



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**“CAMBIOS HISTOLÓGICOS GÁSTRICOS PRENEOPLÁSICOS Y
HELICOBACTER PYLORI EN PACIENTES SOMETIDOS A
ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA POR DISPEPSIA EN UN
HOSPITAL PÚBLICO NIVEL III EN LIMA-PERÚ”**

*“Premalignant gastric cascade and Helicobacter pylori in patients undergoing
upper digestive endoscopy due to dyspepsia in a public hospital. Lima-Perú”*

ESTUDIANTE:

Lesly Vanessa Pinto Elera

ASESORES:

Dr. Jorge Luis Espinoza Ríos
Dr. Jaime Augusto Cáceres Pizarro
Dr. Ray Willy Ticse Aguirre

LIMA - PERÚ

2020

JURADOS:

Coordinador: Dr. Jaime Cok García

Profesor calificador: Dr. Carlos Antonio Vicente Salazar Ordoñez

Profesor calificador: Dr. José Luis Pinto Valdivia

ASESORES DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

Dr. Jorge Luis Espinoza Ríos

Dr. Jaime Augusto Cáceres Pizarro

Dr. Ray Willy Ticse Aguirre

Dedicatoria

A mis padres, Moisés y Jesús, por brindarme la educación necesaria, apoyo incondicional, formarme con valores y guiarme siempre por el buen camino y a mi hermano, Jesús, por ser un ejemplo de esfuerzo y darme fuerzas para seguir adelante a lo largo de mi carrera.

Agradecimientos

A mis asesores de investigación por su tiempo, consejos, esfuerzo y constante motivación para el desarrollo y culminación de este proyecto, así como al equipo de trabajo de los servicios de Gastroenterología y Anatomía Patológica en donde se realizó este trabajo.

De manera muy especial agradezco al Dr. Alejandro Bussalleu, a quien considero un maestro, por haberse tomado el tiempo de transmitirme diversos conocimientos y haber demostrado interés en que pueda lograr mis sueños y metas.

Fuentes de financiamiento:

El estudio presentado fue autofinanciado por el autor.

Declaración del autor:

El presente Trabajo de Investigación tiene como finalidad optar por el título profesional de médico cirujano.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción.....	1
2. Material y métodos.....	4
3. Resultados.....	7
4. Discusión.....	10
5. Conclusiones.....	17
6. Referencias bibliográficas.....	18
7. Tablas y gráficos.....	22
8. ANEXOS	

8.1. Variables y definiciones operacionales

RESUMEN:

Antecedentes: El desarrollo de adenocarcinoma gástrico es precedido por una secuencia de cambios histológicos preneoplásicos: gastritis atrófica (GA), metaplasia intestinal (MI) y displasia. *Helicobacter pylori* (Hp) origina inflamación en la mucosa gástrica y promueve la progresión en la secuencia histopatológica. En nuestro país no se cuentan con estudios actuales enfocados a las lesiones preneoplásicas en pacientes con dispepsia.

Objetivo: Determinar la prevalencia de cambios histológicos gástricos preneoplásicos en pacientes con dispepsia. Evaluar el grupo etario como un factor de riesgo y explorar la asociación de Hp con cada hallazgo histológico, en una población de nivel socioeconómico medio-bajo.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal en pacientes mayores de 40 años con dispepsia sin síntomas o signos de alarma, en el Hospital Cayetano Heredia del 2015 al 2019. Se evaluó grupo etario, sexo e infección por Hp en cada hallazgo histológico.

Resultados: Se revisaron informes histológicos de 5011 pacientes. 2119 (42.2%) presentaron cambios preneoplásicos: 770 (15.3%) GA, 1240 (24.7%) MI y 109 (2.17%) displasia. La MI fue el hallazgo predominante en todos los grupos etarios. Se encontró asociación negativa (OR=0.65, p=0.02) entre mayores de 80 años y GA y asociación positiva (OR=3.38, p<0.01) entre mayores de 80 años y displasia. La frecuencia de Hp fue de 50.13% (p=NS) en AG, 48.79% (p=NS) en MI y 23.85% (p<0.01) en displasia.

Conclusiones: La prevalencia de cambios preneoplásicos en este estudio fue alta, siendo predominante la MI. Tener más de 80 años se asoció a mayor riesgo de desarrollar displasia. La infección por Hp disminuye con la progresión de la secuencia preneoplásica. Se encontró asociación entre displasia y la ausencia de Hp.

Palabras clave: Lesiones gástricas preneoplásicas, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia, *Helicobacter pylori*, dispepsia

ABSTRACT:

Background: The development of gastric adenocarcinoma is preceded by a sequence of premalignant changes: atrophic gastritis (AG), intestinal metaplasia (IM), and dysplasia in which *Helicobacter pylori* (Hp) leads to chronic inflammatory response and triggers histologic progression. There are no current studies focused on premalignant gastric lesions in patients with dyspepsia in our country.

Objective: To determine the prevalence of gastric premalignant histological stages in patients with dyspepsia. Also evaluate the age group as a risk factor to develop any of these premalignant changes, and explore the association between Hp and each histological finding in a population of medium-low socioeconomic status.

Methods: This cross-sectional descriptive study included patients over 40 years who underwent esophagogastroduodenoscopy due to dyspepsia without alarm symptoms, in a public hospital in Lima-Perú from 2015 to 2019. We evaluate age, gender and Hp infection in each histological finding.

Results: Histological reports of 5011 patients were reviewed. 2119 (42.2%) presented preneoplastic changes: 770 (15.3%) AG, 1240 (24.7%) IM and 109 (2.17%) dysplasia. IM was the predominant finding in all age groups. Negative association (OR=0.65, p=0.02) was found among patients over 80 years and AG, and positive association (OR=3.38, p<0.01) among same age group and dysplasia. The frequency of Hp was 50.13% (p=NS) in AG, 48.79% (p=NS) in IM and 23.85% (p<0.01) in dysplasia.

Conclusions: The prevalence of preneoplastic changes in this study was high, with IM being the most prevalent histological change. Being over 80 years old was associated with a higher risk of developing dysplasia. Hp infection decreases with the progression of the preneoplastic sequence. Association was found among dysplasia and the absence of Hp.

Key words: Gastric preneoplastic cascade, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, *Helicobacter pylori*, dyspepsia

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial, ocupando en el 2018 el quinto lugar en incidencia en ambos sexos, es la tercera causa de muerte debido a cáncer en hombres y la quinta en mujeres (1). Sudamérica es la tercera región con mayor incidencia y con mayor mortalidad por CG, luego del Sudeste de Asia y del Este de Europa (2). La neoplasia gástrica es de gran importancia a nivel mundial no solo por ser de los más prevalentes, sino también debido a que los métodos o programas para su detección precoz aún son insuficientes (3).

