

María Blanca García García

Análisis epidemiológico y factores predictivos de la asociación entre gastritis atrófica y enfermedad tiroidea autoinmune: estrategia para diagnóstico precoz de esta enfermedad

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Faure Nogueras, Eduardo
Gimeno Orna, José Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y
FACTORES PREDICTIVOS DE LA
ASOCIACIÓN ENTRE GASTRITIS
ATRÓFICA Y ENFERMEDAD
TIROIDEA AUTOINMUNE:
ESTRATEGIA PARA DIAGNÓSTICO
PRECOZ DE ESTA ENFERMEDAD**

Autor

María Blanca García García

Director/es

Faure Nogueras, Eduardo

Gimeno Orna, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología.



TESIS DOCTORAL

TÍTULO: *ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y FACTORES PREDICTIVOS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE GASTRITIS ATRÓFICA Y ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE. ESTRATEGIA PARA DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ESTA ASOCIACIÓN.*

AUTOR: M^a BLANCA GARCÍA GARCÍA

DIRECTORES: Dr. JOSE ANTONIO GIMENO ORNA

Dr. EDUARDO FAURE NOGUERAS

ZARAGOZA, 2015

Don JOSE ANTONIO GIMENO ORNA, Doctor en Medicina,
Médico especialista en Endocrinología y Nutrición.

INFORMA QUE:

Doña María Blanca García García, ha realizado su trabajo de Tesis Doctoral sobre el tema “*ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y FACTORES PREDICTIVOS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE GASTRITIS ATRÓFICA Y ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE. ESTRATEGIA PARA DIAGNÓSTICO PRECOZ DE ESTA ASOCIACIÓN*”, bajo mi dirección y habiendo recibido la autorización oficial del Decanato de la Facultad de Medicina.

La presente tesis doctoral ha sido por mi revisada y la considero conforme y adecuada para ser presentada y optar al Grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal Calificador que en su día se designe.

En Zaragoza, a 10 de Junio del 2015

Fdo: Dr. D. Jose Antonio Gimeno Orna

*Dedicada a toda mi familia por el
apoyo que me demuestran día a día.*

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas las personas que me han ayudado y han colaborado en la realización de este trabajo.

En especial quiero agradecer la colaboración a los directores de tesis, al Dr. Eduardo Faure que fue quien me inició en este trabajo y al Dr. José Antonio Gimeno quien me ha ayudado desde el inicio hasta el final, dedicando mucho de su tiempo y aportando todo su conocimiento y experiencia para la realización de esta tesis doctoral, ofreciéndome ayuda, orientación en el trabajo y supervisión continua.

Me gustaría mencionar a todos mis compañeros de trabajo que han colaborado conmigo y a todos los pacientes que han participado en el estudio por su generosidad y disponibilidad.

Muchas gracias.

ÍNDICE:

ABREVIATURAS:	1
1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	13
2.1 Patogenia y marcadores de enfermedad tiroidea autoinmune. .	13
2.2 Asociación de patología autoinmune con patología tiroidea neoplásica.	18
2.2.1 Cáncer diferenciado de tiroides.	18
2.2.2 Cáncer medular de tiroides.	23
2.2.3 Linfoma tiroideo.	26
2.3 Asociación de enfermedades autoinmunes organoespecíficas.	27
2.4 Patogenia de la gastritis crónica atrófica (GCA).	31
2.5 Consecuencias de la GCA	38
2.5.1 Anemia por déficit de hierro	39
2.5.2 Anemia perniciosa	41
2.5.3 Tumores carcinoides.	43

2.5.4	Cáncer gástrico	48
2.5.5	Carcinoma escamoso de esófago.....	52
2.5.6	Asociación de hipergastrinemia con aumento de calcitonina.	52
2.6	Diagnóstico de GCA.....	55
2.6.1	Diagnóstico endoscópico de GCA.	64
2.6.2	La monitorización endoscópica.....	66
2.6.3	Clasificación anatomopatológica: OLGA/OLGIM.....	72
2.6.4	Marcadores serológicos.....	76
3.	HIPÓTESIS	85
4	OBJETIVOS PRINCIPALES	89
5.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	93
6	MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
	Diseño.....	97
	Criterios de inclusión (2 partes)	97
	Criterios de exclusión (2 partes).....	98

Variables seleccionadas:	98
Dependientes	98
Independientes	98
Variables generadas	100
Métodos bioquímicos	101
Métodos radiológicos.	102
Métodos endoscópicos.	102
Métodos anatomopatológicos.....	102
Métodos estadísticos.....	102
7. RESULTADOS.....	109
Descripción de la muestra	109
Comparación según la presencia de PACAs	119
Comparación según los títulos de PACAs.....	120
Predicción de la presencia de PACAs.....	124
Estadística descriptiva de las diferencias entre casos y controles	126

Identificación de factores predictivos de gastritis atrófica mediante regresión logística.....	130
Selección de los mejores modelos predictivos para presencia de gastritis atrófica mediante regresión logística multivariante.....	132
Estrategia diagnóstica.....	138
Hallazgos endoscópicos	147
Niveles de calcitonina	149
Principales resultados del estudio.....	150
8. DISCUSIÓN.....	155
8.1 Principales hallazgos	155
8.2 Prevalencia de PACAs positivos.....	157
8.3 Factores predictivos de GCA.....	166
8.3.1 Gastrina	168
8.3.2 Disminución de ferritina, hemoglobina y vitamina B12. Consecuencia o marcadores bioquímicos.....	171
8.4 La GCA como lesión preneoplásica.	176

8.4.1	Adenocarcinoma gástrico	178
8.4.2	Tumores carcinoides.....	182
8.5	Estrategia diagnóstica.....	186
9.	LIMITACIONES.....	191
10.	CONCLUSIONES.....	197
11.	ANEXO 1.....	203
12.	ANEXO 2.....	209
13.	BIBLIOGRAFÍA.....	215

ÍNDICE DE FIGURAS:

FIGURA 1:	Representación esquemática de las manifestaciones de la gastritis crónica autoinmune.....	54
FIGURA 2:	Diagrama de cajas de duración de EAT en años.....	115
FIGURA 3:	Diagrama de cajas de niveles de TSH	115
FIGURA 4:	Diagrama de cajas de niveles de gastrina	116
FIGURA 5:	Diagrama de cajas de los niveles de vitamina B12	116

FIGURA 6: Diagrama de cajas de los niveles de hemoglobina.	117
FIGURA 7: Diagrama de cajas del tamaño del nódulo tiroideo.....	117
FIGURA 8: Diagrama de cajas de dosis de levotiroxina.....	118
FIGURA 9: Diagrama de cajas para representar la variable duración de EAT según lo títulos de PACAs.....	122
FIGURA 10: Diagrama de cajas para representar la distribución de los valores de hemoglobina según los títulos de PACAs.	123
FIGURA 11: Diagrama de cajas para representar la distribución de los valores de vitamina B12 según los títulos de PACAs.	123
FIGURAS 12: Diagrama de cajas para representar la distribución de los niveles de gastrina según el títulos de PACAs.....	123
FIGURA 13: Curva ROC para predecir la presencia de GCA mediante el mejor modelo desarrollado	142
FIGURA 14: Proporción de pacientes con distintos hallazgos endoscópicos según títulos de PACAs.	147
FIGURA 15: Niveles de calcitonina en la muestra.	150
FIGURA 16: Principales resultados	151

ÍNDICE DE TABLAS:

TABLA 1: Percentiles de anticuerpos antiperoxidasa	110
TABLA 2: Percentiles de anticuerpos antitiroglobulina.....	110
TABLA 3: Percentiles de anticuerpos antireceptor de TSH	111
TABLA 4: Presencia y títulos de anticuerpos anticélula parietal gástrica.....	112
TABLA 5: Enfermedades autoinmunes asociadas en pacientes con EAT excluyendo GCA	113
TABLA 6: Características de la muestra estudiada	114
TABLA 7: Características de los pacientes según la positividad para PACAs	120
TABLA 8: Características de los pacientes según títulos de PACAs	121
TABLA 9: Predictores de PACAs positivos en pacientes con EAT .	125
TABLA 10: Diferencias entre casos y controles (variables cualitativas).	127
TABLA 11: Diferencias entre casos y controles (variables cuantitativas)	128
TABLA 12: Factores de riesgo en análisis univariante para presencia	

de GCA.....	131
TABLA 13: Clasificación del modelo tomando como punto de corte una probabilidad estimada de presentar $GCA > 0,5$	133
TABLA 14: La OR de las variables y su significación estadística... ..	134
TABLA 15: Capacidad predictiva de cada variable (Chi cuadrado)	135
TABLA 16: Capacidad de los predictores del modelo, OR y su significación estadística.....	137
TABLA 17: Modelo 1: prueba de despistaje con PACAs	139
TABLA 18: Modelo 2: adición de gastrina a la presencia de PACAs	140
TABLA 19: Modelo 3: adición de la presencia de otras enfermedades autoinmunes y de déficit de vitamina B12	141
TABLA 20: Sensibilidad y especificidad de los modelos diagnósticos según las variables incluidas en los mismos.	143
TABLA 21: Área bajo la curva de sus IC del 95% y su significación estadística.	144
TABLA 22: Comparación de la diferencia del poder predictivo entre modelos.	145

TABLA 23: Sensibilidad y especificidad de los modelos diagnósticos según las variables incluidas en los mismos..	148
---	-----

ABREVIATURAS:

- **AcFI:** Anticuerpos anti factor intrínseco.
- **AcTg:** Anticuerpos antitiroglobulina.
- **AcTPO:** Anticuerpos antiperoxidasa.
- **APECED:** del inglés, Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal displasia.
- **ASGEN:** del inglés, American Society for Gastrointestinal Endoscopy.
- **AcTSHR:** Anticuerpos anti-receptor de TSH.
- **AntiGAD:** Anticuerpos anti acido glutámico decarboxilasa.
- **ATA:** del inglés, American Thyroid Association.
- **CTLA 4:** Antígeno 4 del linfocito T citotóxico.
- **EAT:** Enfermedad Tiroidea Autoinmune.
- **ELISA:** del inglés, Enzime-Linked Immunosorbent Assays.
- **GCA:** Gastritis Crónica Atrófica.

- **GPT:** Transaminasa Glutámico Pirúvica.
- **HDL-C:** Colesterol-Lipoproteína de alta densidad.
- **HLA:** del inglés Human Leukocyte Antigen.
- **ICA:** Anticuerpos anticitoplasmáticos de los islotes pancreáticos.
- **IA2A:** Anticuerpos antitirosin-fosfatasa 2 (anticuerpos antiislotes de Langerhans).
- **IFI:** Inmunofluorescencia Indirecta.
- **LOH:** del inglés Loss of Heterozygosity.
- **MEN 2:** Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2.
- **MSI:** del inglés, Microsatellite Instability.
- **OLGA:** del inglés, Operation Link for Gastritis Assessment.
- **OLGIM:** del inglés, Operative Link on Gastric Intestinal Metaplastic.
- **PAAF:** Punción y aspiración con aguja fina.
- **PACAs:** Anticuerpos anticélula parietal.

- **PAS:** del inglés, Periodic Acid Schiff.
- **PTPN22:** del inglés, Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor 22.
- **Shh:** del inglés, sonic hedgehog.
- **TBII:** del inglés, Thyrotropin Binding Inhibitory Immunoglobulin.
- **TSH:** Tirotropina u Hormona Estimulante del Tiroides.
- **TSI:** del inglés, Thyroid Stimulation Immunoglobulina.
- **VCM:** Volumen corpuscular medio.

