procesadas para su estudio histológico con tinción de hematoxilina-eosina, con una técnica previamente descrita¹³, y al menos 6 muestras de la lesión ulcerosa para descartar malignidad. Se consideró criterio de gastritis crónica la presencia de un infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, monocitos y células plasmáticas. Se tomó también una muestra de antró y otra de cuerpo gástrico para la realización del test rápido de la ureasa (Jatrox H.p. Test, Röhm Pharma, Weiterstadt, Alemania), considerándose positivo si el cambio de color se evidenciaba en las primeras 24 horas. Se llevó a cabo una extracción de sangre para estudio serológico mediante un ELISA IgG validado previamente en nuestro medio (Helico G, Porton, Cambridge, Reino Unido)¹⁴, siguiendo las instrucciones del fabricante, títulos superiores a 15 U/ml fueron considerados positivos. En las 24 horas posteriores se realizó una prueba del aliento con urea marcada con ¹³C (comida de prueba: ácido cítrico; dosis de urea: 75 mg), considerando como criterio de positividad de esta técnica para la infección cuando la diferencia del cociente ¹³C/¹²C entre la muestra basal y la realizada a los 30 minutos, expresada en unidades delta, era superior a 5 por mil¹⁵. Se consideró infectado un paciente cuando 2 o más técnicas eran positivas.

Tratamiento

Los enfermos recibieron una terapia erradicadora que incluía omeprazol, 20 mg/12 h; claritromicina, 500 mg/12 h, y amoxicilina, 1 g/12 h durante 7 días, seguido de omeprazol, 20 mg/24 h durante 5 semanas. A partir de este momento no se administró fármaco antisecretor alguno. Un mes después de finalizar el tratamiento se llevó a cabo un test del aliento y una segunda endoscopia en la que se obtuvieron 2 biopsias de antró y 2 de cuerpo gástrico para su estudio histológico, evaluándose la erradicación de *H. pylori* (definida como la ausencia del microorganismo tanto en los métodos histológicos como en la prueba del aliento). Ambos procedimientos diagnósticos se repitieron a los 6 y 12 meses de la finalización del tratamiento.

Determinaciones hormonales

En el momento de la endoscopia inicial y en las realizadas transcurridos 1, 6 y 12 meses de la finalización de la terapia, se obtuvieron 2 muestras de sangre de cada paciente, con un intervalo de media hora. La determinación de gastrina se realizó mediante una técnica de radioinmunoanálisis (RIA), utilizando un equipo comercial (Becton-Dickinson) de doble anticuerpo. La sensibilidad de la prueba es de 4 pg/ml, considerándose como valores normales aquellos menores de 110 pg/ml. El anticuerpo utilizado tiene reacción cruzada del 100% con la gastrina 17-I y del 77% con la gastrina 17-II, 42% con la gastrina 34-I y 54% con la gastrina 5-17. La determinación de pepsinógeno I se efectuó mediante técnica de RIA utilizando un equipo comercial (Sorin-Biomedica) de doble anticuerpo, cuya sensibilidad es de 1 ng/ml, empleándose una dilución previa 1/10 con buffer fosfato a pH 7.5. Se consideraron valores normales los comprendidos en 20-90 ng/ml. La determinación de pepsinógeno II también se efectuó mediante técnica de RIA utilizando un equipo comercial (Sorin-Biomedica), con un anticuerpo específico para los pepsinógenos 6 y 7 del grupo C, cuya sensibilidad es de 0,3 ng/ml. Se consideraron valores normales los inferiores a 18 ng/ml. Los valores de cada paciente se calcularon como la media de las 2 determinaciones realizadas de gastrina y pepsinógeno I y II.

Estudio estadístico

Se calcularon los intervalos de confianza del 95%. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. En las variables cuantitativas se calculó la media aritmética y la desviación estándar. Para la comparación de medias en los mismos pacientes en diferentes momentos del seguimiento (al inicio y en los controles tras el tratamiento) se utilizó la prueba de Wilcoxon para datos apareados; mientras que para la comparación de medias de diferentes pacientes se utilizó la prueba de

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron prospectivamente 56 pacientes consecutivos diagnosticados de úlcera gástrica activa e infección por *H. pylori* en la unidad de endoscopias de nuestro hospital. Se consideró criterio de exclusión la administración previa de antibióticos, antisecretores o bismuto, la ingeri-