A nivel nacional, en el 2018, se diagnosticaron 5 731 nuevos casos de CG, con una tasa de incidencia estimada de 18.98 por 100 000 habitantes varones (luego de cáncer de próstata); y de 16.22 por 100 000 mujeres (luego de cáncer de mama y cuello uterino). Sin embargo sigue siendo la primera causa de mortalidad por cáncer (4 606 muertes) en ambos sexos (4).

Teniendo en cuenta que el CG más frecuente es el adenocarcinoma, el cual es de tipo histológico intestinal (5) este trabajo de investigación se enfoca en los cambios de la mucosa gástrica que originan la secuencia histopatológica: gastritis atrófica (GA), metaplasia intestinal (MI) y displasia, según la teoría de la carcinogénesis gástrica (6,7).

Además la infección crónica por *Helicobacter pylori* (Hp) es el factor de riesgo más importante (8) al originar cambios en la mucosa gástrica que promueven el inicio y progresión de la secuencia histológica preneoplásica. La frecuencia de infección por Hp es más frecuente en etapas iniciales y disminuye a medida que progresa en la secuencia (9).

La colonización gástrica por Hp usualmente es asintomática. A pesar de que cerca del 20% de personas con infección por Hp, luego de varias décadas, progresan a algún grado de la vía de cambios histológicos preneoplásicos establecidos según el modelo de Pelayo Correa, solo el 1-2% desarrolla CG **(10)**.

Según el Grupo Europeo de Estudio de Helicobacter (EHSG) el momento óptimo para la erradicación de Hp y prevenir el desarrollo de cambios premalignos es antes del desarrollo de MI **(11)**. La erradicación del Hp después una infección de larga duración disminuye la tasa de proliferación, pero no retorna la mucosa a su normalidad **(9)**, ni previene el desarrollo de CG en el largo plazo, por lo que es necesario el seguimiento endoscópico para una detección precoz **(12)**.

En países con alta incidencia de CG, como el nuestro, se sugiere que la evaluación de pacientes con dispepsia incluya la realización de endoscopía digestiva alta y pruebas diagnósticas para Hp **(13)**.

Diferentes asociaciones académicas a nivel mundial aconsejan realizar despistaje endoscópico de CG a pacientes con dispepsia de reciente aparición a partir de una determinada edad **(11, 14-19)**, sin embargo no hay consenso en el punto de corte, ya que esto dependerá de la epidemiología de cada población.

En el Perú no se cuenta con guías de prácticas clínica que recomienden el tamizaje y vigilancia endoscópica de CG. Sin embargo se realizó un estudio en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) en el 2009 en pacientes con dispepsia sin síntomas ni signos de alarma, el cual recomienda considerar la edad óptima para el despistaje endoscópico a partir de los 40 años y en todos aquellos con síntomas o signos de alarma sin importar la edad **(20)**.

El interés de este estudio es la prevalencia de las lesiones preneoplásicas en la mucosa gástrica, las cuales forman parte de la secuencia que conduce al desarrollo de CG de tipo intestinal. Por su alta incidencia y mortalidad, es de interés para la salud pública nacional conocer estos cambios iniciales con miras a su detección precoz, ya que lamentablemente la mayoría de veces es detectado en etapas avanzadas, en las que el tratamiento ofrecido tiene beneficio reducido.

El objetivo principal de este trabajo de investigación fue determinar la prevalencia de GA, MI completa, MI incompleta, MI mixta, displasia de bajo grado y displasia de alto grado en pacientes mayores de 40 años con dispepsia sin síntomas ni signos de alarma, en el Hospital Cayetano Heredia (HCH), un hospital de tercer nivel del sector norte de Lima, de enero del 2015 a diciembre del 2019. Otros objetivos en este estudio fueron evaluar el grupo etario como un factor de riesgo para desarrollar cada hallazgo histológico premaligno y explorar la asociación entre la presencia o ausencia de Hp y cada hallazgo histológico premaligno.

En nuestro país no se cuentan con estudios actuales enfocados a las lesiones premalignas en pacientes con dispepsia. Conocer su prevalencia, así como la frecuencia de Hp asociada contribuye a incrementar los conocimientos en esta línea de investigación con el fin de sugerir o establecer estrategias de vigilancia y tratamiento oportuno que se les pueda ofrecer a estos pacientes según la epidemiología y características de nuestra población.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal.

Contexto: El principal motivo de consulta en el servicio de Gastroenterología del HCH es dispepsia. Todos los pacientes mayores de 40 años, así como aquellos que presenten síntomas o signos de alarma independientemente de la edad, tienen indicación de realizarse endoscopia digestiva alta con toma de biopsias de mucosa gástrica como despistaje de CG. Posteriormente, el estudio histológico se realiza en el Servicio de Anatomía Patológica del mismo hospital para identificar cambios histológicos y determinar la presencia de Hp, utilizando tinción hematoxilina-eosina.

Población: Pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta por dispepsia, en el HCH en el periodo de enero de 2015 a diciembre 2019.

Los casos considerados corresponden a:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 40 años.
- Pacientes con estudio endoscópico e histológico de mucosa de antro y cuerpo gástrico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedente de GA, MI, displasia, adenocarcinoma u otro CG y/o gastrectomía.
- Pacientes que hayan presentado algún síntoma o signo de alarma.
- Pacientes sin informe anatomopatológico o con resultado incompleto.

Muestreo:

No se requirió realizar muestreo, por ser un estudio observacional en el que se incluyó a la totalidad de la población, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados (5 011 pacientes).

Variables de estudio:

Las variables, su descripción y sus definiciones operacionales se pueden encontrar en el Anexo 1.

Recolección de datos:

Se revisó los informes de endoscopías digestivas altas del servicio de Gastroenterología del HCH durante enero del 2015 a diciembre del 2019, realizadas a pacientes mayores de 40 años con dispepsia como motivo del examen. Se consideró esta edad en base a un estudio previo realizado en el HNAL, el cual recomienda considerar la edad óptima para el despistaje endoscópico de CG a partir de los 40 años. Posteriormente se revisó los informes del estudio anatomopatológico de las biopsias tomadas de la mucosa gástrica de todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección con el fin de identificar lesiones premalignas y si estos pacientes presentaron infección por Hp. En los pacientes que se les realizó más de una endoscopía, se consideró el hallazgo de mayor severidad.