1. RESUMEN

1. RESUMEN

Introducción:

La EAT se define con la presencia de anticuerpos antitiroideos (AcTg, AcTPO, AcTSHR). Normalmente se asocia con disfunción tiroidea pero también puede haber normofunción tiroidea. La gastritis crónica autoinmune puede coexistir con EAT en el síndrome poliglandular autoinmune tipo 3b. Las consecuencias de una gastritis crónica autoinmune pueden ser importantes ya que se asocia con atrofia de mucosa gástrica, déficit de vitamina B12, hierro, metaplasia intestinal, tumores carcinoides y adenocarcinoma gástrico.

Hipótesis: La prevalencia de GCA en pacientes con EAT puede ser muy importante y por lo tanto justifica un despistaje; y así desarrollar una estrategia diagnóstica para seleccionar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de GCA y poder justificar la necesidad de realizar una endoscopia y optimizar su rentabilidad.

Ojetivos: Principales: 1) Estimar la prevalencia de GCA en pacientes con EAT. 2) Validar una estrategia diagnóstica para

seleccionar pacientes que se beneficiarían de la realización de endoscopias. **Secundarios:** 1) Determinar factores predictivos de la presencia de PACAs positivos en pacientes con EAT. 2) Determinar factores predictivos de GCA en pacientes con EAT. 3) Establecer la eventual relación entre hipergastrinemia e hipercalcitoninemia en pacientes con EAT.

Diseño del estudio: Primera fase: estudio transversal con dos vertientes: Descriptiva para evaluar la prevalencia de GCA en pacientes con EAT; y analítica para evaluar factores predictivos de la presencia de PACAs en pacientes con EAT. **Segunda fase:** estudio caso control en el que se seleccionan pacientes con EAT y GCA diagnosticada por endoscopia (casos) y pacientes con EAT y endoscopia normal (controles) para determinar factores predictivos de GCA.

Principales resultados y conclusiones: La prevalencia de PACAs en nuestra muestra de pacientes con EAT fue del 22,9%. Los factores asociados significativamente con presencia de PACAs positivos fueron el déficit de vitamina B12, la presencia de otras

enfermedades autoinmunes y la duración más prolongada de la EAT. Si consideramos los títulos de PACAs encontramos que los títulos elevados de estos anticuerpos se asociaban con niveles más bajos de vitamina B12, niveles más elevados de gastrina, mayor duración de la EAT, mayor prevalencia de otras enfermedades autoinmunes y títulos elevados de AcTPO. Las variables que se asociaron significativamente con la presencia de PACAs positivos fueron la duración de la EAT y la presencia de otras enfermedades autoinmunes

Los factores predictivos de GCA (sin metaplasia el 28,4% y con metaplasia el 16,7%) en pacientes con EAT son: presencia de otra enfermedad autoinmune, gastrina elevada, presencia de PACAs positivos y déficit de B12.

La estrategia diagnóstica propuesta para evaluación endoscópica de GCA en pacientes con EAT es la determinación inicial de PACAs como prueba de despistaje. Con la determinación de gastrina en aquellos pacientes con PACAs positivos se consigue mejorar la especificidad al 90,2% manteniendo una sensibilidad del 86,7%. El mejor punto de corte de gastrina fue estimado mediante curva ROC en

>318 pg/ml. Además, podemos utilizar la información sobre déficit de B12 y presencia de otras enfermedades autoinmunes como datos de apoyo.

En relación con la influencia de la hipergastrinemia sobre las cifras de calcitonina no encontramos relación significativa entre cifras de gastrina y calcitonina

Recomendación para la práctica clínica habitual: recomendamos despistaje sistemático de GCA mediante PACAs en todos los pacientes con EAT. Si los PACAs son positivos recomendamos medición de gastrina y realización de endoscopia ante valores > 318 pg/ml, especialmente si además hay datos de presencia de otras enfermedades autoinmunes o de déficit de vitamina B12.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN:

2.1 Patogenia y marcadores de enfermedad tiroidea autoinmune.

La enfermedad tiroidea autoinmune (EAT) está bien definida por la presencia de anticuerpos circulantes y la presencia de las células T reactivas contra uno u otro antígeno tiroideo en la mayoría de los pacientes. Existen tres tipos de anticuerpos antitiroideos: anticuerpos antitiroglobulina (AcTg), anticuerpos antiperoxidasa (AcTPO) y anticuerpos antireceptor de la TSH (AcTSHR).

Los anticuerpos AcTg y AcTPO parecen ser una respuesta secundaria al daño tiroideo, y posiblemente no son la causa primaria de la enfermedad, aunque pueden contribuir a su desarrollo y cronicidad. Ambos tipos de anticuerpos son policlonales y aunque son de la clase IgG no están limitados a una subclase IgG en particular. Estos anticuerpos pueden contribuir a desarrollar los mecanismos de la enfermedad. Los AcTPO en la superficie de células B pueden estar involucrados en la presentación del antígeno, activando así las células

T específicas del tiroides. Otros pueden tener actividad citotóxica fijadora del complemento. Los AcTPO se correlacionan con el daño tiroideo y la infiltración linfocítica.

La enfermedad que se asocia con los AcTg y AcTPO es la tiroiditis crónica autoinmune o enfermedad de Hashimoto si se asocia con bocio o tiroiditis atrófica si engloba tiroides atrófico. Ambos anticuerpos se encuentran en casi el 100% de estos pacientes, pero los AcTPO son los que tienen mayor afinidad y se encuentran en más altas concentraciones. Estos anticuerpos también se pueden encontrar en el 50-90% de los pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow e indica tiroiditis asociada con una infiltración linfocítica heterogénea. Aunque estos datos orientan hacia una causa autoinmune de hipertiroidismo no son pruebas sensibles ni específicas de esta situación. Los AcTSHR siguen siendo la prueba de elección en estos pacientes.

En las zonas en las que hay un aporte insuficiente de yodo, esta deficiencia es la principal causa de hipotiroidismo. En el territorio en el que el aporte de yodo es el adecuado, la principal causa de

hipotiroidismo es la tiroiditis crónica autoinmune.

La prevalencia de los anticuerpos antitiroideos depende de la técnica utilizada para su detección. Los AcTg y AcTPO pueden ser casi cinco veces más frecuentes en mujeres que en hombres. Son también más frecuentes en familiares de pacientes con trastornos tiroideos autoinmunes y aumentan a medida que aumenta la edad. Con una función tiroidea normal, la presencia de estos anticuerpos es un factor de riesgo significativo para familiares de los pacientes afectados por una EAT.

Muchos pacientes con tiroiditis crónica autoinmune presentan una función tiroidea normal valorada bioquímicamente. Una vez que los títulos de anticuerpos están aumentados generalmente persisten en el tiempo ya que la disminución de éstos de forma espontánea es muy infrecuente. Entre la población libre de enfermedad, los AcTg son positivos en un 10,4% y los AcTPO en un 11,3%. Estos anticuerpos son más comunes en mujeres que en hombres y aumentan con la edad. Únicamente los AcTPO positivos se asocian de forma significativa con hipotiroidismo. La presencia de títulos elevados de AcTPO en

pacientes con hipotiroidismo subclínico nos ayuda a predecir la progresión hacia el hipotiroidismo clínico. (1)

Se encuentran anticuerpos circulantes específicos de la Enfermedad de Graves-Basedow dirigidos contra el receptor de TSH (AcTSHR), que se comportan como anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI Thyroid stimulation immunoglobulina) o antagonistas (TBII thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin). Los anticuerpos estimulantes pueden competir con la fijación de la TSH en su receptor específico de membrana y además, activar la adenilatociclasa. Los autoanticuerpos antagonistas que son estructuralmente similares pero con diferente bioactividad en el suero de pacientes con tiroiditis autoinmunes compiten en la unión al receptor de TSH sin estimular las células tiroideas, y pueden bloquear el sitio de unión del ligando y actuar como un antagonista de los receptores de TSH. Otros son neutrales en su bioactividad y no bloquean la actividad de la TSH ni estimulan al receptor.

La Enfermedad de Graves Basedow es la patología autoinmune en la cual los AcTSHR estimulan los receptores de TSH, aumentando

así la producción de hormona tiroidea. El hipertiroidismo por Graves- Basedow supone el 80% de los hipertiroidismos en los territorios con ingesta de yodo adecuada y el bocio multinodular supone el 50 % en las áreas con baja ingesta de yodo. Casi la mitad de las personas con Graves Basedow tienen antecedentes familiares de disfunción tiroidea, debido a una importante influencia genética. Se cree que el 80% de la susceptibilidad puede ser debida a factores genéticos y que el 20 % restante puede ser debido a factores medioambientales. Hay tres regiones de genes asociados al hipertiroidismo por Graves Basedow que es la región del antígeno leucocitario humano, CTLA4 y PTPN22 que a su vez están implicados en la función inmunitaria y también asociados a las causas de otras enfermedades autoinmunes. (2) (3)

Los factores medioambientales que pueden asociarse con el desarrollo de la EAT son: estrés, tabaco, exceso de yodo, deficiencia de selenio y de vitamina D, irradiaciones, polución, infecciones, litio e inmunomoduladores. (4)

2.2 Asociación de patología autoinmune con patología tiroidea neoplásica.

2.2.1 Cáncer diferenciado de tiroides.

El carcinoma tiroideo se da en el 8,7 por 100.000 habitantes. El carcinoma papilar de tiroides es el cáncer tiroideo más prevalente y representa el 70-80% de los cánceres de tiroides. Se ha encontrado asociación entre tiroiditis de Hashimoto y carcinoma papilar de tiroides. El nexo entre estas dos patologías puede explicarse por el hecho de que la inflamación crónica nos lleva a una predisposición neoplásica. En la literatura nos encontramos datos discordantes; estudios en los que se ha demostrado un alto riesgo de carcinoma papilar de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y otros estudios en los que no se ve incrementado el riesgo. Además no tenemos claro si la tiroiditis de Hashimoto predispone al desarrollo de carcinoma papilar de tiroides, si ésta es un hallazgo casual que coexiste con el carcinoma papilar de tiroides o si es parte de la respuesta del sistema inmunológico por el tumor.

En la literatura vemos que hay diferencias significativas en la

prevalencia y en el riesgo de presentar carcinoma papilar de tiroides en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto según obtengamos la muestra vía PAAF o tiroidectomía. En estudios poblacionales, donde las muestras se obtienen por PAAF, la prevalencia de carcinoma papilar de tiroides en Hashimoto es de 1,20 % con una OR de 0,69. Por otro lado, en estudios en los que los datos los obtenemos de las muestras de tiroidectomías, la prevalencia y OR fueron del 27,56 % y de 1,59 respectivamente. Esta variabilidad se debe a las diferentes formas de obtención de la muestra y a la heterogeneidad de la población (etnia, geografía, sexo...). Las indicaciones de tiroidectomías en pacientes con tiroiditis de Hashimoto no se detallan en la mayoría de los estudios. En los trabajos en los que se mencionan estas indicaciones, la tiroidectomía se realiza en pacientes no respondedores al tratamiento supresor tiroideo, aquellos con síntomas compresivos en el cuello, PAAF sospechosa de malignidad o no concluyente o si referían antecedentes como irradiación en el cuello, parálisis del nervio recurrente, dolor o adenopatías. Hay que tener en cuenta, que la mayoría de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto no

requerían cirugía. Así que, los pacientes que eran tratados con cirugía eran pacientes con mayor riesgo de malignidad comparados con la población general con tiroiditis de Hashimoto.

