



ARTÍCULO ORIGINAL

Diagnóstico no invasivo de gastritis atrófica en pacientes adultos dispépticos

V Rojas-López¹, E Garza-González², HA Fuentes-de la Fuente¹, P Galván-Castro³, JP Flores-Gutiérrez⁴, JA González-González¹, SI Mendoza-Ibarra², GI Pérez-Pérez⁵, G Vázquez-Elizondo¹, FJ Bosques-Padilla¹

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León.

²Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León.

³Hospital Christus Muguerza, Saltillo, Coahuila.

⁴Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León.

⁵Departments of Medicine and Microbiology. New York University School of Medicine.

Recibido: Enero 2011. Aceptado: Enero 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico, gastritis crónica atrófica, pepsinógeno, gastrina, México.

Resumen

Introducción: Los pacientes con cáncer gástrico (CG) tienen una pobre sobrevida en estadios avanzados. La atrofia gástrica es la lesión primaria para su desarrollo y el estándar de oro para diagnosticarla es el estudio anatomopatológico. La atrofia gástrica se puede detectar utilizando los niveles séricos de gastrina-17 (G-17), pepsinógeno I (PGI), pepsinógeno II (PGII) y anticuerpos anti-*Helicobacter pylori*.

Objetivo: Determinar la utilidad de los niveles de G-17, PGI, PGII, y anticuerpos IgG anti-*H. pylori* en el diagnóstico de gastritis crónica atrófica (GCA) en una población del Noreste de México.

Métodos: Se estudiaron 50 pacientes (media de edad 69 años, 36 mujeres y 14 hombres) con síndrome dispéptico evaluados mediante la escala de Glasgow, a los que se les realizó endoscopia y cromoendoscopia para determinar las áreas de cambios mucosos y guiar la toma de biopsias gástricas, éstas se clasificaron mediante el sistema actualizado de Sydney. Se midió los niveles séricos de G-17, PGI, PGII. Los puntos de corte empleados fueron PGI <25 mg/L, relación de PGI/PGII <2.5 y G-17 <10 pmol/L. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada prueba, así como el cociente de probabilidad positivo y negativo (*likelihood ratio*).

Correspondencia: Dr. Francisco J. Bosques Padilla. Av. Madero y Gonzalitos s/n Colonia Mitras Centro. Monterrey Nuevo León, México. CP. 64460. Teléfono y Fax: +52 (81) 8333 3664. Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com

Resultados: En ocho pacientes (16%) se observó atrofia en el examen histológico. De acuerdo al resultado de las pruebas serológicas (PGI < 25 µg/L, PGI/ PGII <2.5, G-17 <10 pmol/L) se encontró GCA en el antro en 10 pacientes (20%), en el cuerpo en cinco (10%), antro y cuerpo en uno (2%). No hubo diferencia en los niveles de PGI, PGII y niveles de G-17 ni en la relación PGI/PGII entre los pacientes con GCA y sin atrofia. Los marcadores séricos mostraron una sensibilidad de 50%, una especificidad de 71%, un valor predictivo positivo 25%, valor predictivo negativo 88% y exactitud 68%. El cociente de probabilidad positivo y negativo fue significativo para el diagnóstico de metaplasia sólo mediante el examen endoscópico con cromoendoscopia (seis y 0.31 respectivamente). Además, la cromoendoscopia mostró buena concordancia con la histología para la detección de metaplasia intestinal (κ 0.55, $p = 0.0001$).

Conclusiones: El diagnóstico serológico es de poca utilidad para el diagnóstico de GCA en la población estudiada. No obstante, puede ser utilizada como prueba de escrutinio en la población que será sometida a endoscopia, gracias a su elevado valor predictivo negativo.

KEYWORDS

Gastric cancer, chronic atrophic gastritis, pepsinogen, gastrin, Mexico.

Non-invasive diagnosis of atrophic gastritis in dyspeptic adult patients

Abstract

Introduction: Patients with gastric cancer (GC) have a poor survival in advanced stages. Gastric atrophy is considered the first step towards development of GC. The gold standard for diagnosis of GC is the histopathological study. Gastric atrophy can be detected by analyzing serum levels of gastrin-17, Pepsinogen I, Pepsinogen II and IgG anti-*H. pylori*.

Objective: To determine the usefulness of PGI, PGII, G-17 and IgG anti-*H. pylori* in the diagnosis of CAG in our population.