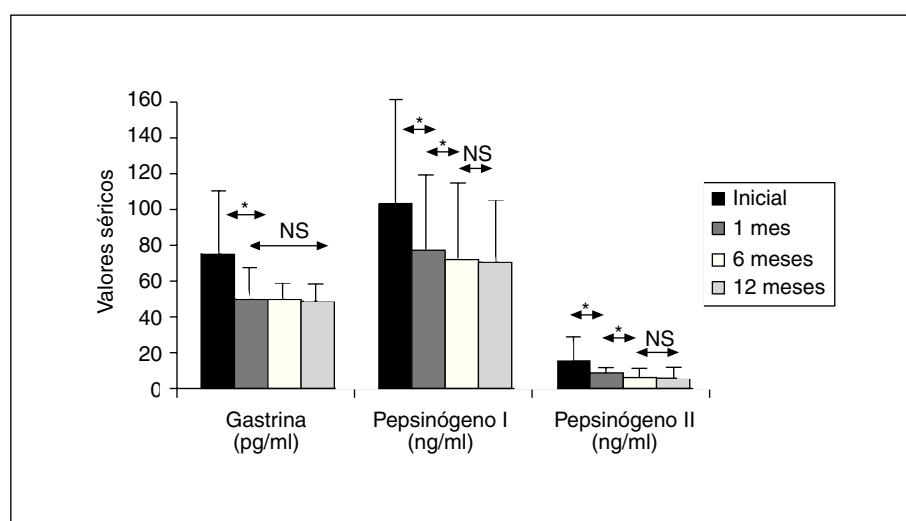
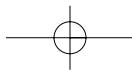


Fig. 1. Evolución de los valores basales de gastrina, pepsinógeno I y II: valores al inicio y 1, 6 y 12 meses tras la erradicación de *H. pylori*. En líneas verticales se representa la desviación estándar. *p < 0,01; NS: no significativo.

Wilcoxon para datos no apareados. El rendimiento global de las determinaciones hormonales se calculó utilizando el área bajo la curva ROC o de rendimiento diagnóstico. El punto de corte óptimo, así como las sensibilidades y especificidades de los diferentes puntos de corte que forman la curva se calcularon mediante el análisis de sensibilidad (empleando tablas de contingencia) y el cociente de probabilidades (CP).

RESULTADOS

La edad media de los enfermos fue de 54 ± 13 (desviación estándar) años, con una proporción de varones del 69%. La erradicación de *H. pylori* se obtuvo en un 82,1% (IC del 95%, 70-90%) de los enfermos. La tasa de curación de la úlcera fue del 100% tanto en los pacientes con éxito erradicador (92-100%) como en aquellos con fracaso erradicador (69-100%).

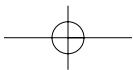
Efecto del tratamiento sobre los valores de gastrina

En aquellos pacientes en los que se erradicó *H. pylori* el valor medio de gastrina basal en el momento del diagnóstico fue de $75,5 \pm 39,1$ pg/ml, mientras que al mes de la finalización del tratamiento descendió significativamente hasta $49,2 \pm 21$ pg/ml ($p < 0,0001$). No se produjeron nuevos descensos a los 6 y 12 meses (50 ± 14 y 48 ± 11 pg/ml, respectivamente) (fig. 1). En los pacientes en los que no se logró la erradicación de *H. pylori* no se evidenciaron descensos significativos en las concentraciones de gastrina, al comparar los valores previos al tratamiento (71 ± 26 pg/ml) con los obtenidos al mes (65 ± 21 pg/ml) y a los 6 y 12 meses de finalizar aquél (66 ± 12 y 67 ± 16 pg/ml, respectivamente). El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de la erradicación de *H. pylori*, en la que figuran los distintos puntos de corte del descenso de los valores de gastrina basal (diferencia entre antes y después del tratamiento), fue de 0,70 (error estándar [EE], 0,08). Para el punto de corte 15, es decir, al considerar positiva la prueba cuando la diferencia entre los valores de gastrina antes y después del tratamiento era superior a 15, se obtuvo una sensibilidad del 54% (39-67%), una especificidad del 80% (44-97%) y un CP+ de 2,6 (tabla 1).