Dado que los resultados obtenidos son tan diferentes, nos planteamos si la PAAF es una prueba adecuada para la monitorización del nódulo tiroideo. La utilidad de la PAAF en el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides en pacientes con Hashimoto con nódulos tiroideos se reconoce con una sensibilidad $>90\%$ y con un valor predictivo negativo de 96% . Sin embargo, la precisión diagnóstica disminuye en nódulos con células foliculares o de Hürthler. Los cambios en las células foliculares en pacientes con tiroiditis de Hashimoto pueden ser equívocos dando lugar a falsos positivos. Además una neoplasia puede ser no diagnosticada debido a una muestra celular inadecuada en la PAAF en tiroiditis de Hashimoto, dando lugar a falsos negativos. Aunque es posible que los carcinomas papilares de tiroides podrían ser ocasionalmente no diagnosticados por PAAF, el significado clínico considerando la morbilidad y mortalidad no se conoce. Varias series han publicado que la probabilidad de

encontrar un carcinoma papilar incidental en las autopsias oscila entre 3-36%. Esto implica que estos carcinomas papilares asintomáticos pueden tener un pequeño impacto en la supervivencia del paciente. Aunque la PAAF tiene sus defectos como método diagnóstico, sirve como un buen procedimiento diagnóstico inicial para excluir un carcinoma papilar tiroideo clínicamente relevante antes de tomar otras medidas más agresivas como puede ser la tiroidectomía.

Se han postulado varias hipótesis para explicar la unión entre las dos enfermedades. Se ha visto en pacientes con tiroiditis de Hashimoto diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides que tienen mayor infiltración linfocitaria que los que no tienen carcinoma papilar de tiroides.

La coexistencia de las dos enfermedades es más frecuente en mujeres jóvenes, en tumores más pequeños, con menor frecuencia de invasión capsular y metástasis ganglionares y mejor pronóstico. Además estos pacientes tienen menor probabilidad de desarrollar recurrencia y tienen una mayor supervivencia.

Es importante distinguir entre infiltración linfocitaria focal o difusa alrededor del tumor. La tiroiditis de Hashimoto se ha definido como una infiltración linfocitaria difusa más que peritumoral únicamente. El significado de esto es que la tiroiditis de Hashimoto no representa una reacción al tumor únicamente, sino que es un proceso crónico independiente. En la inflamación crónica hay alteraciones reactivas del estroma por el daño que producen las citoquinas y los factores de crecimiento. Esto podría inducir una transformación maligna en las células epiteliales resultando así el desarrollo del tumor. Por el contrario, la infiltración linfocitaria de la tiroiditis de Hashimoto también podría ser una respuesta inmunológica al tumor que contribuiría a una evolución favorable del carcinoma papilar de tiroides comparado con otros cánceres tiroideos. La infiltración linfocitaria dentro o alrededor del tumor se relaciona con la existencia de tiroiditis linfocitaria crónica y esto podría explicar el efecto protector de la tiroiditis linfocitaria crónica al coexistir con el carcinoma papilar de tiroides.

Otra hipótesis para la relación causal entre la tiroiditis de Hashimoto y el carcinoma papilar de tiroides es que los niveles elevados de TSH encontrados en pacientes hipotiroideos con tiroiditis de Hashimoto estimulan la proliferación del epitelio folicular, favoreciendo el desarrollo del carcinoma papilar de tiroides. (5)

2.2.2 Cáncer medular de tiroides.

La EAT puede asociarse a presencia de nódulos tiroideos. Es controvertida la necesidad de la determinación sistemática de calcitonina para el despistaje de carcinoma medular. El carcinoma medular de tiroides se origina de las células parafoliculares o células C del tiroides, las cuales secretan calcitonina. La mayoría son tumores esporádicos, pero un 25 % son formas familiares que se pueden detectar con estudio molecular de la presencia del protooncogen RET. El pronóstico de estos tumores es malo porque cuando se detectan, frecuentemente suelen presentar metástasis a distancia. Así que, la detección temprana y el tratamiento quirúrgico radical, es imprescindible para mejorar la morbimortalidad del carcinoma medular de tiroides. El carcinoma medular lo encontramos en el 0,6%

de los nódulos tiroideos y representa 5-10% de los carcinomas tiroideos. La calcitonina es un parámetro muy sensible para hacer un diagnóstico temprano del carcinoma medular. (6) Un estudio retrospectivo incluyó 5.018 pacientes con nódulos tiroideos que se sometieron a tiroidectomía total y a los que, previamente a la intervención quirúrgica, se les valoraron los niveles de calcitonina. Hipercalcitoninemia se vio en 67 pacientes; se diagnosticó carcinoma medular en 16 pacientes y la calcitonina media basal fue de 6.250 pg/ml (39-62.500). (7) (8) (9)

La patología de las células C tiroideas podemos confirmarla cuando el test de pentagastrina (estímulo de calcitonina con pentagastrina) es patológico. Se consideran valores normales de calcitonina basal < 10 pg/ml y calcitonina tras estímulo con pentagastrina < 30 pg/ml. Una calcitonina basal >30 pg/ml y una calcitonina tras estímulo >100 pg/ml implica etiología tumoral (carcinoma medular de tiroides u otros tumores neuroendocrinos). Una calcitonina basal 10-30 y estimulada 30-100 probablemente son secundarios a hiperplasia de células C. Haciendo necesario controlar

los niveles de calcitonina y si aumenta sería necesario intervenir. La prevalencia de carcinoma medular de tiroides es baja en la tiroiditis de Hashimoto, pero ante una hipercalcitoninemia habrá que realizar el test de estímulo con pentagastrina. (10) (11)

Se ha comprobado que los valores de calcitonina estimulada con calcio intravenoso (gluconato cálcico intravenoso 25 mg/kg a 10ml/min) son superponibles a los resultados obtenidos con el estímulo con pentagastrina; además tiene menos efectos secundarios y es menos costoso. Se diagnostica carcinoma medular de tiroides en hombres si la calcitonina estimulada con calcio intravenoso está por encima de 1620 pg/ml y en mujeres por encima de 184 pg/ml. Estos resultados sugieren que este test podría sustituir al test de pentagastrina.

Nos podemos encontrar con valores elevados de calcitonina que no son producidos por carcinoma medular de tiroides y se pueden deber a hipercalcemia, hipergastrinemia, tumores neuroendocrinos, insuficiencia renal, carcinoma papilar y folicular de tiroides, bocio, tiroiditis autoinmune, síndrome de intestino corto y al tratamiento con

inhibidores de la bomba de protones, beta-bloqueantes y glucocorticoides. (12)

Las sociedades dan diferentes recomendaciones a la hora de determinar los niveles de calcitonina en la patología nodular tiroidea. El consenso europeo recomienda la determinación de calcitonina en la evaluación del nódulo tiroideo, mientras que la American Thyroid Association (ATA) no se define a favor ni en contra de la determinación de calcitonina.

La hipergastrinemia asociada a GCA podría estimular la producción de calcitonina por las células C tiroideas en pacientes con autoinmunidad tiroidea. La prevalencia de hipergastrinemia con EAT es del 10% aproximadamente. Se ha visto que pacientes con anemia perniciosa y EAT tienen niveles de calcitonina basal y estimulada mayores que pacientes con anemia perniciosa sin EAT. (13) (14)

2.2.3 Linfoma tiroideo:

El linfoma tiroideo primario es muy poco frecuente ya que supone menos del 5% de la patología tiroidea maligna y menos del 2 % de los linfomas extranodales. La incidencia es de 2 por un millón de

habitantes. Es más frecuente en mujeres que se encuentran entre la sexta y séptima década de la vida. El linfoma tiroideo ocurre cuando los linfocitos que residen en la glándula tiroidea se transforman en células malignas. La clasificación es: linfomas de células B, linfomas de células T, linfomas de células Natural Killer y linfomas Hodgkin. El más frecuente es el linfoma no Hodgkin de células B de tipo difuso. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen mayor riesgo de desarrollar un linfoma tiroideo, con un riesgo relativo de 67 comparado con las personas que no presentan la tiroiditis autoinmune. La transformación de una tiroiditis de Hashimoto a linfoma tiroideo es una situación excepcional (<0,5% de los casos), pero los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen mayor riesgo de desarrollar un linfoma tiroideo que la población en general. (15) (16)

2.3 Asociación de enfermedades autoinmunes organoespecíficas.

Nos podemos encontrar asociación entre distintas enfermedades autoinmunes y por lo tanto, ya en 1980, Neufeld y Blizzard

describieron una clasificación de cuatro tipos diferentes de combinación de estas enfermedades autoinmunes que se denominaron síndromes poliglandulares autoinmunes.

Así que, distintas enfermedades autoinmunes pueden presentarse asociadas dando lugar a síndromes con fisiopatología y características distintas:

–Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia APECED). Está causado por mutaciones del gen regulador autoinmune (autoimmune regulator gene AIRE), se hereda de forma autosómica recesiva y se presenta con una baja frecuencia. Se define por la presencia de 2 ó 3 de las siguientes patologías: candidiasis mucocutánea, insuficiencia adrenal autoinmune y/o hipoparatiroidismo.

–Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2. Es la forma más común y asocia 2 de las 3 patologías siguientes: Diabetes Mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, y/o EAT. La insuficiencia adrenal autoinmune debe estar siempre presente. Pueden existir otras

enfermedades autoinmunes asociadas, como el hipogonadismo primario, la miastenia gravis, la enfermedad celíaca, la GCA, anemia perniciosa y el vitiligo. Tiene una base genética basada en HLA, al igual que la diabetes mellitus tipo 1.

–Síndrome poliglandular tipo 3: se asocia la EAT con otras enfermedades autoinmunes, excluyendo la insuficiencia suprarrenal, el hipoparatiroidismo y la candidiasis crónica. Se diferencian tres subtipos: tipo 3a en el que se asocia EAT con diabetes mellitus tipo 1; el tipo 3b asocia EAT con gastritis atrófica – anemia perniciosa; y el tipo 3c que consiste en la asociación de EAT con vitiligo y/o alopecia y/o enfermedad autoinmune órgano-específica (enfermedad celíaca, hipogonadismo o miastenia gravis).

–Síndrome poliglandular tipo 4: se asocian dos o más enfermedades autoinmunes órgano-específicas, sin corresponderse con un síndrome poliglandular tipo 1, 2 ó 3.

Así que no debe sorprendernos que haya un aumento de la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes en pacientes con EAT:

diabetes mellitus tipo 1, gastritis atrófica autoinmune, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, miastenia gravis, enfermedad celiaca, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc...

La anemia perniciosa puede ocurrir en más del 4% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, del 2-12% de los pacientes con EAT, 6 % de aquellos con enfermedad de Addison, 9 % de aquellos con hipoparatiroidismo y del 3-8% de aquellos con vitiligo.

En presencia de cualquier enfermedad autoinmune como diabetes mellitus tipo 1 o enfermedad de Addison, o alteraciones cromosómicas como síndrome de Down y síndrome de Turner, o tratamientos con litio, interferon y amiodarona, o ante un exceso de la ingesta de yodo, la medición de AcTPO nos proporciona información sobre el riesgo de desarrollar hipotiroidismo. (4) (17) (18) (19) (20) (21) (22)

Aproximadamente, entre 40-50 % de los pacientes con insuficiencia adrenal autoinmune desarrollarán un síndrome poliglandular autoinmune. En un estudio en el que se seleccionaron pacientes con insuficiencia adrenal autoinmune, se estudiaron

marcadores autoinmunes de otras enfermedades (diabetes mellitus tipo 1, gastritis autoinmune, tiroiditis y enfermedad celiaca). Se encontraron anticuerpos positivos para diabetes en el 31.5% de los pacientes, para gastritis autoinmune en un 42,1 % (62,5% con hipergastrinemia, 25% con déficit de hierro y 12,5% con anemia). Los anticuerpos antitiroideos se encontraron positivos en el 63,2 % de los pacientes y el 75 % de ellos tenían disfunción tiroidea (88,9 % hipotiroidismo); los marcadores de enfermedad celiaca no se detectaron en esta población. Criterios suficientes para diagnosticar un síndrome poliglandular autoinmune se encontraron en el 73,7 % de los pacientes (85,7 % síndrome poliglandular tipo 2; 14,3 % síndrome poliglandular tipo 3). Se vio que en estos pacientes con enfermedad de Addison, las asociaciones más comunes fueron con la EAT (63.2 %) y con la enfermedad gástrica autoinmune (42.1 %). (23)

2.4 Patogenia de la gastritis crónica atrófica (GCA).

Hay una elevada prevalencia de GCA en pacientes con diabetes

mellitus tipo 1 y en aquellos con EAT, puede alcanzar hasta el 33%. La asociación entre EAT y GCA, o gastritis tipo A, ha sido incluida en el síndrome poliglandular tipo 3.