Results: Eight patients were found with atrophy on histological examination, serum markers diagnoses with PGI < 25µg/L, PGI/ PGII <2.5, G-17 <10 pmol/L were: atrophic antrum gastritis 10 patients (20%), corpus five (10%), antrum and corpus one (2%). There were no differences in PGI, PGII and G-17 levels and the PGI/PGII ratio between patients with and without AG in histological examination. The diagnostic utility of serum markers were: sensitivity 50%, specificity 71%, positive predictive value 25%, 44 negative predictive value 88% and accuracy of 68%. The positive and negative likelihood ratios for chromendoscopy and the presence or absence of atrophy were six and 0.31, respectively. Nevertheless, the evaluation with chromoendoscopy showed good correlation with histology (κ 0.55, $p = 0.0001$).

Conclusions: Serological diagnosis of CAG in the studied population was of limited utility. However, it can be used as screening in patients who undergo endoscopy, due to its high negative predictive value.

Introducción

El cáncer gástrico es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo.¹ En el 2007, murieron 11 388 personas en Estados Unidos a causa de ésta patología.² En México, la frecuencia de cáncer gástrico disminuyó en los últimos 25 años de 59% a 38% en el Hospital General de México y ascendió de 32% a 34% en el Instituto Nacional de la Nutrición.³ La sobrevida a cinco años de los pacientes en los que se diagnostica el cáncer gástrico después de que ha invadido la muscular propia es de alrededor de 20%. En cambio, si el diagnóstico es en etapas tempranas (involucro de la mucosa y la submucosa), la tasa de sobrevida aumenta a 90%.⁴

En el modelo de progresión del cáncer gástrico distal, la mucosa gástrica se ve afectada por un proceso inflamatorio crónico, relacionado con infección por *Helicobacter pylori*,⁵ posteriormente presenta cambios que se manifiestan como atrofia de las glándulas en la región del cuerpo y antro. Eventualmente, la lesión progresa a metaplasia intestinal, displasia y por último, carcinoma.⁶ La gastritis crónica atrófica (GCA) está relacionada con el tipo más común de cáncer gástrico, que es el adenocarcinoma de tipo intestinal y el riesgo de cáncer se encuentra relacionado con la gravedad y la extensión de la atrofia.^{7,8}

El estándar de oro para el diagnóstico de la GCA, es el estudio anatomopatológico de biopsias obtenidas por

endoscopia. Las limitaciones de éste método son la variabilidad interobservador y la calidad variable de las muestras, además de la necesidad de realizar la endoscopia.⁹

Con el fin de realizar una adecuada evaluación de la GCA, así como de la infección por *H. pylori*, el sistema de Sydney sugiere que se obtengan cinco biopsias: dos del antro, una de la incisura *angularis* y dos del cuerpo del estómago.¹⁰ Otro método diagnóstico utilizado es la cromoescopia, la cual se realiza solamente en algunos centros y requiere más tiempo su realización que una endoscopia convencional.¹¹

En los países de alta prevalencia de cáncer gástrico, como Japón, se realiza escrutinio a los individuos mayores de 40 años mediante endoscopia¹² y la recomendación actual en este país es realizar el examen mediante fluorografía.¹³

Desde hace 20 años se ha estudiado la posibilidad de hacer el diagnóstico de GCA por medio de la medición de los niveles séricos de pepsinógeno I (PGI), Pepsinógeno II (PGII), 17- Gastrina (G-17) y anticuerpos anti- *H. pylori*.^{6,14} El nivel de PGI o la relación sérica de PGI/PGII refleja con alta confiabilidad el número de células y el número de glándulas oxínticas en el cuerpo del estómago, es decir, refleja el grado de atrofia a este nivel. Por otro lado, la secreción de G-17 puede ser estudiada mediante estimulación proteica. La falta de incremento del nivel sérico basal de G-17 posterior a la ingesta de proteínas demuestra pérdida de células G, lo cual es también un indicador de atrofia en la mucosa antral.¹⁵⁻¹⁸

Se ha propuesto que un panel serológico que incluya los niveles séricos de G-17, PGI y PGII en asociación con anticuerpos anti-*H. pylori* podría permitir el diagnóstico de atrofia gástrica y así poder identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar cáncer gástrico. No obstante, dado que se ha encontrado un valor predictivo positivo bajo, existen dudas en cuanto a su utilidad en países con baja prevalencia de cáncer gástrico.¹⁹

Objetivo

Determinar si los niveles séricos de pepsinógeno I, pepsinógeno II, gastrina 17 y anticuerpos IgG contra *H. pylori* son de utilidad para el diagnóstico de gastritis crónica atrófica en una población del Noreste de México.