Al estudiar las concentraciones basales de gastrina en función de las lesiones histológicas presentes en la mucosa del antró y del cuerpo gástrico, no se evidenció correlación alguna, tanto en el momento del diagnóstico como al mes de finalizar el tratamiento. Por el contrario, transcurridos 6 meses de la finalización de la terapia sí se demostraron diferencias significativas entre los valores medios de los pacientes con histología normal (HN) ($51,5 \pm 17,1$ pg/ml) y los de aquellos que presentaban una gastritis crónica (GC) ($60,3 \pm 13$ pg/ml) en el antró ($p < 0,05$). También en el cuerpo gástrico se objetivaron diferencias (HN, $48,4 \pm 9,8$ /GC, $61,4 \pm 18,6$ pg/ml; $p < 0,01$). Así mismo, a los 12 meses se demostraron diferencias en el antró (HN, $45,5 \pm 10,1$ /GC, $61,4 \pm 14,3$ pg/ml; $p < 0,001$) y en el cuerpo (HN, $47,5 \pm 9,3$ /GC $61 \pm 23,5$ pg/ml; $p < 0,05$). En aquellos pacientes en los que se erradicó la infección se objetivó una mejoría de la gastritis, persistiendo ésta en los casos con fracaso erradicador.

Efecto del tratamiento sobre las cifras de pepsinógeno I

En aquellos pacientes en los que se erradicó *H. pylori* el valor medio de pepsinógeno I basal en el momento del diagnóstico fue de $104,2 \pm 58,6$ ng/ml, mientras que al mes de la finalización del tratamiento descendió significativamente hasta $77,2 \pm 42,6$ ng/ml ($p < 0,0001$). A los 6 meses continuó el descenso hasta $72,2 \pm 41,5$ ng/ml ($p < 0,01$), sin que se produjeran nuevas modificaciones a los 12 meses (71 ± 38 ng/ml) (fig. 1). En los pacientes con fracaso erradicador no se evidenciaron descensos significativos en las concentraciones de pepsinógeno I al comparar los valores previos al tratamiento (113 ± 58 ng/ml) con los obtenidos al mes (117 ± 51 ng/ml) y a los 6 y 12 meses de finalizar el tratamiento (106 ± 42 y 107 ± 36 ng/ml, respectivamente). El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de la erradicación de *H. pylori* mediante el descenso de los valores de pepsinógeno I basal fue de 0,78 (EE, 0,08). Para el punto de corte 14 se obtuvo una



F. BERMEJO ET AL.—CONCENTRACIONES BASALES DE GASTRINA Y PEPSINÓGENO I Y II EN LA ÚLCERA GÁSTRICA: INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y UTILIDAD EN EL CONTROL DE LA ERRADICACIÓN

TABLA I. Sensibilidad, especificidad y cociente de probabilidades para diferentes puntos de corte del descenso de los valores de gastrina y pepsinógeno I y II para determinar la curación de la infección por *H. pylori* tras el tratamiento erradicador

Gastrina				Pepsinógeno I				Pepsinógeno II			
PC	S	E	CP+	PC	S	E	CP+	PC	S	E	CP+
0	87%	40%	1,4	0	87%	60%	2,2	0	100%	60%	2,5
5	76%	50%	1,5	3	80%	60%	2	1	95%	70%	3,1
10	60%	70%	2	7	71%	70%	2,4	1,7	91%	90%	9,1
15	54%	80%	2,6	10	65%	70%	2,1	2	87%	90%	8,7
20	43%	80%	2,1	14	58%	90%	5,9	3	82%	90%	8,2

PC: punto de corte (diferencia entre los valores previos y posteriores al tratamiento); S: sensibilidad; E: especificidad; CP+: cociente de probabilidades positivo.

sensibilidad del 58% (43-71%), una especificidad del 90% (55-99%) y un CP+ de 5,9 (tabla 1). Por otro lado, cuando estudiamos las concentraciones basales de pepsinógeno I en función de las lesiones histológicas presentes en la mucosa del antró y del cuerpo gástrico no se evidenció correlación alguna, tanto en el momento del diagnóstico como al mes de finalizar el tratamiento. Por el contrario, transcurridos 6 meses sí se demostraron diferencias en el antró (HN, 66 ± 22 /GC, $91,4 \pm 53,9$ ng/ml; $p < 0,05$) y en el cuerpo (HN, $76,6 \pm 44,5$ /GC; $91,2 \pm 40,3$ ng/ml; $p < 0,05$). Así mismo, a los 12 meses también se demostraron diferencias en el antró (HN, $65,9 \pm 29$ /GC, $91,6 \pm 52,4$ ng/ml; $p < 0,05$) y en el cuerpo (HN, $71,3 \pm 39,7$ /GC, $88,3 \pm 26,8$ ng/ml; $p < 0,05$).