La gastritis autoinmune y la anemia perniciosa son enfermedades autoinmunes comunes con una prevalencia de 2 % y del 0,15-1% respectivamente en la población en general y aumenta con la edad. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o en la EAT la prevalencia es de 3-5 veces mayor.

Los anticuerpos anticélula parietal (PACAs) se pueden encontrar en 22 % de los pacientes con Enfermedad de Graves Basedow y en 32-40 % de los pacientes con hipotiroidismo autoinmune. La anemia perniciosa está presente en un 2% de los pacientes con Enfermedad de Graves Basedow y en un 4-12% de aquellos con tiroiditis de Hashimoto. Además más del 50 % de los pacientes con gastritis autoinmune/ anemia perniciosa tienen AcTPO positivos. Esta asociación entre la EAT y la gastritis crónica autoinmune sugiere que haya un cruce inmunológico. A este respecto, un grupo de trabajo encontró homología entre un péptido de la peroxidasa tiroidea y un

antígeno de la célula parietal gástrica (H/K ATPasa).

La GCA autoinmune se caracteriza por la atrofia del cuerpo y del fundus gástrico, y por la presencia de anticuerpos contra las células parietales (PACAs) y contra sus productos de secreción, factor intrínseco (Ac FI). Los PACAs y Ac FI están presentes en un 60-85% y en un 30-50% de los pacientes respectivamente. La autoagresión cronicada de la bomba de protones, ATPasa H⁺/k⁺ puede producir disminución de la secreción de ácido gástrico, hipergastrinemia y anemia ferropénica. En estadios más avanzados, puede producir deficiencia de vitamina B12, que es 10 veces más frecuente en diabéticos tipo 1 que en pacientes no diabéticos. Pacientes jóvenes afectados de EAT tienen una prevalencia de positividad de PACAs del 14-21%. La anemia perniciosa se da entre 2-12 % de los pacientes con EAT, en un 6% de los pacientes con enfermedad de Addison, en el 9% de los pacientes con hipoparatiroidismo, y entre 3-8% de los pacientes con vitíligo. La anemia por deficiencia de hierro está presente en 20-40 % de los pacientes con GCA autoinmune, mientras que la anemia perniciosa puede ser diagnosticada 15-25% de los pacientes. La

progresión de GCA a anemia perniciosa es probable que ocurra entre los 20 y 30 años.

La presencia de GCA se ha asociado con diferentes factores predisponentes.

- a) Factores demográficos: la prevalencia de los PACAs positivos aumenta con la edad: desde el 2,5% en la tercera década hasta el 12% en octava década en la población en general. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los PACAs se encuentran entre el 10-15% de los niños y entre el 15-25% de los adultos. Algunos autores han publicado una mayor prevalencia de PACAs positivos en las mujeres aunque este dato no ha sido confirmado de forma consistente.

- b) Factores inmunogenéticos: puede haber una predisposición genética autosómica dominante ya que se ha visto una asociación familiar; se detectan PACAs y gastritis autoinmune en el 20-30 % de los familiares de pacientes con anemia perniciosa. Pacientes que presentan anemia perniciosa y otra enfermedad endocrina asociada a menudo tienen genotipos predisponentes DR3/DR4. Estos datos

sugieren heterogeneidad genética. Se ha observado una asociación con haplotipos HLA B-8 y DR-3.

- c) Factores ambientales: Helicobacter Pylori puede estar implicado en la inducción de gastritis autoinmune. El hallazgo de anticuerpos gástricos en un 20-50% de los pacientes infectados por Helicobacter Pylori y la existencia de publicaciones que demuestran una correlación positiva entre los anticuerpos gástricos y anticuerpos de Helicobacter Pylori en pacientes con gastritis autoinmune o anemia perniciosa sugiere que la infección crónica por Helicobacter Pylori va ligada a la autoinmunidad gástrica. Por otra parte, la erradicación de Helicobacter Pylori en pacientes con anticuerpos antigástricos, nos lleva a una pérdida de estos anticuerpos en algunos sujetos. Esto datos sugieren una posible reversibilidad de la atrofia de la mucosa gástrica.

(24)

Las gastritis por Helicobacter Pylori y las gastritis atróficas metaplásicas comparten algunas características clínicas y patológicas. Ambas se asocian con formas atróficas del cuerpo gástrico y con hipoclorhidria. Los test serológicos para determinar Helicobacter

Pylori son útiles en estos pacientes.

Sin embargo, los pacientes con GCA pueden estar menos infectados por Helicobacter Pylori y este hecho podría tener dos explicaciones posibles:

- Que el epitelio metaplásico no es el adecuado para la colonización del Helicobacter Pylori

- Que la asociación con hipocloridia favorece el sobrecrecimiento de otras bacterias.

La obtención de estos hallazgos podría explicarse por la teoría de que la gastritis por Helicobacter Pylori sería el desencadenante de la GCA metaplásica autoinmune y de la anemia perniciosa. Esta teoría se propuso a propósito de un estudio en el que se incluían a 160 pacientes con gastritis autoinmune en los que se identificaba una hipergastrinemia y PACAs altamente positivos. Estos pacientes se dividieron en tres grupos: los que incluían deficiencia de hierro, volumen corpuscular bajo (52 % de los pacientes), los que presentaban volumen corpuscular normal (30 % de los pacientes), y

los que presentaban volumen corpuscular elevado (18% de los pacientes). La progresión de la anemia por deficiencia de hierro se correlacionaba fuertemente con la edad. Además, la prevalencia de infecciones por *Helicobacter Pylori* era mucho más elevada en los pacientes que tenían menos de 20 años (88 %); y disminuía a un 12,5% en aquellos pacientes mayores de 60 años. Estas observaciones apoyan la hipótesis de que el *Helicobacter Pylori* desencadena el desarrollo de gastritis autoinmune, la cual progresa clínicamente desde una anemia por déficit de hierro hacia un déficit de cobalamina. La infección por *Helicobacter Pylori* también se ha asociado con anemia ferropénica sin evidenciarse pérdida de sangre de causa gastrointestinal, por mecanismos que son desconocidos.

En las glándulas oxínticas del cuerpo y fundus gástrico hay células parietales y principales. La etiología autoinmune de la gastritis atrófica puede explicarse de la siguiente manera: los PACAs actúan contra la H/K/ ATPasa de las células parietales gástricas. Al desaparecer las glándulas oxínticas, disminuye la producción de ácido clorhídrico y de factor intrínseco por las células parietales. La

hipoclorhidria produce hipergastrinemia y debido a la pérdida de células principales disminuye la producción de pepsinógeno I sérico. (3); La hipergastrinemia crónica causa hiperplasia de las células enterocromafines en la mucosa oxíntica que puede progresar hasta displasia y tumores carcinoides gástricos. Los PACAs son los marcadores inmunológicos de GCA mientras que la elevación de gastrina y disminución de pepsinógeno y grelina son sus marcadores bioquímicos. (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33)

2.5 Consecuencias de la GCA

La GCA se asocia a patologías específicas: anemia ferropénica, déficit de vitamina B12 y anemia perniciosa, metaplasia intestinal, hipergastrinemia, con estimulación de células enterocromafines gástricas y aumento de riesgo de tumores carcinoides gástricos y de adenocarcinomas gástricos. Las lesiones precancerosas se encuentran frecuentemente en las biopsias gástricas de pacientes con gastritis crónica. (24) (25) (34)

2.5.1 Anemia por déficit de hierro

Aproximadamente entre 20-30% de los pacientes con anemia por déficit de hierro en los que no se evidencia sangrado digestivo, pueden tener asociada una gastritis autoinmune. Esta deficiencia de hierro puede coexistir con una anemia perniciosa. El estudio de la sangre periférica muestra una anemia microcítica hipocrómica, con disminución de los niveles de hierro sérico (< 50 microgr/dl en varones y < 12 microgr/dl en mujeres), el índice de saturación de transferrina es menor o igual al 20% y una disminución de la concentración de ferritina (< 20 microgr/l en varones y < 12 microgr/l en mujeres). En la biopsia de médula ósea se ve ausencia de hierro y se almacena como hemosiderina en las células reticuloendoteliales. La biopsia de médula ósea es la prueba definitiva para el diagnóstico de la deficiencia de hierro, pero es invasiva. Los receptores de transferrina se han propuesto como el marcador más sensible no invasivo de la deficiencia de hierro debido a las pequeñas variaciones de los valores en el día a día, independientemente de procesos inflamatorios, insuficiencia hepática y de alteraciones hormonales. Los síntomas y

signos de la deficiencia de hierro incluyen palidez, fatiga, mala tolerancia al ejercicio, palpitaciones, déficit en la concentración, inmunodeficiencia, e incluso aumento de la frecuencia de partos pretérmino. El diagnóstico precoz y el tratamiento de la deficiencia de hierro y de la situación clínica que lo origina, podría reducir la morbilidad de forma significativa. El tratamiento consiste en la suplementación oral de hierro (80-240 mg/día de sulfato ferroso). También podría administrarse el hierro de forma intravenosa en situaciones clínicas de malabsorción o intolerancia digestiva. El estado del hierro en un paciente depende de la cantidad de hierro en la dieta, de su biodisponibilidad y de la pérdida de hierro. Aunque la absorción del hierro no se da en el estómago, el ácido gástrico hidrocólico tiene un papel importante. El ácido hidrocólico no sólo ayuda a la separación del hierro de las proteínas de unión por la desnaturalización de estas proteínas, sino que también ayuda en la transformación del hierro férrico a ferroso, necesario para mejorar la absorción. La disminución de la acidez gástrica, debida a la autoagresión crónica a la ATPasa H⁺/K⁺ en las gastritis autoinmunes,

puede reducir la absorción del hierro y producir anemia por deficiencia de hierro. (24) (25) (35) (36) (37) (38)

2.5.2 Anemia perniciosa

La anemia perniciosa puede considerarse como un estadio avanzado de la gastritis autoinmune (39). Aproximadamente, entre 10-15% de los pacientes con PACAs positivos y más del 25% de los pacientes con gastritis autoinmune presenta anemia perniciosa. Hay dos mecanismos responsables de la mala absorción de la vitamina B12 en pacientes con anemia perniciosa. En primer lugar, la pérdida progresiva de las células parietales nos lleva a una insuficiente producción de factor intrínseco y a una reducción de la absorción de la vitamina B12. En segundo lugar, los Ac FI previenen de la formación del complejo factor intrínseco –vitamina B12.