Métodos

Población de estudio: Se estudiaron de manera prospectiva 50 pacientes con una edad de entre 50 y 100 años (media de edad: 69 años, 36 mujeres y 14 hombres), los cuales tenían una indicación de endoscopia superior por síntomas dispépticos con un valor dentro de la escala de Glasgow mayor a seis, que aceptaron participar en el estudio con consentimiento informado. El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra

institución. Se excluyó a los pacientes con examen endoscópico incompleto, indicación de endoscopia por otras causas diferentes a estudio diagnóstico, endoscopia en caso de emergencia o sangrado, así como en el caso de pacientes en donde el resultado requiriera tratamiento inmediato.

Diseño del estudio: Se validaron los síntomas dispépticos mediante la aplicación de la escala de Glasgow,²⁰ posteriormente se realizó una endoscopia superior y cromoescopia con azul de metileno para evaluar la presencia de metaplasia intestinal. Se obtuvieron al menos 12 biopsias gástricas, correspondientes al antro, incisura *angularis*, cuerpo y cardias. Las biopsias fueron evaluadas de acuerdo al sistema actualizado de Sidney por un anatomopatólogo cegado a los resultados de las pruebas serológicas y la endoscopia.¹⁰ Se estudió mediante cromoescopia la presencia de datos que sugirieran metaplasia intestinal y se tomaron biopsias dirigidas. Todas las muestras se fijaron en formalina a 10% y se incluyeron en parafina, los cortes histológicos fueron teñidos con eosina-hematoxilina.

Prueba de estimulación para gastrina-17 y determinación de PGI, PGII, y anticuerpos anti-*H. pylori*: Después de haber obtenido una muestra basal de sangre, se realizó la prueba de estimulación para gastrina-17. Dicha prueba consistió en dar a beber al paciente una solución proteica (Casec) equivalente a 10 g de proteína en 100 ml de agua, 20 minutos después se tomó una nueva muestra de sangre. La diferencia entre la muestra basal y post-estimulación se consideró como el valor de respuesta de la Gastrina-17.

Para la determinación de PGI, PGII, Gastrina-17 y anticuerpos anti-*H. pylori*, se empleó el kit comercial de ELISA (BIOHIT) de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Un resultado positivo de la prueba serológica se definió por un nivel de pepsinógeno menor de 25 mg/L, una relación de PGI/PGII menor de 2.5 y una gastrina-17 menor de 10 pmol/L.

Finalmente, se compararon de manera cegada los resultados obtenidos de las biopsias, los cuales fueron considerados como *estándar de oro*, con los de las pruebas serológicas.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva expresando los valores promedio y su desviación estándar para variables dimensionales y la frecuencia relativa para variables categóricas, haciendo las comparaciones entre los valores de PGI, PGII y relación de PGI/PGII entre el grupo con y sin atrofia usando la prueba de U de Mann Withney, ($p < 0.05$).

Se determinó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de cada una de las pruebas serológicas así como el cociente de probabilidad positivo y negativo (*likelihood ratio*) vs. el diagnóstico histológico, así como su intervalo de confianza de 95%. Se evaluó además el grado de concordancia de la cromoescopia con la histopatología para la predicción de metaplasia intestinal mediante un índice de kappa.

Tabla 1. Valores absolutos en los dos grupos de pacientes de acuerdo a la presencia o no de atrofia y metaplasia

Prueba	Con Metaplasia/ Atrofia n = 24	Sin Metaplasia/ Atrofia n = 26	p
Pepsinógeno I	149.5 ± 113.2	146.2 ± 81.7	NS
Pepsinógeno II	23.4 ± 15.6	29 ± 16.8	NS
Gastrina basal	44.1 ± 81.8	51.3 ± 61.6	NS
Gastrina Post	43.5 ± 105.6	48.6 ± 71.6	NS
Relación PEP I / PEP II	9.2 ± 8.3	7.9 ± 8.1	NS

PEP I: Pepsinógeno I, PEP II: Pepsinógeno II.