Plan de análisis:

Se realizó un análisis descriptivo, reportando las variables cuantitativas como medianas con rango intercuartil. La edad se organizó según grupo etario (40 a 49,

50 a 59, 60 a 69, 70 a 79 y 80 o más años). Los resultados histológicos se presentan según grupo etario y sexo. Las variables cualitativas se reportan como frecuencias absolutas y relativas. Para determinar la relación entre variables cualitativas se empleó la prueba de chi-cuadrado, considerándose una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0.05 o menos. Se realizó un análisis de regresión logística univariado para evaluar los grupos etarios y los hallazgos histológicos. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico STATA v. 11 y las tablas y gráficos presentados se realizaron en STATA v. 11 y Excel 2013.

Aspectos éticos:

El proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y del HCH. La información obtenida fue usada solo para fines de este estudio; manteniendo oculta la identidad de los pacientes.

No hubo necesidad del uso de consentimiento informado ya que no se requirió la participación directa de los pacientes ni involucró aspectos cuyo conocimiento público pueda haber causado algún tipo de perjuicio para ellos.

3. RESULTADOS

En el Servicio de Gastroenterología del HCH se realizaron 6 502 endoscopías digestivas altas a pacientes mayores de 40 años con dispepsia durante el periodo de estudio. Fueron excluidos 1 491 participantes (20 por antecedente de GA, 85 por antecedente de MI, 95 por antecedente de displasia, 115 por antecedente de CG y/o gastrectomizados, 1050 con síntomas o signos de alarma, 30 endoscopías por haber sido realizadas más de una vez en mismos pacientes y 96 en quienes no se tomó biopsias o no se encontró informe o este no estaba completo). Luego, se hizo revisión de los informes anatomopatológicos de los 5011 participantes restantes y se encontró 2825 con gastritis crónica no atrófica y 67 con adenocarcinoma u otro CG, quedando un total de 2119 pacientes que sí presentaron lesiones premalignas para su estudio.

Los resultados de los 5011 pacientes con dispepsia se distribuyeron de la siguiente manera: 770 (15.3%) con GA, 299 (5.96%) con MI completa, 72 (1.44%) con MI incompleta y 869 (17.34%) MI mixta, 53 (1.05%) con displasia de bajo grado y 14 (0.27%) displasia de alto grado. (**Gráfico 1**).

El mayor número de pacientes con lesiones gástricas premalignas encontró en el grupo etario de 50 a 59 años, con tendencia a disminuir el número de casos a mayor edad. En general hubo predominio de sexo femenino en todos los grupos etarios, excepto a partir de 80 años (88 varones vs. 74 mujeres) (**Gráfico 2**).

Las características de los 2219 pacientes con alguna lesión premaligna se describen en la **Tabla 1**. La mediana fue 61 años con un rango intercuartil de 53 a 69 años.

De estos pacientes, el mayor número de casos se encontró en el grupo etario de 50 a 59 años, el 59.9% fue de sexo femenino y el 48% tuvo infección por Hp.

En todas las lesiones gástricas premalignas hubo predominio del sexo femenino, 524 mujeres y 246 varones con GA, 686 mujeres y 554 varones con MI y 59 mujeres y 50 varones con displasia. La diferencia entre sexos disminuye a medida que se progresa en los cambios histológicos gástricos preneoplásicos, llegando a observarse valores similares para ambos sexos en displasia (**Gráfico 3**).

En el **Gráfico 4** se observa la cantidad de casos con presencia y ausencia de Hp en cada lesión premaligna. Se encontró que el número de pacientes infección por Hp y sin infección fue similar en la GA y en la MI, mientras que en los pacientes con displasia se encontraron 26 casos con infección por Hp y 83 casos sin infección por Hp. La prevalencia de infección por Hp fue de 50.13 %, 48.79 % y 23.85 %, en la GA, MI y displasia, respectivamente. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la ausencia de infección por Hp y displasia ($p < 0.01$). No se encontró asociación entre infección o ausencia de infección por Hp y GA, ni entre infección o ausencia de infección por Hp y MI. (**Tabla 2**).

En el **Gráfico 5** se presenta la distribución de lesiones premalignas en frecuencias relativas en cada grupo etario. En todos ellos hubo predominio de MI, obteniéndose una frecuencia de 55.4 %, 58.6 %, 61.3 %, 56.3 % y 58.6 % en los grupos etarios de 40 a 49 años, 50 a 59 años, 60 a 69 años, 70 a 79 años y mayores de 80, respectivamente. El porcentaje de GA (40.4 %) fue mayor en el grupo etario de 40 a 49 años y el de displasia (13.6 %) fue mayor en los mayores de 80 años.

En la **Tabla 3** se muestra la asociación entre grupos etarios (tomando como referencia el grupo entre 40 a 49 años) y cada lesión gástrica premaligna. En los pacientes con GA se observa una tendencia a la disminución de casos a mayor grupo etario, encontrando asociación negativa en los mayores de 80 años y el riesgo de tener GA (OR=0.65, p=0.02). En el grupo de MI los valores fueron similares y no se encontró asociación estadística con ningún grupos etarios. Por el contrario, en el grupo de displasia se encontró una tendencia al aumento de casos a mayor edad, se encontró asociación estadísticamente significativa (p<0.01) en los mayores de 80 años, con una asociación positiva entre este grupo etario y el riesgo de tener displasia (OR=3.38).

4. DISCUSIÓN

El cáncer gástrico (CG) ocupa los primeros lugares en incidencia en nuestro país, pero resalta que pese a no ser el de mayor incidencia, representa la primera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos (4).

Se cuenta con una gran cantidad de información acerca de los mecanismos de carcinogénesis gástrica y sus características epidemiológicas y clínicas una vez establecida la neoplasia. Por el contrario, son pocos los estudios sobre de las lesiones gástricas premalignas y su prevalencia en poblaciones del mismo nivel socioeconómico que el de nuestro estudio.

En el 2008, Chacaltana *et al* (22) encontró una prevalencia de 1.3% de GA, 5.6% de MI y 0.2% de displasia, en una población de nivel socioeconómico medio y alto participante de una campaña de despistaje de CG. Un estudio realizado por Salas y col. (23) en biopsias gástricas negativas a patología neoplásica en una clínica privada (nivel socioeconómico medio y alto) entre 1999 y 2002, encontró una prevalencia de 13.8 % de GA, 18.2% de MI y 1.2% de displasia. Se realizó otro estudio de 1987 a 1998 en pacientes de nivel socioeconómico alto sin úlcera gástrica o duodenal, neoplasia gástrica, gastrectomizados o vagotomizados en el que Ramírez Ramos y col. (24) encontraron una prevalencia de 8.25%, 11.24% y 4.34%, de GA, MI y displasia, respectivamente.