El estudio de la sangre periférica revela macrocitosis y anemia, niveles de vitamina B12 disminuidos y concentración de ácido fólico normal. La presentación más común es la anemia. Las manifestaciones digestivas incluyen glositis atrófica y una predisposición a tumores gástricos. Las complicaciones neurológicas

incluyen neuropatía periférica que se manifiesta con parestesias, alteración de la sensibilidad normalmente en las piernas, alteración del nivel cognitivo como confusión y alteración de la memoria e incluso psicosis (locura megaloblástica). La degeneración neurológica subaguda combinada de la columna espinal lateral y dorsal pueden ocurrir incluso previamente al desarrollo de la anemia, particularmente en ancianos. La enfermedad se asocia con neuropatía, la cual es simétrica y afecta más a las piernas que a los brazos. Comienza con parestesias y ataxia asociada con pérdida de la sensibilidad vibratoria y de la posición; y puede progresar hasta producir una debilidad importante, espasticidad, clonicidad, paraplejia e incontinencia fecal y urinaria. El diagnóstico precoz y el tratamiento del déficit de vitamina B12 podrían reducir la morbilidad. El tratamiento clásico es administrar 100 - 1000 microgramos de vitamina B12 intramuscular al día, durante una semana seguido de 1000 microgramos de vitamina B12 intramuscular mensual; también es posible el tratamiento vía oral a dosis elevadas (>500 microgramos/día). La dosis recomendada por vía oral para el

tratamiento del déficit de vitamina B12 es 1 mg al día durante un mes y posteriormente 125-250 microgramos al día como dosis de mantenimiento. Cuando hay anemia perniciosa la dosis de mantenimiento suele ser 1 mg al día. (24) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51)

2.5.3 Tumores carcinoides.

Los pacientes con GCA tienen un riesgo aumentado de desarrollar tumores carcinoides y adenocarcinomas gástricos. La hipoclorhidria asociada a la GCA induce hiperplasia de las células G que son las responsables de la producción de gastrina y por tanto hipergastrinemia. La gastrina produce un efecto trófico en las células endocrinas en la mucosa atrófica y metaplásica, con un aumento en número y también un aumento de nódulos hiperplásicos en las glándulas. (24) (25)

Los tumores carcinoides gástricos se pueden desarrollar entre 4-9% de los pacientes con gastritis autoinmune/anemia perniciosa. Más del 85% de los tumores carcinoides gástricos están asociados con gastritis autoinmune y anemia perniciosa. En la diabetes mellitus tipo

1, los cambios proliferativos de las células enterocromafines ocurren aproximadamente en el 9% de los pacientes con PACAs positivos y por encima del 30% de los que tienen gastritis autoinmune. Estos datos nos aportan una razón importante para justificar la importancia del screening, diagnóstico temprano y tratamiento. Los tumores normalmente se identifican de forma casual en el estudio endoscópico de la anemia. Los síntomas que se presentan más frecuentemente son dolor abdominal, flushing, diarrea, sintomatología relacionada con anemia y muy raramente, síndrome carcinoide (52). La gastroscopia con el estudio histológico (inmunohistoquímica para Cromogranina A y/o enosala neurona-específica) es la herramienta diagnóstica más útil. Sin embargo, la gastroscopia puede considerarse una prueba molesta, y el diagnóstico es difícil en ocasiones debido a que tales lesiones normalmente no son reconocidas endoscópicamente y están distribuidas de forma errática por lo que pueden ser omitidas. Además, un aumento de la densidad de células enterocromafines en la mucosa atrófica puede no ser debido a una hiperplasia verdadera sino a la expresión de una atrofia glandular selectiva de células

enterocromafines. Por ello, la morfología puede inducir a error y nos puede llevar a sobrediagnosticar o infradiagnosticar las masas de células enterocromafines. La medición de Cromogranina A sérica puede indicar la presencia de un incremento de la masa de células enterocromafines más tempranamente que los métodos morfológicos (53) (54) (55). La Cromogranina A puede ser liberada a la circulación por las células enterocromafines del estómago. Sus niveles se correlacionan con la densidad de estas células en el cuerpo y fundus gástrico y con los niveles de gastrina. La Cromogranina A tiene una especificidad del 85-90% y una sensibilidad del 70-80% en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. Un estudio reciente muestra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 59% de la Cromogranina A para la detección de la hiperplasia o displasia de las células enterocromafines (56). Por lo tanto, podría ser recomendable, además de la realización de gastroscopia y biopsia, la medición de Cromogranina A en pacientes con PACAs positivos, especialmente en aquellos con hipergastrinemia, quienes tienen alto riesgo de padecer gastritis autoinmune y posiblemente, desarrollar tumores carcinoides.

La displasia y la hiperplasia severa de células enterocromafines aumentan el riesgo de desarrollar tumores neuroendocrinos en pacientes con GCA con hipergastrinemia o hiperplasia de células G. (24) (25) (57) (58) (59) (60) (61) (62)

Los tumores carcinoides son lesiones relativamente benignas que metastatizan en menos del 10% de los casos y raramente producen la muerte (52) (63). En los tumores carcinoides asociados a gastritis autoinmune que son menores de 1 cm y/o son menos de 3-5 en número, se puede optar por un tratamiento expectante o por la resección endoscópica, si el tumor es accesible. Posteriormente, se recomienda el seguimiento con técnicas endoscópicas (64). Para las lesiones mayores de 1 cm o si hay más de 5 lesiones, se ha propuesto realizar una antrectomía. Tanto la antrectomía como la polipectomía endoscópica deberían ser seguidas con endoscopia en 6 meses y si hay alguna recurrencia deberían ser tratadas con tratamiento quirúrgico (65). Incluso se han publicado trabajos en los que se ha visto que en pacientes con hipergastrinemia por GCA, la administración de octreotido es segura y efectiva para reducir la hipergastrinemia y los

cambios en las células enterocromafines asociados. En un pequeño número de pacientes, se ha visto la regresión espontánea (24) (66) (67) (68).

Se cree que los tumores carcinoides surgen de la transformación de células enterocromafines, responsables de la secreción de histamina de la mucosa oxíntica debido a la estimulación crónica por gastrina (69) (70) (71).

La relación entre la hiperplasia inducida por gastrina y la formación de tumores carcinoides se basa en la observación de pacientes con antrectomía en los que con la pérdida de masa de las células G y la normalización de la concentración plasmática de gastrina, puede producirse la reversibilidad de la hiperplasia endocrina y la reducción del tamaño del tumor. Así que la antrectomía, más que la gastrectomía total, puede ser el tratamiento óptimo en muchos de los pacientes con GCA autoinmune y tumores carcinoides asociados. El tumor carcinoide puede presentarse como nódulos en la mucosa o como pólipos. Sin embargo, la mayoría de las lesiones polipoides o nodulares son lesiones hiperplásicas benignas. Los tumores en el antro

están relacionados con la hiperplasia foveal de la gastropatía química que a menudo se asocia a la GCA autoinmune. Estos cambios no parece que tengan potencial de malignidad (65) (72).

La hiperplasia de las células enterocromafines se observa también en la hipergastrinemia que se asocia al uso de forma prolongada de los inhibidores de la bomba de protones (73) (74) (75) (76), pero no se ha observado un aumento de riesgo de desarrollar tumores carcinoides durante el tratamiento crónico con estos fármacos.

2.5.4 Cáncer gástrico

Se ha observado que hay un mayor riesgo de cáncer gástrico (hasta 3-6 veces más) en pacientes con gastritis autoinmune y anemia perniciosa (77) (78) (79) (80) (81) (82), pero esto no se ha visto en todos los estudios (83) (84). La prevalencia de cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa es 1-3% y el 2% de los pacientes con carcinoma gástrico tienen anemia perniciosa (85). La aclohidria y el sobrecrecimiento bacteriano facilitan la formación de compuestos nitrosos los cuales junto a un alto consumo de sal en la dieta podría

favorecer la formación de carcinomas gástricos (86) (87). La gastritis es normalmente el primer escalón a la hora de inducir el cáncer, independientemente de las otras causas (88) (89). Se produce una secuencia de cambios, empezando por inflamación, siguiendo por metaplasia intestinal con alteración del p53 y displasia que termina en carcinoma de tipo intestinal. Este modelo de carcinogénesis gástrica se conoce con el nombre en cascada de Correa.

El seguimiento endoscópico es necesario en pacientes con anemia perniciosa. Los pacientes con displasia leve/moderada de la mucosa deberían ser seguidos mediante la realización de endoscopias cada 5 años. Los pólipos deberían ser resecaados y los adenocarcinomas deberían ser extirpados (78) (79). La resección completa quirúrgica del tumor gástrico con la resección de las adenopatías, es la única posibilidad de conseguir curación (90).

Posteriormente, se comentan estudios en los que se valoran el aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico:

- En un estudio en el que los datos de los que disponemos se obtienen mediante screening por endoscopia, el riesgo de desarrollar

cáncer gástrico durante un período de tiempo de unos 4,4 años de seguimiento, aumentó hasta 5,73 veces en pacientes quienes estaban diagnosticados de GCA en comparación con los que no padecían esta enfermedad (91). Otro estudio describió un aumento de riesgo similar en pacientes con severa GCA en el fundus gástrico diagnosticada por rojo Congo de Chromoesndocopia (92).

- Un aumento del riesgo de cáncer gástrico se demuestra en un estudio de cohorte que incluye a 4.517 pacientes en Suecia quienes padecían anemia perniciosa y fueron seguidos durante 20 años (81). Un total de 553 cánceres fueron diagnosticados, dato que fue más elevado de lo esperado según la incidencia en la población en general. El riesgo fue mayor para cánceres de estómago, esófago y páncreas (riesgo relativo de 2,9, 3,2 y 1,7 respectivamente). El riesgo de cáncer gástrico fue mayor en el primer año después del diagnóstico de anemia perniciosa.

- En otro estudio en el que se incluyen a 80 pacientes con anemia perniciosa, sólo uno de los pacientes tiene adenocarcinoma gástrico al inicio (93). Aunque se encontró variación del grado de

displasia en 42 de los pacientes, ninguno progresó a adenocarcinoma durante un seguimiento a 6-10 años (78). Sin embargo, un adenoma con alto grado de displasia y un tumor carcinoide fueron diagnosticados en otros dos pacientes.

- Un meta-análisis en el que se analizó el riesgo de desarrollar adenocarcinoma en el cardias gástrico confirmó que la GCA es un factor de riesgo significativo. (RR 2,9 IC 2,09-3,98 95% IC) (94)

Contrastando con los estudios mencionados previamente, el riesgo de cáncer gástrico y la necesidad de monitorizar con endoscopia fue cuestionada en otro estudio en el que se incluyeron 152 pacientes seguidos durante una media de 10 años aproximadamente (84). Aunque estos pacientes no se sometieron a un seguimiento endoscópico regular, sólo un caso de cáncer gástrico se detectó durante el seguimiento, una frecuencia que no es diferente de lo esperado en la población en general.

2.5.5 Carcinoma escamoso de esófago:

También se ha visto una asociación entre la GCA y el carcinoma escamoso de esófago. En un estudio en el que se valora la asociación entre GCA y carcinoma escamoso de esófago en población latinoamericana se ve que hay una asociación entre estas dos patologías. En este estudio, la presencia de GCA aumentada el riesgo de presentar carcinoma escamoso de esófago con una OR 5,33 (1,55-18,30 95% IC, p = 0,008) (95) En un meta-análisis que incluye siete estudios con carcinoma escamoso de esófago, el riesgo relativo en pacientes con GCA fue 1,94 (1,48-2,55 95% IC) (94).