Resultados

Correlación de los hallazgos histopatológicos y la serología: En 42 pacientes (84%) no se detectó atrofia en el análisis histológico y en ocho (16%) pacientes sí. De acuerdo a la distribución topográfica, en 10 pacientes (20%) se observó gastritis atrófica en antro, en cinco (10%) en cuerpo y en uno (2%) tanto en antro como en cuerpo. En 6% de los pacientes se reportó una biopsia normal.

Los valores de concentración sérica de PGI, PGII, relación de PGI/PGII y niveles de G-17 de cada uno de los grupos con y sin atrofia se muestran en la **Tabla 1**.

Tomando en cuenta los resultados anteriores, se calculó la utilidad del análisis serológico para el diagnóstico de gastritis atrófica. Estos resultados se muestran en la **Tabla 2**. De manera análoga, la utilidad de la biopsia dirigida por la cromosocopia en el diagnóstico de metaplasia intestinal se muestra en la **Tabla 3**. El grado de concordancia de la cromosocopia con la histopatología para la presencia de metaplasia es significativo con un índice de kappa de 0.55 y una $p < 0.0001$.

Discusión

El cáncer gástrico constituye una de las neoplasias con mayor letalidad, ya que la sobrevivencia a cinco años en pacientes con enfermedad avanzada es de 20%.¹ Hasta ahora, la detección temprana constituye la única medida que permite un pronóstico favorable; sin embargo, los

métodos actuales de detección temprana son invasivos, costosos, no están ampliamente disponibles y dependen de la experiencia de cada centro.

La determinación sérica de G-17, PGI, PGII, y evaluación de anticuerpos anti *H. pylori* ha sido llamada también biopsia serológica. Diversos estudios realizados en población sajona han mostrado una sensibilidad que oscila entre 50% y 65%, con un VPN de entre 88% y 98% y exactitud de 68% a 75% para el diagnóstico de gastritis crónica atrófica.^{6,21-23} Estas cifras concuerdan en términos generales con los resultados de nuestro estudio. No obstante, nuestros resultados tienen la limitante de una baja sensibilidad, así como un valor bajo del VPP de la determinación aislada de PGI y de la relación PGI/PGII, lo que se puede explicar, al menos en parte, por la baja prevalencia de atrofia en nuestra población. Es importante resaltar que si bien el tamaño de muestra fue baja, (n = 50), la población fue cuidadosamente seleccionada, con una media de edad de 69 años y 90% de los pacientes presentaban infección por *H. pylori*, ambas condiciones podrían haber predicho un mayor riesgo de tener una GCA.

Otros grupos han sugerido que la infección por *H. pylori* tiene mayor correlación con desarrollo de cáncer (odds ratio de 2.4; $p = 0.04$), que los niveles séricos de PGI.²⁴

En nuestro país, Ley C. y colaboradores, en una población de Chiapas, encontraron que la relación PGI/PGII mayor de 2.5 tenía una especificidad alta (96% a 100%) pero la sensibilidad fue igualmente baja (6% a 14%).¹⁹ Un hallazgo adicional en nuestro estudio es que la utilidad diagnóstica de las pruebas serológicas, varió de acuerdo con diferentes niveles de corte, como se muestra en la **Tabla 3**, en donde se observa que los mejores resultados se encuentran con los valores globales de la prueba y con la relación de PGI/PGII mayor a 6.7.

Aunque la GCA fue poco frecuente en nuestra población, la realización de la biopsia serológica a la población adulta en riesgo, mayor de 50 años, podría evitar la realización de un gran número de endoscopias, pues los resultados de un examen normal tienen un margen de seguridad razonable para predecir la ausencia de ésta condición (VPN de 88%), proporcionando un mejor balance costo beneficio de ambas pruebas.

Considerando lo anterior, pensamos que es necesario llevar a cabo más estudios para determinar la eficacia de las pruebas serológicas como escrutinio de GCA y cáncer gástrico, en una muestra mayor de pacientes. Además,

Tabla 2. Utilidad diagnóstica de la prueba serológica y cromosocopia para la detección de GCA y metaplasia intestinal

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CPP	CPN	Exactitud
Biopsia serológica	50% (15-84)	71% (57-85)	25% (3-46)	88% (77-99)	1.75 (0.75-4.06)	0.7 (0.34-1.44)	68% (55-80)
Cromosocopia	88% (62-98)	72% (54-86)	62% (41-81)	92% (73-99)	6 (1.65-23.11)	0.31 (0.17-0.55)	78% (64-88)