La prevalencia de los cambios histológico gástricos preneoplásicos en nuestro trabajo es alta (15.36% de GA, 24.74% de MI y 2.17% de displasia) respecto a los estudios previos. Estos resultados no son comparables por haberse tomado poblaciones de estratos socioeconómicos y grupo etarios distintos, sin embargo nuestro estudio sugiere que la prevalencia de cambios preneoplásicos en pacientes

con dispepsia es mayor en poblaciones de menor nivel socioeconómico, esto podría deberse a que la prevalencia de Hp en pacientes dispépticos varía entre 57,3% hasta 93% según el nivel socioeconómico **(25)**. Hay coincidencia en que el hallazgo histológico predominante fue MI, seguido de GA y, en menor porcentaje, displasia.

Al hacer la distribución por grupos etarios, encontramos una mayor frecuencia de hallazgos preneoplásicos entre los 50 a 59 años (32.6%) y este porcentaje varía de forma decreciente a mayor grupo etario, hasta un 7.6% en los mayores de 80 años; esto podría deberse a que a nivel nacional, el pico de infección por Hp se encuentra entre los 35 a 44 años y disminuye a partir de los 60 años **(25)**.

En el 2007 Uehara y col. **(20)** revisaron 32 388 endoscopías realizadas en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma y recomiendan que la edad óptima para el despistaje endoscópico de CG sea a partir de los 40 años de edad para ambos sexos. En su estudio se analizaron los casos de CG, no se mencionan frecuencias sobre lesiones gástricas premalignas en dichos pacientes.

La habilidad de poder identificar cambios premalignos en las biopsias de la mucosa gástrica, obtenidas mediante endoscopia, ha generado interés en desarrollar estrategias de tamizaje y vigilancia para la detección precoz del CG. Muchos países han definido la edad de corte para realizarla según su tasa de incidencia. Por ejemplo, en Japón **(17)**, el despistaje debe ser anualmente para todos los de 40 o más años. En Latinoamérica, los países con mayor tasa de incidencia, además de Perú, son Chile y Colombia. En Chile **(18)** se indica a partir de los 40 años si tiene dispepsia o epigastralgia de más de 15 días de duración, mientras que en Colombia **(19)** se disminuye el punto de corte a 35 años. En base a nuestro estudio no se podría

sugerir una edad para indicar el despistaje endoscópico, ya que no se analizaron los datos de los 67 pacientes con adenocarcinoma u otro CG por no corresponder con los objetivos. Sin embargo, se encontró que el mayor número de hallazgos histológicos positivos se diagnostican en el subgrupo de los pacientes mayores de 50 años.

Estudios a nivel internacional reportan que la prevalencia de GA aumenta de manera progresiva con la edad (25, 26). Joo Ye y col. (27) reportó que los pacientes con dispepsia mayores de 60 años tienen cuatro veces más riesgo de tener GA, respecto a los de 40 a 49 años, y en el de Ajdarkosh y col. (26) los mayores de 60 y 70 años tienen dos y tres veces más riesgo, respectivamente. En nuestro estudio, por el contrario, su prevalencia tiende a disminuir con la edad y en mayores de 80 años se encontró una asociación negativa ($p=0.02$), por lo que tener más de 80 años sería un factor protector ($OR=0.65$) de desarrollar GA.

En cuanto a la MI, estudios reportan que los casos aumentan en diferente grado hasta cierta edad y luego disminuyen, con un pico entre los 60 a 69 años. Ajdarkosh y col. (26) reportó que en este grupo etario el riesgo de tener MI era tres veces mayor respecto a los pacientes con dispepsia de 40 a 49 años. Un estudio nacional, realizado en el 2009 (28) en pacientes mayores de 18 años sin lesiones gástricas (enfermedad ulcero péptica, pólipos o neoplasias) ni antecedente de infección por Hp coincide con que el pico se encuentra entre los 60 a 69 años. En nuestro estudio el número de casos de MI fue similar en todos los grupos etarios, sin encontrarse asociación significativa.

Se informa que la prevalencia de displasia varía de 0.5% a 3.75% en países occidentales y puede llegar hasta 9% a 20% en regiones con una alta incidencia de adenocarcinoma gástrico, como Colombia (29). Ajdarkosh y col. (26) reportó una prevalencia de displasia de 3.19% en pacientes con dispepsia mayores de 40 años, la mayoría entre 60 y 69 años, pero sin encontrar asociación estadística. En nuestro país, Chacaltana (21) reportó una prevalencia de 0.2% en una campaña de despistaje de CG en mayores de 40 años, la mayoría de ellos entre 40 a 49 años, tampoco encontró asociación estadística. En el trabajo que nosotros realizamos, se observa que el número de pacientes con displasia tiende a aumentar con la edad y la mayoría de casos se halló en el subgrupo de mayores de 60 años. Además, en los mayores de 80 años se encontró una asociación positiva (OR=3.38, $p<0.01$), por lo que los pacientes que pertenecen a este grupo etario tienen 2.38 veces más riesgo de desarrollar displasia, a diferencia de lo reportado en estudios previos.

En nuestro contexto no se cuentan con pruebas diagnósticas no invasivas para la infección por Hp, por lo que la endoscopia digestiva alta con toma de biopsia de la mucosa gástrica es necesaria para su diagnóstico histológico. En Lima, Ramírez-Ramos y col. (13) encontró una prevalencia de infección por Hp de hasta 47,8% en pacientes con síntomas digestivos altos. En el 2003, Rodríguez y col. (30) halló que el 41% de pacientes sintomáticos crónicos tenían infección por Hp. El resultado fue similar en nuestro estudio, en el que se encontró una prevalencia del 48% de infección por Hp en pacientes con algún cambio preneoplásico.

Ha sido ampliamente estudiado que la infección crónica por Hp es el factor de riesgo más importante del CG de tipo intestinal (6, 9). Esta infección desencadena una respuesta inflamatoria crónica activa en la mucosa gástrica que, en ausencia de

erradicación mediante terapia antibiótica, induce los cambios de manera progresiva desde GA, MI y displasia que eventualmente llevan al CG **(10)**.

Otro objetivo fue explorar la asociación entre la infección por Hp y cada cambio histológicos premaligno. Se encontró que la frecuencia de infección por Hp disminuye con la progresión de los cambios histológicos, desde un 50.13% en GA (p=NS), 48.79% en MI (p=NS) hasta 23.85% en displasia (p<0.01). Los valores de infección y ausencia de infección por Hp fueron similares en el grupo de pacientes con hallazgos de GA y MI, mientras que en los casos de displasia sí hubo asociación estadísticamente significativa con la ausencia de infección por Hp.