2.5.6 Asociación de hipergastrinemia con aumento de calcitonina.

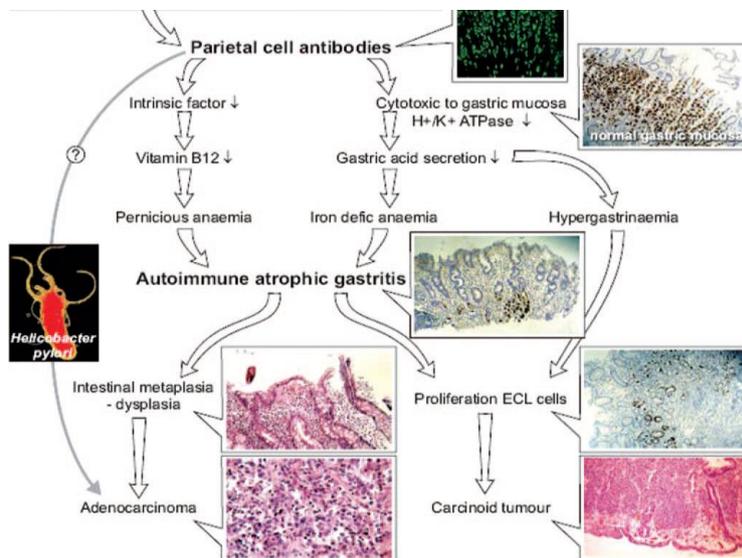
En la glándula tiroidea además de los tirocitos, encontramos células C que son células neuroendocrinas derivadas de los arcos braquiales del embrión que posteriormente se unirán a la región posterior de los lóbulos tiroideos. Estas células suponen sólo el 0.1 % de la glándula tiroidea. Las células C producen calcitonina, un péptido de 32 aminoácidos, el cual tiene un papel importante en regular el

calcio en sangre y en inhibir la resorción ósea en animales; en humanos, la función fisiológica de la calcitonina no es del todo conocida.

Las células C se encuentran entre el tercio superior y medio de cada lóbulo tiroideo y suponen menos del 1% de la glándula tiroidea. La hiperplasia de células C puede verse en la tiroiditis de Hashimoto y en tumores tiroideos incluso en los no medulares (96) (97) (98). En pacientes con MEN 2 y con mutación del protooncogén RET, la hiperplasia de células C es constante, y se suele asociar con microcarcinomas medulares e hipercalcitoninemia. Al menos el 20% de los pacientes con tiroiditis crónica o con otros tumores tiroideos que no sean medulares, pueden tener asociada una hiperplasia de células C y en algunos casos se asocia la hipercalcitoninemia. Hay estudios que demuestran que la hiperplasia de células C puede considerarse una situación preneoplásica en pacientes portadores de la mutación del protooncogén RET. En otras situaciones, la hiperplasia de células C e hipercalcitoninemia pueden ser reactivas o incluso una situación de normalidad. La hiperplasia de células C reactiva es

secundaria a estímulos externos y su potencial premaligno no está documentado (99). Puede ser debida a hipercalcemia, hiperparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, tiroiditis crónica, tumores foliculares tiroideos, hipergastrinemia, insuficiencia renal, tratamiento con diálisis y tratamientos con inhibidores de la bomba de protones y cimetidina. La hiperplasia de células C reactiva es más frecuente en hombres. (100) (101) (102) (103).

Figura 1: Representación esquemática de las manifestaciones de la GCA autoinmune (24).



2.6 Diagnóstico de GCA

Los hallazgos endoscópicos de la GCA autoinmune son: una mucosa enrojecida y brillante, pared gástrica adelgazada y ausencia de pliegues gástricos. En la biopsia se ve infiltrado linfocitario en la submucosa y en la lámina propia. En estadios más avanzados, se ve importante reducción del número de glándulas oxínticas y células parietales, que son sustituidas por células propias de la mucosa intestinal, se ve metaplasia intestinal e hiperplasia de células enterocromafines.

La clasificación de GCA ha variado. La designación de gastritis tipo A y tipo B propuesta por Strickland y colaboradores, se usó para describir los cambios funcionales, endocrinos e inmunes que ocurren en la gastritis autoinmune (afectación predominante de cuerpo) y no autoinmune (afectación predominante del antro) respectivamente (104) (105). Una clasificación más precisa introduce el término de GCA metaplásica o no metaplásica para especificar la existencia o no de cambios epiteliales metaplásicos (106) (107). El reconocimiento de la presencia de metaplasia tiene varias ventajas:

- La metaplasia, especialmente la de tipo intestinal, es un hallazgo universal de la GCA y es a menudo el hallazgo morfológico más fiable.

–La metaplasia es muy relevante en las complicaciones (anemia perniciosa, úlcera gástrica y cáncer gástrico)

–El término de metaplasia nos permite distinguir entre formas metaplásicas y no metaplásicas de GCA. Las estructuras glandulares gástricas pueden ser reemplazadas por tejido conectivo (atrofia no metaplásica) o por estructuras glandulares inapropiadas en su localización (atrofia metaplásica).

Hay dos formas de GCA: autoinmune y ambiental. Aunque las formas autoinmunes y ambientales de GCA metaplásica son fisiopatológicamente diferentes, comparten hallazgos histológicos. Los dos tipos importantes de metaplasia en la mucosa gástrica en ambos grupos son: pseudopilórica e intestinal. Se pueden ver otros tipos de metaplasia: pancreática o acinar, células ciliadas o escamosas;

éstas son poco comunes y de significado incierto (108) (109).

a) Metaplasia pseudopilórica: se refiere a la sustitución de células parietales y principales en las glándulas oxínticas por células secretoras de moco que encontramos en la mucosa antral (pilórica). Estas células secretoras de moco surgen de las células mucosas restantes o de las células madre de las glándulas oxínticas dañadas. Las glándulas pseudopilóricas tiene la arquitectura en bucle vista en el antro normal, pero son más pequeñas, menos numerosas, contienen menos mucina y no tienen células endocrinas del tipo antral, especialmente células G.

b) Metaplasia intestinal: se define por la sustitución del epitelio glandular columnar de la mucosa oxíntica o antral por epitelio intestinal, fácilmente reconocido por la presencia de células goblet (en copa). La metaplasia intestinal es subdividida en tres tipos (110):

–Tipo I: muestra un epitelio intestinal pequeño completamente formado, incluyendo los distintos tipos celulares (Paneth, absortivas y goblet).

–Tipo II y III: la cual es incompleta, que consiste en células goblet intercaladas entre células mucinosas de tipo gástrico.

Los diferentes tipos de metaplasia intestinal pueden ser distinguidos en parte por la mucina producida por las células goblet. Las células goblet en la metaplasia tipo I y II muestran predominantemente ácido sialomucinoso, mientras que la metaplasia tipo III muestra ácido sulfomucinoso. La metaplasia incompleta intestinal, especialmente el tipo III, es de especial interés porque su presencia se correlaciona con un aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico (111). El riesgo parece ser mayor en pacientes con metaplasia intestinal en la curvatura menor desde el cardias al píloro o en el estómago completo comparado con los pacientes con distribución predominantemente focal o antral (112).

La metaplasia, atrofia glandular e inflamación ocurren en el cuerpo y fundus gástrico en pacientes con GCA autoinmune. La atrofia y la metaplasia no la encontramos en el antro.

La inflamación de la GCA autoinmune típicamente consiste en una infiltración linfocítica difusa o focal incluyendo linfocitosis epitelial con destrucción de las glándulas oxínticas. Una pseudohipertrofia de células parietales parece verse en la mucosa. Parece ser que los anticuerpos contra ATPasa de hidrógeno-potasio inhiben la secreción ácida causando pseudohipertrofia como resultado del agrandamiento del canículo. Esto es un efecto análogo al efecto del omeprazol, el cual bloquea ATPasa hidrógeno-potasio en las células parietales. (113) (27) (114)

En los últimos estadios, las glándulas oxínticas son completamente o casi completamente reemplazados por glándulas metaplásicas. En casos extremos, la mucosa llega a ser vellosiforme, parecida a la del intestino delgado normal. Las células epiteliales pueden parecer megaloblásticas en pacientes en los que coexiste una anemia perniciosa sin tratar.

La proporción de metaplasia intestinal y pseudopilórica en el cuerpo y el fundus gástrico varía muchísimo entre los pacientes y cualquier forma puede predominar. Esta variabilidad debe tenerse en

cuenta para interpretar una biopsia gástrica. Se requiere una correcta localización de la biopsia por parte del endoscopista.

Además de la GCA autoinmune, debemos distinguir otro tipo de gastritis, la llamada GCA metaplásica ambiental, que se debe a la influencia de factores ambientales como la dieta y la infección por *Helicobacter Pylori* sobre la mucosa gástrica. A diferencia de lo que ocurre en la GCA autoinmune, en la GCA ambiental, los cambios de la mucosa gástrica afectan fundamentalmente al cuerpo y al antro gástrico, con una distribución multifocal, pero más intensamente, sobre el antro. Además, también encontramos otras diferencias:

- La producción de ácido gástrico no desaparece por completo.
 - La gastrina sérica no está elevada.
 - Los Ac FI, PACAs y la anemia perniciosa no están presentes.
 - Hay un riesgo aumentado de úlceras gástricas debido a que se acompaña de hipoclorhidria en la enfermedad tardía. Tiene aumentado el riesgo de carcinoma gástrico, especialmente del tipo intestinal. (115)
- (116)

- Hay que destacar disminución de la concentración de pepsinógeno en estos pacientes. Se considera que la determinación de pepsinógeno es, en la actualidad, la herramienta más útil para estudiar este tipo de gastritis (117) (118) (119).

- Las características patológicas de la GCA ambiental son múltiples áreas de atrofia con distribución focal, metaplasia e inflamación. Como norma general, estos cambios se dan principalmente en el antro gástrico pero la localización puede variar dependiendo del estadio de la enfermedad. Los cambios pueden ser más evidentes a lo largo de la curvatura menor en la unión entre el cuerpo y el antro gástrico (zona de transición) en pacientes con enfermedad leve diagnosticada de forma precoz. En casos severos y enfermedad avanzada, el epitelio metaplásico puede sustituir completamente a la mucosa antral normal (28). La transición del estadio temprano al avanzado, a menudo, se refleja por el desplazamiento o migración de la zona de transición, que se puede demostrar por endoscopia y biopsia (116) (120). La mucosa oxíntica (mucosa del fundus y cuerpo gástrico), adyacente a la zona de

transición, es progresivamente reemplazada por mucosa metaplásica intestinal y pseudopilórica. Además esta mucosa oxíntica intacta puede ser delgada y tener un número reducido de células parietales, posiblemente por niveles de gastrina disminuidos que se explican por la disminución de células G antrales asociada a este tipo de gastritis. Estos cambios deben ser considerados cuando hacemos diagnóstico diferencial con las biopsias de GCA autoinmune y ambiental.

La GCA ambiental también se asocia a carcinoma gástrico intestinal como ya hemos comentado. Así que se ha postulado la posible existencia de factores comunes que influyen en ambas patologías:

- Factores dietéticos: los datos de los que disponemos son inconsistentes y no concluyentes. Una excepción son los compuestos con ácido nitroso, el cual se conoce como carcinogénico y se genera en el lumen gástrico con el metabolismo de los nitratos por las bacterias (121) (122) (123) (124) (125) (126) (127).

- Helicobacter Pylori: aunque la gastritis por Helicobacter Pylori es un factor de riesgo para la GCA ambiental, y para el carcinoma

gástrico, es dudoso que la gastritis por *Helicobacter Pylori* únicamente cause GCA ambiental, aunque algunos autores piensan que estas enfermedades tienen una relación (128) (129) (130) (131). Parece más probable que la gastritis por *Helicobacter Pylori* sea uno de los muchos factores posibles que pueden llevar a una metaplasia pero no como única causa. Para apoyar esta conclusión, hay que tener en cuenta que la prevalencia de la metaplasia intestinal y del carcinoma gástrico son más bajas en África a pesar de la alta prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori*. En un estudio, la metaplasia intestinal se encuentra únicamente en el 4% de los pacientes adultos de Yemeni, a pesar del 93% de prevalencia de infección de *Helicobacter Pylori*. Estas diferencias pueden reflejar la distinta patogeneidad del *Helicobacter Pylori*, o la presencia de diferentes factores que influyen en la frecuencia del carcinoma gástrico (132) (133) (134) (135) (136).

Una teoría del papel del *Helicobacter Pylori* en la GCA ambiental es que la alteración de las células epiteliales y la inflamación crónica se asocia con infección crónica que aumenta la

susceptibilidad de la mucosa a otros factores mutágenos. Esta teoría se apoya por otras observaciones en las que se sugiere que la dieta u otros factores ambientales del paciente, por ejemplo, el tabaco, pueden también relacionarse con la presencia de metaplasia intestinal (137).