Efecto del tratamiento sobre los valores de pepsinógeno II

En aquellos pacientes en los que se erradicó *H. pylori*, el valor medio de pepsinógeno II basal en el momento del diagnóstico fue de $15,8 \pm 10,1$ ng/ml, mientras que transcurrido un mes de la finalización del tratamiento descendió hasta $7,3 \pm 4,1$ ng/ml ($p < 0,0001$). A los 6 meses continuó el descenso hasta $6,7 \pm 3$ ng/ml ($p < 0,01$), sin que se produjeran nuevas modificaciones a los 12 meses ($6,7 \pm 3$ ng/ml) (fig. 1). En los pacientes en los que no se logró la erradicación de *H. pylori* no se evidenciaron descensos significativos en las concentraciones de pepsinógeno II al comparar los valores previos al tratamiento ($14,6 \pm 7$ ng/ml) con los obtenidos al mes ($14,8 \pm 4$ ng/ml) y a los 6 y 12 meses de finalizar el tratamiento ($13,7 \pm 4$ y 13 ± 5 ng/ml, respectivamente). El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de la erradicación de *H. pylori* mediante el descenso de los valores de pepsinógeno II basal fue de 0,93 (EE, 0,05) (fig. 2). Para el punto de corte 1,7 se obtuvo una sensibilidad del 91% (78-96%), una especificidad del 90% (55-99%) y un CP+ de 9,1 (tabla 1).

Por otra parte, al estudiar los valores de pepsinógeno II en función de las lesiones histológicas presentes en la mucosa del antró y del cuerpo gástrico, encontramos que no existía correlación alguna, tanto en el momento del diagnóstico como al mes de finalizar el tratamiento. Sin em-

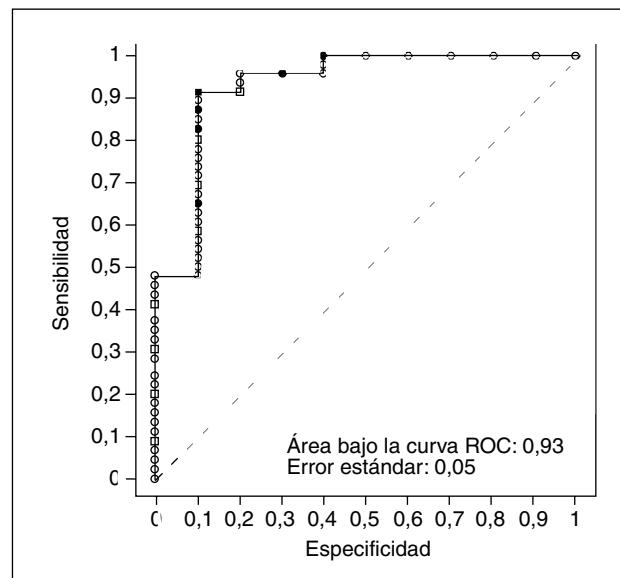


Fig. 2. Curva ROC (curva de rendimiento diagnóstico) para valores basales de pepsinógeno II.

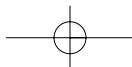
bargo, transcurridos 6 meses de la terminación de la terapia, sí se demostraron diferencias en el antró (HN, $6,3 \pm 1,8$ /GC; $9,3 \pm 5,1$ ng/ml; $p < 0,05$) y en el cuerpo (HN, $6,9 \pm 3,2$ /GC, $9,7 \pm 5$ ng/ml; $p < 0,05$). Así mismo, a los 12 meses también se demostraron diferencias en el antró (HN, $6,2 \pm 2,3$ /GC; $10,7 \pm 5,5$ ng/ml; $p < 0,0001$) y en el cuerpo (HN, $6,8 \pm 3,4$ /GC; $10,5 \pm 5$ ng/ml; $p < 0,01$).