La mayoría de estudios de prevalencia reportan una disminución gradual de Hp a medida que se progresa en la cadena histopatológica. En el estudio de Ajdarkosh y col. **(26)** encontró que la infección por Hp se presentó en el 85.4%, 77.9% y 90.9% de la GA, MI y displasia, respectivamente, con una asociación estadísticamente significativa entre displasia e infección por Hp, lo que es opuesto a nuestros hallazgos. Esto podría deberse a que Irán es un país considerado de riesgo intermedio, donde la prevalencia de la infección por Hp alcanza el 90%. Otro estudio realizado en Taiwán **(31)** reportó que la infección por Hp se presentó en el 63%, 27% y 1.1% de la GA, MI y adenocarcinoma, respectivamente. Similar tendencia a la disminución de prevalencia de Hp se observó en el estudio nacional de Chacaltana y col. **(21)** en el que la infección por Hp se presentó en el 76.5%, 59.1% y 16.7% de la GA, MI y displasia, respectivamente. Este estudio demostró asociación estadística entre GA e infección por Hp, mientras que en el nuestro no se encontró dicha asociación. También demostraron asociación estadística entre displasia y ausencia de la infección, que coincide con lo hallado en nuestro estudio.

El Hp es un microorganismo que se adapta a la mucosa gástrica. Se adhiere a las células y modula la respuesta sistema inmune generada por el huésped, logrando mantener una colonización persistente. Además, altera la secreción ácida normal, generando un proceso inflamatorio crónico que perpetúa el daño tisular **(13)**. Según esto, se esperaría que en cambios histológicos gástricos preneoplásicos más avanzados se encuentre mayor cantidad de Hp generando estos daños. Sin embargo en los estudios revisados, incluyendo el nuestro, se encuentra una disminución gradual del Hp a medida que se avanza en la secuencia histopatológica. Esto podría ser debido a que en cambios tempranos, como la gastritis crónica o la AG, las bacterias viven en la capa de moco que recubre el epitelio gástrico y solo una pequeña proporción interactúa con las células epiteliales. Aquellas que viven en la capa de moco pueden actuar como un reservorio de infección para las células subyacentes, lo cual es esencial para el desarrollo de la enfermedad **(10)**. No obstante, a medida que se avanza en la secuencia histopatológica, el medio se vuelve hostil y desfavorable para la colonización, como podría ocurrir en la MI **(32)**. Algunos estudios consideran que la erradicación del Hp puede llevar a la regresión de GA, por lo que ha sido aceptado como el tratamiento de la GA dirigido a la prevención del CG. Sin embargo, su erradicación después de una infección de larga duración, si bien disminuye la tasa de proliferación, no retorna la mucosa a su normalidad **(33)**. Otros reportes consideran que a partir de MI ya no hay regresión de los cambios histológicos, por lo que es necesario el seguimiento endoscópico para una detección precoz **(12)**.

Por último, se sabe que el adenocarcinoma gástrico es más prevalente en varones pero la asociación entre sexo y cambios preneoplásicos no ha sido muy estudiada.

En nuestro estudio, encontramos predominio del sexo femenino en todos los hallazgos histológicos premalignos, no se estudió la asociación entre ellos. El estudio de Chacaltana y col (21), al igual que el de Ajdarkosh y col (26), encontró predominio del sexo masculino en todos los cambios preneoplásicos, aunque sin asociación estadística; esta prevalencia es alta respecto al nuestro y podría deberse a que el 73% de su población de estudio fue de sexo masculino.

En nuestro país, la mayoría de casos se presenta en estadios avanzados con pobre posibilidad de curación y esto conlleva a mayores gastos en salud, por lo que es necesario el seguimiento endoscópico para una detección precoz y un mayor conocimiento de los cambios premalignos, en los que las alternativas terapéuticas ofrecidas a los pacientes son mayores.

5. CONCLUSIONES

Este estudio determina una alta prevalencia de cambios histológicos gástricos preneoplásicos en pacientes con dispepsia, mayores de 40 años, sin síntomas ni signos de alarma. El mayor número de hallazgos preneoplásicos se encontró en el subgrupo de los mayores de 50 años y con mayor frecuencia en mujeres. La MI fue el hallazgo predominante en todos los grupos etarios.

Este estudio demostró asociación entre los pacientes con dispepsia, mayores de 80 años y una menor probabilidad de presentar GA (OR=0.65, p=0.02), también demostró que pertenecer a este grupo etario es un factor de riesgo para presentar displasia (OR=3.38, p<0.01). No se encontró asociación entre algún grupo etario y el riesgo de MI.

Por último, se observó una disminución gradual de la frecuencia de Hp a medida que se avanza en la secuencia histopatológica. La infección por Hp fue más frecuente (50.13%) en GA, menor (48.79%) en MI y el menor porcentaje (23.85%) se encontró en displasia. Se halló asociación entre la ausencia de infección por Hp y el hallazgo de displasia. No se halló asociación entre Hp y GA ni MI.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
- (2) International Agency for Research on Cancer (IARC)/World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer fact sheets: Stomach. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
- (3) Chirinos JL, Carbajal LA, Segura MD, Combe J, Akib S. Cancer Gástrico: Perfil Epidemiológico 2001-2007 en Lima, Perú. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012;32):58–64.
- (4) International Agency for Research on Cancer (IARC)/World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer fact sheets: Peru. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>
- (5) Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49.
- (6) Regino W, Gómez M, Castro D. Carcinogénesis gástrica. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2009;24:314–29.
- (7) Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet.* 1975;2(7924):58–60.
- (8) Gupta S, Li D, Serag HBE, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, *et al.* AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia.

Gastroenterology. 2020;158(3):693–702

(9) Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007;133(2):659–72.

(10) Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, Moss SF. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett*. 2011;305(2):228–38.

(11) Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, *et al*. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772–81.

(12) de Vries AC, Kuipers EJ, Rauws E a. J. *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1342–5.

(13) Ramírez-Ramos A, Sánchez R. *Helicobacter pylori* 25 años después (1983-2008): epidemiología, microbiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009;29(2):158–70.

(14) Shaukat A, Wang A, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, *et al*. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(2):227–32.

(15) Talley NJ, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1753–5.

(16) Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, *et al*. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545–75.