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo, CPP: Cociente de Probabilidad Positivo, CPN: Cociente de Probabilidad Negativo

Tabla 3. Utilidad diagnóstica de las pruebas serológicas en forma global y con sus diferentes fracciones vs *estándar de oro* de la biopsia

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Serología global	50%	71%	25%	88%
Relación de PEP I/PEP II *	62%	14%	12%	66%
Relación de PEP I/PEP II **	50%	57%	18%	85%
Nivel de gastrina 17 ***	37%	43%	11%	78%

*Nivel de corte de 3.2, ** Nivel de corte de 6.7, *** Nivel de corte de mayor de 17 pg/mL

sería conveniente tomar en cuenta otras variables asociadas al desarrollo de cáncer gástrico, tales como una historia familiar positiva para cáncer gástrico, virulencia del *H. pylori*, polimorfismos de IL1-B, los cuales, junto con la biopsia serológica, podrían permitir detectar de manera oportuna el riesgo a desarrollar cáncer gástrico.²⁵⁻²

Conclusión

La biopsia serológica mostró un valor predictivo negativo alto, por lo que este método puede ser útil en el estudio de una población en la que a pesar de una alta prevalencia de infección por *H. pylori* exista una baja frecuencia de metaplasia intestinal y gastritis atrófica crónica.

El uso de cromoscopia puede ayudar a guiar las biopsias gástricas y diagnosticar la metaplasia intestinal.

Referencias

- García M JA, Ward EM, Center MM, et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. American Cancer Society 2007.
- Xu JQ KK, Murphy SL, Tejada-Vera B. Deaths: Final data for 2007. National vital statistics reports 2010:58.
- Villalobos-Pérez JJ, Loaeza-del Castillo A, Villalobos MML, Torres-Villalobos GM. Estudio de 25 años de cáncer del aparato digestivo en cuatro instituciones de la Ciudad de México. Rev Gastroenterol Mex 2006;71:460-72.
- Correa P. Serum pepsinogens in gastric cancer screening. Dig Dis Sci 2010;55:2123-5.
- Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology Lancet 1975;2:58-60.
- Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, et al. Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes. World J Gastroenterol 2004;10:3146-50.
- Sipponen P. Gastric cancer--a long-term consequence of Helicobacter pylori infection? Scand J Gastroenterol Suppl 1994;201:24-7.
- Correa P. Chronic gastritis as a cancer precursor. Scand J Gastroenterol Suppl 1984;104:131-6.
- Kim N, Jung HC. The Role of Serum Pepsinogen in the Detection of Gastric Cancer. Gut and Liver 2010;4:307.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.
- Taghavi SA, Membari ME, Eshraghian A, et al. Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions. Can J Gastroenterol 2009;23:105-8.
- Fock KM, Talley NJ, Fass R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:8-22.
- Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. Jpn J Clin Oncol 2008;38:259-67.
- Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. J Med Screen 2004;11:141-7.
- Derakhshan MH, El-Omar E, Oien K, et al. Gastric histology, serological markers and age as predictors of gastric acid secretion in patients infected with Helicobacter pylori. J Clin Pathol 2006;59:1293-9.
- Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:306-14.
- Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 2007;42:2-10.
- Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. Minerva Gastroenterol Dietol 2003;49:11-21.
- Ley C, Mohar A, Guarner J, et al. Screening markers for chronic atrophic gastritis in Chiapas, Mexico. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:107-12.
- el-Omar EM, Banerjee S, Wirz A, McColl KE. The Glasgow Dyspepsia Severity Score--a tool for the global measurement of dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:967-71.
- Broutet N, Plebani M, Sakarovitch C, et al. Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics. British Journal of Cancer 2003;88:1239-47.
- Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. World J Gastroenterol 2009;15:1-16.
- McNicholl AG, Forné M, Barrio J, et al. Exactitud diagnóstica del Gastropanel para la valoración no invasiva de la gastritis atrófica. Gastroenterología y Hepatología 2009;32:192.
- Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM, et al. Helicobacter pylori, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993;2:461-6.
- Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, Flores-Gutiérrez JP, Tijerina-Menchaca R. Association of gastric

- cancer, HLA-DQA1, and infection with *Helicobacter pylori* CagA+ and VacA+ in a Mexican population. *J Gastroenterol* 2004;39:1138-42.
26. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 2005;114:237-41.
 27. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Mendoza-Ibarra SI, et al. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8 -251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer. *BMC Cancer* 2007;7:70.