Efecto del tratamiento sobre el cociente pepsinógeno I/II

En los pacientes con éxito erradicador, el valor medio del cociente pepsinógeno I/II en el momento del diagnóstico fue de 7 ± 2 , mientras que al mes de la finalización del tratamiento fue de $10,8 \pm 3$, con diferencias significativas entre ambos ($p < 0,0001$). En los pacientes con fracaso erradicador, el valor medio del cociente pepsinógeno I/II en el momento del diagnóstico fue de $7,8 \pm 2$, mientras que al mes de la finalización del tratamiento fue de $7,9 \pm 2$. El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de la erradicación de *H. pylori* mediante el ascenso del cociente pepsinógeno I/II fue de 0,92 (EE, 0,05).

DISCUSIÓN

La infección por *H. pylori* constituye la principal causa de úlcera péptica junto con el uso de antiinflamatorios no esteroides; no obstante, no todos los individuos infectados sufren esta enfermedad, en cuyo origen influyen tanto factores ambientales como la susceptibilidad del huésped y la virulencia del germe. Por tanto, la úlcera péptica representa una entidad multifactorial que clásicamente se consideraba debida a un desequilibrio entre factores agresivos y defensivos¹⁵; dentro de los primeros, el ácido de-



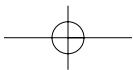
semeña un papel importante, por lo que la secreción ácida ha sido objeto de estudio en estos pacientes. En general, los enfermos ulcerosos gástricos segregan cantidades de ácido significativamente menores que los individuos normales o los pacientes con úlcera duodenal¹⁶. La causa de esta menor secreción se atribuía a una posible anomalía funcional de las células parietales¹⁷ o a una menor cantidad de las mismas¹⁸; estudios recientes sugieren que la erradicación de *H. pylori* normaliza la secreción ácida reducida que muestran los enfermos con úlcera gástrica¹⁹. Por otra parte, desde hace años se conoce que la gastritis es una enfermedad progresiva²⁰ que se inicia en el antró y se extiende hacia el cuerpo gástrico, asociándose con una transformación del epitelio corporal de tipo fúnctico (secretor de ácido) en un epitelio glandular pilórico (no secretor). Estos cambios probablemente son los responsables de la reducción de la secreción ácida que se produce con el paso de los años²¹.

La correlación que observamos entre las concentraciones basales de gastrina y pepsinógeno I y II y las lesiones histológicas de la mucosa gástrica indica que existe una relación entre estas determinaciones hormonales y una técnica directa, la histología, basada en las biopsias gástricas obtenidas mediante la endoscopia oral. Además, el hecho de que esta correlación no se observe inmediatamente después de la desaparición de la bacteria, y sí al cabo de varios meses, podría indicar una mayor relación de la gastrina y el pepsinógeno con la gastritis histológica (cuya mejoría es progresiva durante los meses siguientes a la erradicación)²² que con el propio microorganismo (cuya desaparición ya se demuestra al mes de finalizar la terapia). En todo caso, esta relación podría informarnos de la mejoría de las lesiones histológicas tras el tratamiento mediante una determinación analítica en sangre. La infección por *H. pylori* se asocia con una elevación de los valores de gastrina y pepsinógeno³⁻⁸, que descienden tras la erradicación del microorganismo^{4,7,9-12}. No obstante, los estudios realizados en ulcerosos gástricos son muy escasos^{7,23,24}, con períodos de seguimiento cortos (no más de 12 semanas) y número de pacientes reducido. En nuestro estudio, los pacientes tratados con éxito presentan un descenso de la gastrina al mes de la finalización de la terapia. En el seguimiento posterior durante un año, por un lado, no se constataron nuevos descensos en los valores de esta determinación hormonal y, por otro, se mantiene el descenso precoz de los valores hormonales al menos durante los 12 meses siguientes. Por tanto, la erradicación de la infección por *H. pylori* se asocia a un descenso en los valores basales de gastrina, que se produce en el período inmediatamente posterior a la obtención de la erradicación y se mantiene con el paso del tiempo. Se ha descrito que la inflamación de la mucosa inducida por *H. pylori* es responsable tanto de un incremento en los valores de gastrina, respecto a los que muestran los pacientes no infectados, como de la liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria (interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa)²⁵, sustancias que estimularían la función de las células G. En un estudio realizado previamente observamos que la gastritis histológica presenta una mejoría

progresiva tras la eliminación del germen, mientras que el componente agudo polimorfonuclear (la gastritis crónica activa) mejora precozmente al mes de la finalización del tratamiento²². Por tanto, el descenso de la gastrina podría depender fundamentalmente de la mejoría en la gastritis crónica activa, aunque este hecho no ha sido observado por otros autores²⁶.