- (17) Asaka M, Graham DY. Strategy for Eliminating Gastric Cancer in Japan. *Helicobacter*. 2010;15(6):486–90.
- (18) Gómez M, Riveros J, Ruiz O, Concha A, Ángel D, Torres M, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano - 2015. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2015;30:34–42.
- (19) Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGE Cáncer Gástrico. 2014.
- (20) Uehara G, Nago A, Espinoza R, Vargas G, Astete M, Morán L, et al. Edad óptima para el despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma. *Rev gastroenterol Perú*. 2007;339–48.
- (21) Chacaltana A, Rodríguez C, Urday C, Ramon C, Espinoza J, Velarde H, et al. Lesiones gástricas preneoplásicas y *Helicobacter pylori* en despistaje endoscópico para cáncer gástrico en población de nivel socioeconómico medio y alto. *Rev Gastroenterol Peru*. 2009;29(3):218–225.
- (22) Salas W, Benites M, Salinas C. Asociación de *Helicobacter pylori* y patología gástrica no neoplásica en una clínica privada de Lima Norte. *Rev Med Hered* 2005;16(2):89–96.
- (23) Ramírez-Ramos A, Recavarren S, Arias J, Gilman RH, León R, Garrido G, et al. *Helicobacter pylori*, gastritis crónica, úlcera gástrica y úlcera duodenal: estudio de 1638 pacientes. *Rev Gastroenterol Peru*. 1999;19:196–201.
- (24) Ramírez-Ramos A, Gilman R, Recavarren S, Watanabe J, Miyaghi J, León-Barúa R, et al. Contribución al estudio de la epidemiología del *Helicobacter pylori* en el Perú. Análisis de 3005 casos. *Rev Gastroenterol Peru*. 1999;19(3):208–15.
- (25) Azadbakht S, Moradniani M, Sabzevari Z, Hassani M, Tarrahi MJ. The Prevalence of Intestinal Metaplasia in Dyspeptic Patients. *Int J Adv Biotechnol*

2017;8:2156–65.

(26) Ajdarkosh H, Sohrabia M, Moradniana M, Rakhshania N, Sotodehb M, Hemmasia G, *et al.* Prevalence of gastric precancerous lesions among chronic dyspeptic patients and related common risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24:400–6.

(27) Joo Y-E, Park H-K, Myung D-S, Baik G-H, Shin J-E, Seo G-S, *et al.* Prevalence and Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia: A Nationwide Multicenter Prospective Study in Korea. *Gut Liver.* 2013;7(3):303–10.

(28) Chacaltana A, Soriano C, Frisancho O. Factores de Riesgo Asociados a Metaplasia Intestinal Gástrica en Pacientes sin Enfermedad Gastroduodenal Significativa. ¿Está Siempre Asociada la Infección por *Helicobacter Pylori*? *Rev Gastroenterol Perú.* 2012;32(1)50–57.

(29) Jae Kyu Sung. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016;31:201–209.

(30) Rodríguez W, Pareja A, Yushimito L, Ramírez-Ramos A, Gilma R, Watanabe J, *et al.* Tratamiento del *Helicobacter pylori* con Omeprazol, Amoxicilina y Claritromicina en esquemas de 7 y 10 días. *Rev Gastroenterol Peru.* 2003;23(3):177–83.

(31) Hsu PI, Lai KH, Hsu PN, Lo GH, Yu HC, Chen WC, *et al.* *Helicobacter pylori* Infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:725–30

(32) Dunne C, Dolan B, Clyne M. Factors that mediate colonization of the human stomach by *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 2014;20(19):5610–24.

(33) Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2007;133:659–672

7. TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1. Hallazgos histológicos en pacientes con dispepsia sin síntomas o signos de alarma, mayores de 40 años en el HCH en el periodo 2015-2019.

(n=5011)

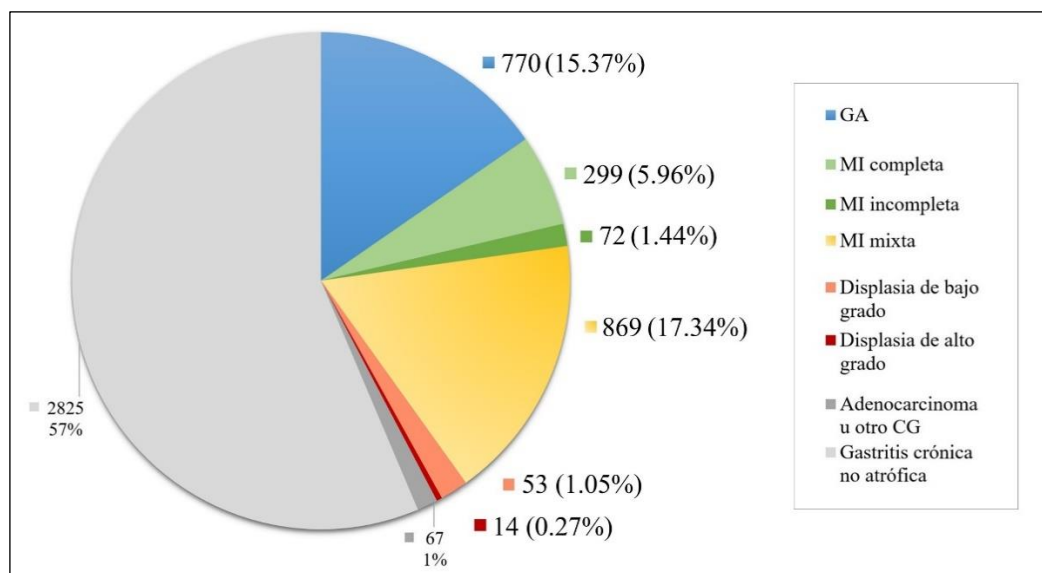


Gráfico 2.- Pacientes con dispepsia con hallazgos gástricos preneoplásicos, organizados por sexo y grupo etario en el HCH en el periodo 2015-2019.

(n=2119)

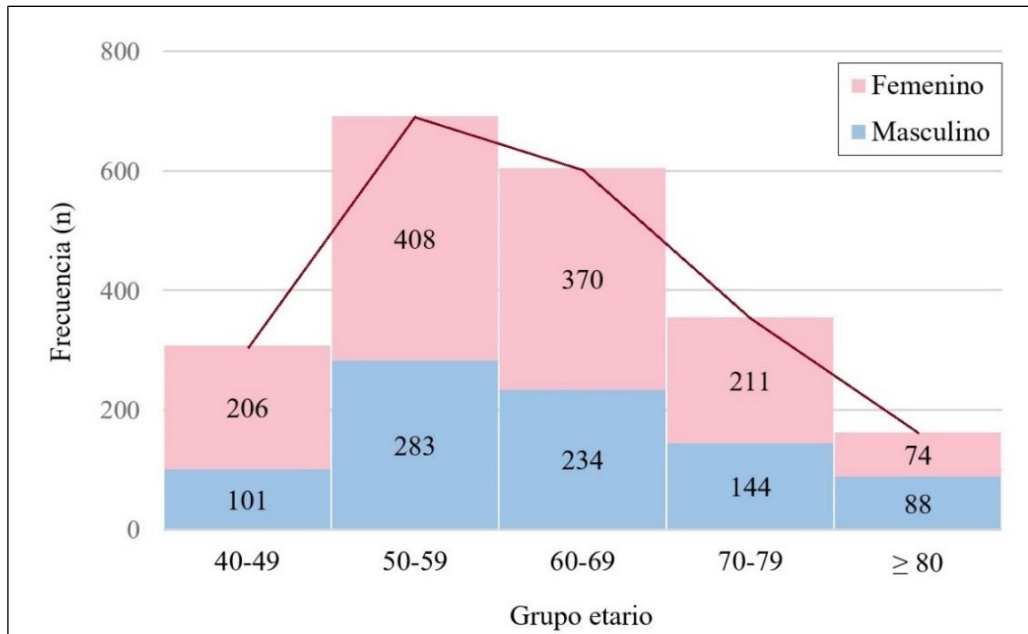


Tabla 1.- Características de los pacientes con dispepsia con hallazgos gástricos preneoplásicos, en el HCH en el periodo 2015-2019. (n=2119)