No hay datos claros que expliquen que la erradicación del *Helicobacter Pylori* afecte a la historia natural de la metaplasia intestinal o el riesgo de cáncer.

A continuación se detallan las herramientas diagnósticas de GCA.

2.6.1 Diagnóstico endoscópico de GCA.

Según las guías europeas, la endoscopia de luz blanca no puede diferenciar de forma precoz, ni diagnosticar las condiciones gástricas preneoplásicas. La cromoendoscopia y la imagen de banda estrecha mejoran el diagnóstico de las lesiones o condiciones preneoplásicas gástricas. El diagnóstico con endoscopia debería incluir la realización de biopsias.

La GCA y la metaplasia intestinal, a menudo, son erráticamente distribuidas por el estómago. Para establecer un adecuado estadiaje y detectar las posibles lesiones precancerosas, al menos precisamos de cuatro biopsias de dos localizaciones diferentes (curvatura del antro y del cuerpo).

Aunque está claro que la metaplasia intestinal es un estadio intermedio en el desarrollo de cáncer gástrico, no hay un consenso para cuantificar el riesgo de cada paciente con metaplasia. Es evidente que en poblaciones de alto riesgo la metaplasia intestinal tiene una frecuencia importante de progresión hasta neoplasia, justificando las intervenciones de screening, pero quizás no sea del todo adecuado aplicarlo en poblaciones de riesgo intermedio. La clave parece ser identificar a los pacientes de riesgo elevado.

Las características de los pacientes de alto riesgo son:

- Historia familiar de cáncer gástrico.
- Residir o emigrar a lugares donde el riesgo es elevado.
- Pertener a etnias de alto riesgo.

- En algunos estudios se han intentado encontrar biomarcadores para localizar a las poblaciones de alto riesgo (MSI, LOH, p53 y shh), pero no hay ningún marcador que nos indique la predisposición de la metaplasia intestinal a progresar hacia carcinoma gástrico. (138).

Las guías ASGEN exponen las recomendaciones necesarias para la extracción de muestra de tejido con endoscopia y así llegar al diagnóstico adecuado. En las GCA metaplasica de origen ambiental se recomienda realizar de 7-12 biopsias: 4 en el antro a 2-3 cm del píloro, 2 en la cisura angularis, 4 en el cuerpo gástrico (2 en curvatura menor y 2 en curvatura mayor) y 2 en el cardias. También se debe valorar en estas muestras la presencia de Helicobacter Pylori. En las GCA metaplásica autoinmune se debe hacer un abordaje individualizado. Las biopsias deben realizarse en las zonas con úlceras gástricas, nódulos, pólipos o masas para descartar neoplasia gástrica. (139)

2.6.2 La monitorización endoscópica:

El diagnóstico de metaplasia intestinal en biopsias gástricas es frecuente en poblaciones de alto riesgo de carcinoma gástrico, como

en el Este de Asia y Latino América, pero no en países del Norte de América ni de Europa Occidental. Los inmigrantes de los países de alto riesgo también tienen alta prevalencia de metaplasia intestinal. Sin embargo, un diagnóstico de metaplasia intestinal de tipo completo por sí mismo no es una indicación de monitorización endoscópica. Por otro lado, el diagnóstico de metaplasia incompleta, particularmente, tipo III con células globet que contienen sulfomucina, deberían ser sometidas a un seguimiento estricto sobretodo de la extensión. El riesgo de cáncer es proporcional a la extensión de la metaplasia intestinal.

La baja incidencia de cáncer gástrico en los países desarrollados probablemente haría un programa de monitorización poco práctico. Además, la metaplasia intestinal no es fácil de reconocer endoscópicamente en el estómago en comparación con el esófago. No obstante un estudio de cohorte en Reino Unido sugirió que la monitorización anual para pacientes con alto riesgo según los hallazgos endoscópicos (displasia, metaplasia intestinal, GCA, hiperplasia foveolar, cambios regenerativos, pólipos o úlceras

gástricas) nos puede llevar a una detección más precoz del cáncer gástrico y la posibilidad de mejorar la supervivencia. (140)

Las Guías de ASGEN (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) recomiendan lo siguiente: (141)

- Seguimiento endoscópico para la metaplasia intestinal que no ha sido estudiada en extensión.

- Los pacientes con aumento de riesgo de cáncer gástrico por antecedentes propios o antecedentes familiares se benefician de un seguimiento.

- El seguimiento endoscópico con biopsias gástricas debería incorporar un mapeo topográfico del estómago completo histológicamente.

- Los pacientes en los que se confirma la displasia de alto grado tiene un riesgo importante de cáncer y debería considerarse la gastrectomía o resección local (endoscópica).

La ASGEN tiene recomendaciones específicas para pacientes con anemia perniciosa:

- Una única endoscopia debería realizarse para identificar la prevalencia de lesiones (tumores carcinoides y cáncer gástrico) pero hay insuficientes datos para apoyar la monitorización endoscópica posterior rutinaria de estos pacientes.

- El seguimiento de tumores carcinoides es controvertido y debería individualizarse.

Se recomienda la siguiente estrategia de seguimiento en los pacientes con anemia perniciosa: (78)

- Endoscopia tan pronto como se diagnostique.

- Resecar los pólipos gástricos si es posible. La mayoría de estos pólipos serán benignos.

- En pacientes en los que los pólipos no son resecaados o que tienen importante displasia en la mucosa, el seguimiento endoscópico debería realizarse cada cinco años aproximadamente.

Las guías europeas también plantean el seguimiento según el grado de displasia y la presencia de atrofia o metaplasia intestinal.

- Displasia: los pacientes con bajo grado de displasia y sin lesión

endoscópicamente definida deberían ser reevaluados un año tras el diagnóstico. Si hay una lesión definida endoscópicamente, se debería realizar una resección endoscópica para obtener un diagnóstico histológico.

En pacientes con alto grado de displasia sin lesión endoscópica definida, se debe realizar una nueva endoscopia para recoger biopsias en extensión y realizar un nuevo control en 6 meses o un año.

- Atrofia o metaplasia intestinal: el seguimiento endoscópico se debería ofrecer a pacientes con atrofia extensa y/o metaplasia intestinal (Ej: atrofia y /o metaplasia intestinal en el antro y cuerpo gástrico)

En pacientes con atrofia extensa y/o metaplasia intestinal se debería realizar un seguimiento cada tres años tras el diagnóstico. Para pacientes con atrofia y/o metaplasia intestinal leve – moderada localizada en el antro, no hay evidencia para recomendar un seguimiento. Pacientes con metaplasia intestinal y con al menos uno de estos factores de riesgo (metaplasia incompleta, antecedentes familiares y hábito tabáquico) tiene aumentado el riesgo de presentar

carcinoma gástrico y se prepone un seguimiento individualizado para estos pacientes con un control endoscópico anual si presentan estos factores de riesgo; y un control menos intensivo (2-3 años) en otros pacientes con metaplasia intestinal. Por ejemplo, un paciente con metaplasia intestinal incompleta limitada en la mucosa antral tiene menos riesgo de desarrollar carcinoma gástrico que un paciente con metaplasia intestinal completa extensa. Igualmente, un paciente fumador con metaplasia intestinal completa en el antro o con historia familiar de carcinoma gástrico requiere un seguimiento endoscópico más intensivo. (142)

En un estudio de Isajev S., se ve que en la cisura angularis hay cambios inflamatorios, atróficos y metaplasicos más severos que en el antro y el cuerpo gástrico. La biopsia de la cisura angularis debería ser rutinariamente realizada en el protocolo diagnóstico. (143) Las guías europeas proponen la realización de 4 biopsias como mínimo (igual o más de dos en el antro gástrico e igual o más de dos en el cuerpo gástrico) (138). Sin embargo, en el update del Sistema Sydney se recomiendan realizar 5 biopsias incluyendo la biopsia en la cisura

angularis ya que la prevalencia de metaplasia intestinal es mayor en esta localización gástrica que en otras zonas gástrica. (144). Se sugiere que en el sistema OLGA debemos obtener una biopsia adicional de la cisura angular gástrica. La guía europea no incluye esta biopsia adicional. Sin embargo, la guía sugiere realizar el seguimiento histológico de las 5 biopsias según el sistema OLGA/OLGIM (1 en la cisura angular). (145) (146) (142)

2.6.3 Clasificación anatomopatológica: OLGA/OLGIM

La GCA debería ser diagnosticada y estadiada según la presencia de células inflamatorias crónicas, incluyendo linfocitos y células plasmáticas que se extienden hasta la lámina propia, con la desaparición de la glándulas normales. En el fundus y cuerpo gástrico se asocia con una pérdida de células especializadas y así hay una disminución de las funciones gástricas secretoras.

Los pacientes pueden desarrollar diferentes tipos de gastritis crónica debido a diferentes perfiles genéticos y según diferentes factores ambientales:

- Gastritis con cambios inflamatorios limitados al antro y sin atrofia glandular y/o metaplasia intestinal y se define como gastritis antral difusa.

- Gastritis con atrofia glandular y/o metaplasia intestinal distribuida de forma multifocal incluyendo curvatura del cuerpo y del fundus que se define como gastritis atrófica multifocal.

Los cambios gástricos deberían ser descritos en términos de severidad y distribución de las lesiones con condiciones premalignas.

La GCA y la metaplasia intestinal a menudo están erráticamente distribuidas por el estómago. Para establecer un adecuado estadiaje y de las posibles lesiones precancerosas, al menos precisamos de cuatro biopsias de dos localizaciones diferentes (curvatura del antro y del cuerpo) o cinco biopsias según Sidney System ya que añade a las localizaciones anteriores la biopsia de la cisura angularis. Los sistemas para establecer el estadiaje anatomopatológico, conocidos como OLGA (operation link for gastritis assessment) y OLGIM (operative link on gastric intestinal metaplasia) son los que se han propuesto para clasificar las gastritis. Estos sistemas parecen ser más fáciles de

aplicar que los que intentan hacer subtipos de metaplasia intestinal. Pueden ser útiles para identificar subgrupos de pacientes con diferente riesgo de desarrollar cáncer gástrico, principalmente con lesiones extensas (atrofia y /o metaplasia intestinal en antro y cuerpo). La metaplasia intestinal se puede clasificar como completa o incompleta. La metaplasia intestinal completa (displasia tipo I o de intestino delgado) afecta a las células globosas y absortivas y disminuyen la expresión de mucina gástrica MUC1, MUC5AC y MUC6A y disminuye la expresión de MUC2, una mucina intestinal. La metaplasia intestinal incompleta (tipo IIA/II enterocólica y tipo IIB/III colónica) afecta a células no absortivas columnares y globosas, en las cuales las mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC y MUC6) se coexpresan con MUC2.

El objetivo del sistema OLGA es traducir los resultados histopatológicos según la localización y la extensión de los cambios atróficos y así establecer subgrupos de pacientes con alto riesgo de cáncer. En un principio dos estudios transversales concluyeron que OLGA proporciona información clínica importante, con identificación

de un subgrupo de pacientes (OLGA estadio III/IV) con lesiones premalignas con alto riesgo de cáncer gástrico y por tanto, potencialmente candidatos a un seguimiento adecuado de estas lesiones.