Por otra parte, la erradicación del germen se asocia a un descenso progresivo en los valores basales de pepsinógeno I y II, que comienza al mes de la finalización de la terapia erradicadora; a diferencia de lo que sucede con la gastrina, este descenso continúa en los meses siguientes hasta el sexto mes, a partir del cual ya no se observan variaciones significativas en los valores de estas hormonas. Se ha descrito que la inflamación de la mucosa inducida por *H. pylori* podría provocar la liberación del pepsinógeno I desde las células principales¹¹, y del pepsinógeno II desde las glándulas pilóricas del antró²⁷, puesto que la gastritis asociada a la úlcera gástrica es generalmente una pangastritis. Al mejorar las lesiones histológicas tras la erradicación de la bacteria, se observaría una disminución en la liberación de estas hormonas. El hecho de que tanto la mejoría de la gastritis histológica como el descenso de las cifras de pepsinógeno sean progresivos en los meses siguientes a la finalización del tratamiento constituye un dato a favor de esta hipótesis. Sin embargo, los datos existentes al respecto son contradictorios²⁸⁻³¹. Por otra parte, la elevación de la gastrina podría inducir un efecto hipertrófico sobre las células principales⁹ que contribuiría a la elevación del pepsinógeno I, debiendo transcurrir un tiempo mínimo desde la reducción de las cifras de gastrina hasta que desaparezca dicho efecto. Este mecanismo podría explicar el descenso progresivo en los valores de pepsinógeno I que observamos en nuestros pacientes.

Para conocer si la determinación de los valores de gastrina y pepsinógeno puede ser útil en la monitorización del éxito del tratamiento erradicador, investigamos los puntos de corte del descenso en las concentraciones basales de estas hormonas (es decir, la diferencia entre los valores previos y posteriores al tratamiento). De los resultados obtenidos (tabla I) se deduce que el descenso en los valores de gastrina no tiene una buena relación entre sensibilidad y especificidad a la hora de confirmar la erradicación de la bacteria tras el tratamiento. Las amplias variaciones de los valores basales de gastrina que pueden producirse en un mismo paciente en muestras tomadas en diferentes tiempos³² podrían explicar, al menos en parte, los decepcionantes resultados obtenidos. Respecto al pepsinógeno I, el descenso de sus valores tras la eliminación de la infección tiene una relación discreta entre sensibilidad y especificidad a la hora de valorar la erradicación y, en todo caso, es inferior a la de otras técnicas. Se han descrito resultados semejantes en pacientes ulcerosos duodenales³³⁻³⁵. Sin embargo, el descenso del pepsinógeno II tiene una excelente relación entre sensibilidad y especificidad para confirmar la erradicación, con porcentajes en torno al 90%, datos que concuerdan con los obtenidos en nuestro medio en ulcerosos duodenales^{12,36}, aunque difieren de los descritos por otros autores³⁷. La utilización del cociente pepsinóge-



F. BERMEJO ET AL.—CONCENTRACIONES BASALES DE GASTRINA Y PEPSINÓGENO I Y II EN LA ÚLCERA GÁSTRICA: INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y UTILIDAD EN EL CONTROL DE LA ERRADICACIÓN

no I/II no mejora los resultados obtenidos con el pepsinógeno II.

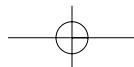
La determinación de pepsinógeno II podría utilizarse como método indirecto en el control de la erradicación de *H. pylori* en la úlcera gástrica, al tratarse de una técnica sencilla (únicamente precisa la obtención de una muestra sanguínea), que obtiene sensibilidades y especificidades comparables a las del resto de técnicas diagnósticas. Así mismo, permite obtener resultados en un corto período (al mes de finalizar el tratamiento), superando a otros métodos basados en muestras sanguíneas, como la serología que precisa esperar al menos 6 meses para objetivar el descenso en los títulos de anticuerpos^{38,39}. Además, esta determinación hormonal es un método indirecto y, por tanto, no requiere la práctica de una endoscopia como ocurre con las técnicas histológicas. No obstante, tiene la limitación de precisar la obtención de 2 muestras de sangre (antes y después del tratamiento) y de requerir una técnica de RIA, lo que puede limitar su aplicación práctica en algunos medios.