Variable	n	%
Edad		
Mediana, años (RI*)	61 (53-69)	
Rango, años	40-95	
Grupo etario		
40-49 años	307	14.5
50-59 años	691	32.6
60-69 años	604	28.5
70-79 años	355	16.8
≥ 80 años	162	7.6
Sexo		
Masculino	850	40.1
Femenino	1269	59.9
Cantidad de Hp		
-	1102	52
1+	322	15.2
2+	363	17.1
3+	332	15.7
Hallazgo histológico		
Gastritis atrófica	770	36.3
Metaplasia intestinal	1240	58.5
Displasia	109	5.1
* RI: Rango intercuartil		

Gráfico 3.- Distribución por sexo en cada hallazgo histológico gástrico preneoplásico en pacientes con dispepsia, HCH en el periodo 2015-2019. (n=2119)

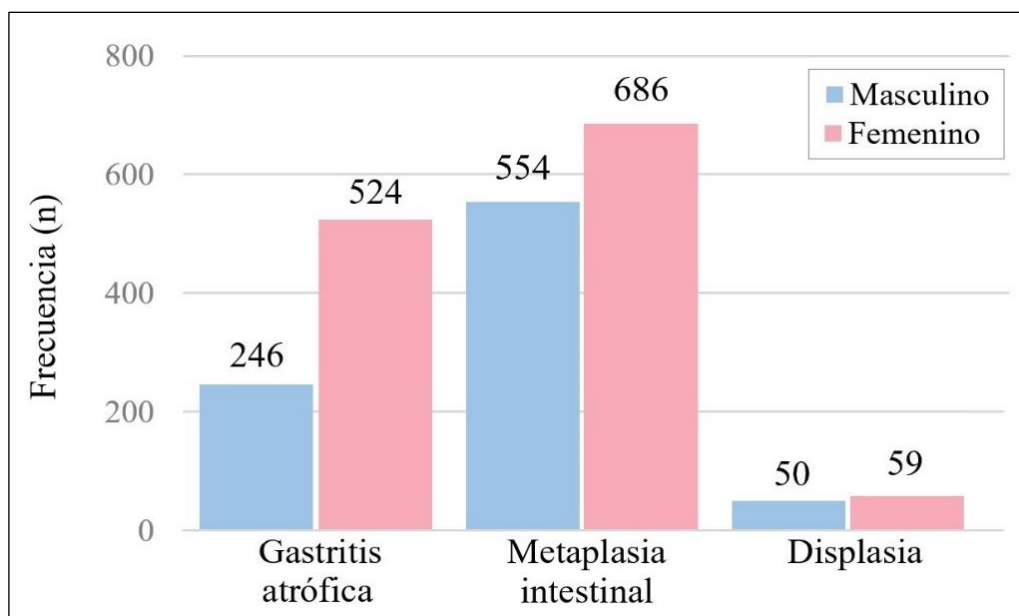


Gráfico 4.- Distribución de Hp en hallazgos histológicos gástricos preneoplásicos en pacientes con dispepsia en el HCH en el periodo 2015-2019. (n=2119)

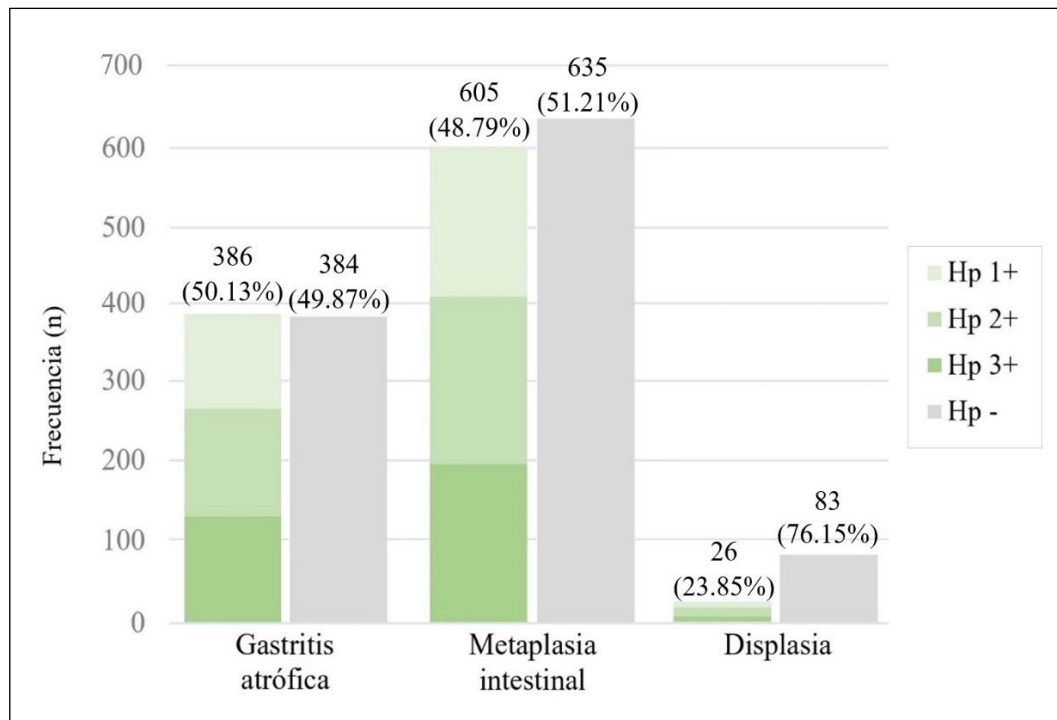


Tabla 2.- Hallazgos histológicos gástricos preneoplásicos y Hp en pacientes con dispepsia en el HCH en el periodo 2015-2019. (n=2119)

Cambio histológico gástrico preneoplásico	Hp - n %	Hp 1+ n %	Hp 2+ n %	Hp 3+ n %	Total n %	p
Gastritis atrófica	384 49.87	119 15.45	136 17.66	131 17.01	770 100	0.438
Metaplasia intestinal	635 51.21	195 15.73	215 17.34	195 15.73	1240 100	0.802
Displasia	83 76.15	8 7.34	12 11.01	6 5.50	109 100	<0.01

Gráfico 5.- Distribución de hallazgos histológicos gástricos preneoplásicos según grupo etario en pacientes con dispepsia en el HCH en el periodo 2015-2019.