En resumen, las conclusiones de este estudio son las siguientes:

1. La erradicación de *H. pylori* se asocia con un descenso en los valores basales de gastrina, que se produce en el período inmediatamente posterior a la obtención de la erradicación y se mantiene con el paso del tiempo, y con un descenso progresivo en los valores basales de pepsinógeno I y II, que ya se manifiesta al mes de la finalización de la terapia y continúa en los meses siguientes hasta el sexto mes.
2. En los pacientes con úlcera gástrica la comprobación del descenso en las concentraciones basales de pepsinógeno II es un método útil y precoz para la confirmación de la erradicación de *H. pylori*.
3. Las cifras de gastrina y pepsinógeno I y II podrían ser útiles en la estimación de la mejoría de la gastritis histológica a los 6 meses del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. N Engl J Med 1991; 324: 1043-1048.
2. Sontag SJ. Guilty as charged: bugs and drugs in gastric ulcer. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1255-1261.
3. Levi S, Beardshall K, Desa LA, Calam J. *Campylobacter pylori*, gastrin, acid secretion and duodenal ulcers. Lancet 1989; ii: 613-614.
4. Graham DY, Opekun A, Lew GM, Evans DJ, Klein PD, Evans DG. Ablation of exaggerated meal-stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients after clearance of *Helicobacter (Campylobacter) pylori* infection. Am J Gastroenterol 1990; 85: 394-398.
5. Oderda G, Vaira D, Dell'Olio D, Holton J, Forni M, Altare F et al. Serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1990; 43: 762-765.
6. Chittajallu RS, Dorrian CA, Neithercut WD, Dahill S, McColl KE. Is *Helicobacter pylori* associated hypergastrinaemia due to the bacterium's urease activity or the antral gastritis? Gut 1991; 32: 1286-1290.
7. Wagner S, Haruma K, Gladziwa U, Soudah B, Gebel M, Bleck J et al. *Helicobacter pylori* infection and serum pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin in gastritis and peptic ulcer: significance of inflammation and effect of bacterial eradication. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1211-1218.
8. Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, Cantón R, Álvarez Baleriola I, Defarges V et al. Infección por *Helicobacter pylori* y concentraciones basales de gastrina sérica en pacientes con úlcera duodenal y en individuos con endoscopia normal. Med Clin (Barc) 1996; 106: 325-328.
9. Chittajallu RS, Dorrian CA, Ardill JE, McColl KE. Effect of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen I and plasma gastrin in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 20-24.
10. Chen TS, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen I, gastrin, and insulin in duodenal ulcer patients: a 12-month follow-up study. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1511-1514.
11. Pérez-Páramo M, Albillas A, Calleja JL, Salas C, Marín MC, Marcos ML et al. Changes in gastrin and serum pepsinogens in monitoring of *Helicobacter pylori* response to therapy. Dig Dis Sci 1997; 42: 1734-1740.
12. Gisbert JP, Boixeda D, Al-Mostafa A, Vila T, De Rafael L, Álvarez Baleriola I et al. Basal and stimulated gastrin and pepsinogen levels after eradication of *Helicobacter pylori*: a 1-year follow-up study. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 189-200.
13. Gisbert JP, Boixeda D, Redondo C, Álvarez Baleriola I, Jiménez I, Pérez García I et al. Prueba del aliento para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*: concordancia con los métodos histológicos y correlación con las lesiones anatopatológicas de la mucosa gástrica. Rev Esp Enferm Dig 1996; 88: 259-264.
14. Martín de Argila C, Boixeda D, Cantón R, Mir N, De Rafael L, Gisbert JP et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 1165-1168.
15. Rotter JI, Rimoin DL. Peptic ulcer disease—a heterogeneous group of disorders? Gastroenterology 1977; 73: 604-607.
16. Miller LJ, Malagelada JR, Longstreth GF, Go VLW. Dysfunction of the stomach with gastric ulceration. Dig Dis Sci 1980; 25: 857-864.
17. Wormsley KG. Response to pentagastrin in man. II. Secretion of acid. Acta Hepato-Gastroenterol 1973; 20: 150-158.
18. Grossman MI. Mechanism of hyposecretion in gastric ulcer. Gastroenterology 1972; 63: 1091-1092.
19. Iijima K, Ohara S, Sekine H, Koike T, Kato K, Asaki S et al. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication. Gut 2000; 46: 20-26.
20. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. Endoscopy 1969; 3: 87-89.
21. Green LK, Graham DY. Gastritis in the elderly. Gastroenterol Clin North Am 1990; 19: 255-271.
22. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Sanz JM, Defarges V, Álvarez Calatayud G et al. Lesiones histológicas de la mucosa gástrica en pacientes con úlcera gástrica. Estudio inicial y evolución a lo largo de un año tras la erradicación de *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol 2000; 23: 269-274.
23. Maconi G, Lazzaroni M, Sangaletti O, Bargiggia S, Vago O, Bianchi Porro G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology, serum gastrin and pepsinogen I levels, and gastric emptying in patients with gastric ulcer. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1844-1848.
24. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, Araki A, Honda K, Shimo K et al. Changes in serum pepsinogen, gastrin, and immunoglobulin G antibody titles in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer after eradication of infection. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 317-322.
25. Moss S, Calam J. *Helicobacter pylori* and peptic ulcers: the present position. Gut 1992; 33: 289-292.
26. Graham DY, Go MF, Lew GM, Genta RM, Rehfeld JF. *Helicobacter pylori* infection and exaggerated gastrin release. Effect of inflammation and progastrin processing. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 690-692.
27. Samloff IM, Liebman WM. Cellular localization of group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. Gastroenterology 1973; 65: 36-42.
28. Hunter FM, Correa P, Fonham E, Ruiz B, Sobhan M, Samloff M. Serum pepsinogens as markers of response to therapy for *H. pylori* gastritis. Dig Dis Sci 1993; 38: 2081-2084.
29. Oderda G, Vaira D, Holton J, Ainley C, Altare F, Ansaldi N.



GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA, VOL. 24, NÚM. 2, 2001

- Amoxicillin plus tinidazole for *Campylobacter pylori* gastritis in children; assessment by serum IgG antibody, pepsinogen I and gastrin levels. *Lancet* 1989; i: 690-692.
30. Fraser AG, Prewett EJ, Pounder RE, Samloff IM. Twenty-four hours hyperpepsinogenaemia in *Helicobacter pylori*-positive subjects is abolished by eradication of infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 389-391.
 31. De Bona M, Bellumat A, Doglioni C, De Boni M. Gastrin, pepsinogen A and pepsinogen C serum levels after *Helicobacter pylori* eradication: a 12-month follow-up study (abstract). *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1369.
 32. Núñez Peña JR, Martínez Ramos C, Lapeña L, Polo A, Sanz LR, De Gopegui MR et al. Valoración de la gastrinemia basal y estimulada en la úlcera duodenal. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82: 305-310.
 33. Oderda G, Vaira D, Holton J, Ainley C, Altare F, Boero M et al. *Helicobacter pylori* in children with peptic ulcer and their families. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 572-576.
 34. Boixeda D, Gisbert JP, Vila T, Cantón R, Redondo C, Martín de Argila C et al. Descenso de los niveles basales de pepsinógeno I sérico tras la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 214-219.
 35. Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, De Rafael L, Redondo C, Can-
tón R et al. Verification of decreased basal and stimulated serum pepsinogen-I levels is a useful non-invasive method for determining the success of eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 103-110.
 36. Gisbert JP, Boixeda D, Vila T, De Rafael L, Álvarez Baleriola I, Martín de Argila C. ¿Es útil la determinación de las concentraciones basales de pepsinógeno II sérico para comprobar la erradicación de *Helicobacter pylori* con el tratamiento? *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 561-565.
 37. Al-Assi MT, Miki K, Walsh JH, Graham DP, Asaka M, Graham DY. Non-invasive evaluation of *Helicobacter pylori* therapy: role of fasting or postprandial gastrin, pepsinogen I, pepsinogen II, or serum IgG antibodies. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2367-2372.
 38. Cullen DJE, Cullen KJ, Collins BJ, Christiansen KJ, Epis J. Serological assessment of *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 1992; 340: 1161-1162.
 39. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Sanz JM, Cantón R, Deforges V et al. Concordance between non-invasive tests in detecting *Helicobacter pylori* and potential use of serology for monitoring eradication in gastric ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 137-141.