(n=2119)

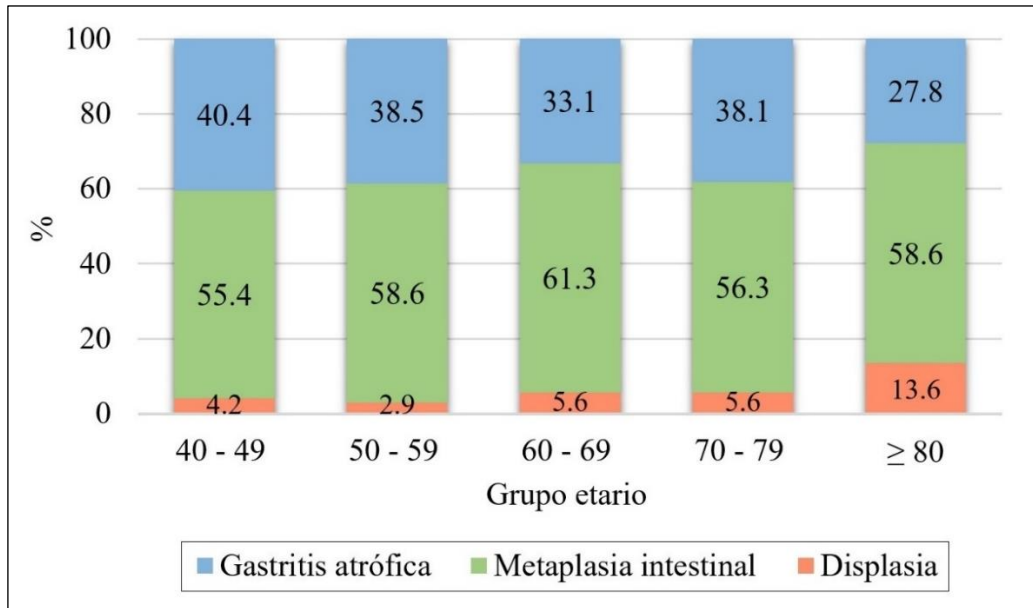


Tabla 3.- Asociación de grupos etarios y cada hallazgo histológico preneoplásicos en pacientes con dispepsia en el HCH en el periodo 2015-2019. (n=2119)

GASTRITIS ATRÓFICA			
Grupo etario	OR	p	(95% IC)
40-49 años		Referencia	
50-59 años	1.15	0.15	0.95 a 1.38
60-69 años	0.82	0.05	0.67 a 1.00
70-79 años	1.09	0.47	0.86 a 1.38
≥ 80 años	0.65	0.02	0.46 a 0.93
METAPLASIA INTESTINAL			
Grupo etario	OR	p	(95% IC)
40-49 años		Referencia	
50-59 años	1.01	0.95	0.84 a 1.21
60-69 años	1.17	0.11	0.97 a 1.42
70-79 años	0.90	0.36	0.71 a 1.13
≥ 80 años	1.01	0.97	0.73 a 1.39
DISPLASIA			
Grupo etario	OR	p	(95% IC)
40-49 años		Referencia	
50-59 años	0.45	<0.01	0.27 a 0.73
60-69 años	1.15	0.52	0.76 a 1.74
70-79 años	1.12	0.65	0.68 a 1.85
≥ 80 años	3.38	<0.01	2.05 a 5.56
OR: Odds ratio			

8. ANEXOS

8.1. Variables y definiciones operacionales

Variable	Definición	Tipo	Categorías
Grupo etario	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de una persona, organizados en grupos cada 10 años.	Cualitativa ordinal	- 40 a 49 años - 50 a 59 años - 60 a 69 años - 70 a 79 años - 80 a más años
Sexo	Condición orgánica, que distingue a los seres humanos como varones y mujeres	Cualitativa Nominal	- Masculino - Femenino
Cambio histológico gástrico preneoplásico	Presencia de alteraciones de la arquitectura normal del epitelio de la mucosa gástrica	Cualitativa Ordinal	- Atrofia gástrica - Metaplasia intestinal - Displasia
Infección por Hp	Presencia de Hp mediante evaluación por microscopio, centrado la observación en el campo más comprometido.	Cualitativa Ordinal	- Ausente - 1 cruz (+) - 2 cruces (++) - 3 cruces (+++)

Definición operacional de variables:

1. Cambios histológicos gástricos preneoplásicos: Alteraciones graduales en la mucosa gástrica, precursoras hacia el cáncer gástrico de tipo intestinal – adenocarcinoma-. La infección por Hp origina cambios en la mucosa gástrica desde gastritis crónica no atrófica e incita su progresión en la cascada preneoplásica desde gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. Para el estudio anatomopatológico se utilizó tinción hemtoxilina-eosina.
2. Gastritis atrófica (GA): Pérdida de la morfología (acortamiento, aislamiento o ausencia) de las glándulas preexistentes nativas de la mucosa gástrica. Se incluyeron los pacientes con resultado de gastritis atrófica no metaplásica.
3. Metaplasia intestinal (MI): Reemplazo de la mucosa gástrica por células que normalmente se encuentran en el epitelio de la mucosa intestinal, estas son: células de absorción, células caliciformes, células de Paneth. Puede ser completa, si presenta epitelio de la mucosa de intestino delgado; incompleta, si presenta epitelio de la mucosa colónica; y mixta, si tiene de ambos componentes. Se incluyeron los pacientes con gastritis atrófica metaplásica.
4. Displasia: Proliferación celular de carácter no invasivo, que puede preceder a una neoplasia invasiva. Se caracteriza por núcleos que mantienen su polaridad basal, pero son hipercromáticos y elongados, aunque con tamaño uniforme y sin nucléolo prominente.
5. Infección por Hp: Se observa a través de microscopio la presencia de *Helicobacter pylori* de forma cuantitativa, en el campo más comprometido. Se establece una nomenclatura de acuerdo a la siguiente:

- Ausencia
- 1 cruz (+): 1-20 bacterias por campo de 40x de aumento
- 2 cruces (++) : 21-100 bacterias por campo de 40 x de aumento
- 3 cruces (+++) : más de 100 bacterias por campo de 40x de aumento