Recientemente Rugge et al. han descrito una cohorte de pacientes con lesiones gástricas premalignas, seguidos durante 12 años. Únicamente dos pacientes con OLGA grado III/IV desarrollaron neoplasias invasivas ($p= 0,001$; RR 18,56). Capelle et al. introducen una modificación en este sistema basada en la metaplasia intestinal OLGIM con el cual se ve una alta concordancia interobservador. El acuerdo entre los patólogos fue clasificar a los pacientes con riesgo moderado si presentan atrofia y con riesgo más alto a los que presentan metaplasia intestinal. La aplicación del sistema OLGIM se asoció con la categorización de pacientes de alto riesgo (estadios III y IV). Así que, este sistema nos aporta una ventaja adicional que nos permite seleccionar una población más pequeña y concreta que precise el seguimiento. Son necesarios más estudios para validar estos sistemas de clasificación. (138) (147) (148) (149) (146) (150) (151)

2.6.4 Marcadores serológicos:

- **Gastrina.** Las causas más frecuentes de hipergastrinemia en hombres pueden ser el síndrome de Zollinger-Ellison con hipersecreción autónoma de gastrina y la gastritis atrófica autoinmune con hipergastrinemia reactiva a la aclorhidria, que causa aumento de gastrina secretada por las células G antrales. Estas dos situaciones se diferencian por el pH en el jugo gástrico, el cual es <2 en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y neutro en la gastritis autoinmune. Hay otras condiciones que pueden asociarse a hipergastrinemia (x2-x5) como puede ser el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, obstrucción del vaciamiento gástrico, vagotomía previa, insuficiencia renal crónica y el síndrome de intestino corto. Hay que tener en cuenta que la gastritis autoinmune, como ya hemos referido, puede asociarse a otras patologías autoinmunes como puede ser la colitis linfocítica que también se ha relacionado con hipergastrinemia. La gastrina estimula las células enterocromafines las cuales aumentan la secreción

de histamina. Este aumento de histamina puede causar diarrea con sobrecrecimiento bacteriano o colitis linfocitaria. (73)

Para evaluar correctamente los niveles de gastrina sería conveniente suspender el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. En determinados estudios, se ha visto que una vez suspendido el inhibidor de la bomba de protones (dexlansoprazole y lansoprazol), los niveles de gastrina se normalizan a los 12 días y a los 7 días respectivamente. Es importante suspender este tratamiento para evitar falsos positivos. El aumento de gastrina marcado (x5-x10) indica atrofia de cuerpo y fundus y por ello, es útil para el diagnóstico de gastritis autoinmune. Los niveles disminuyen si hay atrofia en el antro. (152) (153) (154) (155) (156)

Pepsinógeno. Los niveles séricos de pepsinógeno pueden predecir la extensión de la GCA. En pacientes con niveles bajos de pepsinógeno, la serología de *Helicobacter Pylori* puede ser útil para detectar a individuos de alto riesgo. (157) (158) (159) (156) (160) (161) (151)

El pepsinógeno sérico está en relación con los cambios atróficos en la mucosa gástrica y hay dos tipos:

- Pepsinógeno I que se secreta principalmente en la mucosa del fundus.

- Pepsinógeno II, secretado por las células principales pero también por las glándulas pilóricas y por la mucosa duodenal proximal. Con el desarrollo de atrofia y pérdida de células especializadas, ambos pepsinógenos I y II disminuyen, pero el pepsinógeno I muestra una disminución más importante que pepsinógeno II así que, hay una disminución del cociente pepsinógeno I/II. Por lo tanto, el pepsinógeno I bajo, el cociente pepsinógeno I/II bajo o ambos, son buenos indicadores de la aparición de atrofia en la mucosa gástrica.

La mayor evidencia de riesgo de presentar lesiones gástricas premalignas viene dado por estudios de cohorte bien diseñados, durante un seguimiento prolongado, incluyendo un gran número de pacientes y con pocas pérdidas de pacientes. Seis estudios reunían estos criterios:

Watabase et al. realizaron un estudio de cohorte de 6.983 pacientes durante 4,7 años y encontró que pacientes con *Helicobacter Pylori* positivo, con pepsinógeno I < 70 ng/ml y un cociente pepsinógeno I/II <3 tuvieron una OR de carcinoma gástrico de 6 (IC 95% 2,4-14,5); en pacientes sin *Helicobacter Pylori* con el mismo perfil de pepsinógeno, la OR aumenta a 8,2 (3,2-21,5) (162). Yamaji et al., en un estudio con 6.858 pacientes seguidos durante 4,7 años, encontraron una OR de 6,2 (2,9-13) (163). Yanaoka et al. estudiaron a 5209 pacientes seguidos durante 10 años y concluyeron que en pacientes quienes fueron *Helicobacter Pylori* positivo con GCA, la OR fue de 14,85 (1,96-107,7), mientras que en pacientes con *Helicobacter Pylori* negativo con GCA severa, la OR aumentó a 61,85 (5,6-682,64) (164). Oishi et al. siguieron a 2.466 pacientes durante 12 años y encontraron que un pepsinógeno I < 70 ng/ml, con un cociente pepsinógeno I/II <3 estaba unido a una OR de carcinoma gástrico de 3,42 (1,92-6,11), mientras que un pepsinógeno I <30 ng/ml y un cociente pepsinógeno I/II <2 incrementaba la OR a 4,43 (2,18-7,82) (165). Finalmente, Dinis-Ribeiro et al., en una cohorte de 100

pacientes seguidos durante 3 años, encontraron que la combinación de metaplasia intestinal incompleta y un pepsinógeno I/II <3 se asociaba significativamente con progresión a displasia con una OR de 13,9 (1,6-122,1) cuando se comparó con pacientes con GCA o metaplasia intestinal completa. (166)

Midi et al. dirigieron un estudio para valorar la utilidad de pepsinógeno sérico como screening en 101.892 pacientes. Se indicaron 21.178 endoscopias y se realizaron 13.789 (65 %). Se diagnosticaron 125 cánceres y el 80 % se diagnosticaron de forma precoz. (167)

Varios estudios casos-control compararon pacientes con carcinoma gástrico con controles sanos, incluyendo entre 84-511 casos por estudio. Se encontró una OR de 2,24-12,0 significativa para cáncer si el pepsinógeno I <50 ng/ml y una OR entre 2,78-10,92 si el cociente pepsinógeno I/II era inferior a 3.

En algunos estudios, la detección de cáncer con la determinación de pepsinógeno sérico presentó una sensibilidad de 66,7-84,6 % y especificidad del 73,5- 81,5 %, y además se demostró

una correlación positiva con el descenso del cociente pepsinógeno I/II.
(138)

Grelina. La grelina es un péptido que se encuentra en el estómago de los humanos y ratas. La grelina es principalmente producida por las células endocrinas de la mucosa gástrica oxíntica del estómago. Es posible que el daño crónico de la mucosa gástrica pudiese afectar la producción de grelina. Los valores de grelina acetilada sérica disminuyen de acuerdo a la extensión de la mucosa gástrica atrófica independientemente de la presencia de *Helicobacter Pylori*. La distribución de las células inmunorreactivas para grelina, en las glándulas oxínticas gástricas, están en relación con las células parietales afectadas por los PACAs en las gastritis autoinmunes, por lo que esta alteración autoinmune puede afectar a la producción de grelina. Los niveles de grelina podrían ser potencialmente un marcador no invasivo de GCA.

En un estudio se evaluaron 233 pacientes con gastritis autoinmune y 211 sujetos sanos, sin gastritis atrófica. A todos los pacientes, casos y controles, se les determinó PACAs, grelina,

gastrina, pepsinógeno I y II y niveles de anticuerpos anti *Helicobacter Pylori*. En pacientes con PACAs positivos, la media de los niveles de grelina fueron significativamente más bajos (238 (DE 107) pmol/l) y la media de los niveles de gastrina fueron significativamente más altos (81,2 (DE 128,3) ng/ml) respecto a los pacientes con PACAs negativos (282 (DE 104) pmol/l y 20,7 (DE 13,3) ng/ml respectivamente. El análisis de las curvas ROC reveló que el punto de corte de la grelina sérica de 188 pmol/l predecía con la mejor sensibilidad y especificidad (97,3 y 100% respectivamente) la existencia de atrofia gástrica. Además la grelina era un marcador superior a gastrina (p 0,012) y PACAs (p 0,002) y al cociente pepsinógeno I/II (p = 0,016). En este estudio se demuestra que la secreción de la grelina se ve afectada negativamente por la gastritis autoinmune, y el nivel sérico representa el marcador más sensible y específico no invasivo para seleccionar pacientes con alto riesgo de GCA. (168) (169) (170) (171) (26)

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La prevalencia de GCA en pacientes con EAT puede ser lo suficientemente elevada para justificar su despistaje sistemático. Podría ser posible desarrollar una estrategia diagnóstica que seleccionase aquellos pacientes con mayor probabilidad de GCA, lo que justificaría la necesidad de una endoscopia y optimizaría su rentabilidad.

4. OBJETIVOS PRINCIPALES

4. OBJETIVOS PRINCIPALES

- 1- Estimar la prevalencia de GCA en pacientes con EAT.
- 2- Validar una estrategia diagnóstica para seleccionar pacientes que se beneficiarían de la realización de endoscopias.

5. OBJETIVOS SECUNDARIOS

5. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- Determinar factores predictivos de presencia de PACAs positivos en pacientes con EAT.
- 2.- Determinar factores predictivos de GCA en pacientes con EAT.
- 3.- Establecer la eventual relación entre hipergastrinemia e hipercalcitoninemia en pacientes con EAT.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

1- Primera fase: estudio transversal con dos vertientes

–Descriptiva: evaluar la prevalencia de GCA en pacientes con EAT.

–Analítica: evaluar factores predictivos de la presencia de PACAs en pacientes con EAT.

2- Segunda fase: estudio caso control.

Se seleccionan pacientes con EAT y GCA diagnosticada por endoscopia (casos) y pacientes con EAT y endoscopia normal (controles) para determinar factores predictivos de gastritis atrófica.

Criterios de inclusión (2 partes)

1ª fase: pacientes adultos con EAT (tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica, enfermedad de Graves Basedow, tiroiditis silente o postparto).

2ª fase: Caso: pacientes con EAT y GCA diagnosticada mediante endoscopia y confirmada con estudio anatomopatológico.

Control: pacientes con EAT en los que se ha descartado la presencia de GCA también con endoscopia y estudio anatomopatológico. El motivo de realización de la endoscopia en ningún caso estaba relacionado con la patología tiroidea.

Criterios de exclusión (2 partes)

1ª fase: pacientes en los que el estudio de autoinmunidad tiroidea es negativo.

2ª fase: pacientes que no disponían de estudio anatomopatológico para confirmar o descartar la presencia de GCA.

Variables seleccionadas:

Dependientes

- a) **Presencia de PACAS**
- b) **Presencia de GCA**

Independientes

- a) **Clínicas**: edad, sexo, duración de la

EAT, presencia de otras enfermedades autoinmunes, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, índice de masa corporal (peso/talla²), dosis de levotiroxina por Kg de peso (en pacientes hipotiroideos).

b) Bioquímicas: gastrina, PACAs, hemoglobina, VCM, ferritina, vitamina B12, ácido fólico, AcTPO, AcTG, TBII, TSH, T3L, T4L, calcitonina, colesterol total, triglicéridos, HDL-C, creatinina, GPT.

c) Radiológicas: Se evaluó la presencia de aumento de tamaño tiroideo (definido como volumen tiroideo calculado > 20 ml), presencia de nódulos tiroideos, y tamaño del nódulo tiroideo dominante (con clasificación

en mayor o menor de 1 cm)

d) Endoscópicas: Anatomopatológicas:

Los hallazgos se clasificaron en dependencia o no de que fuesen sugerentes de la presencia de GCA. En caso de que hubiese GCA se evaluó la existencia o no de metaplasia intestinal y la presencia o no de Helicobacter Pylori.

Variables generadas

Déficit de vitamina B12: Se estableció el punto de corte en un valor de vitamina B12 <160 pg/ml por ser el límite de referencia del laboratorio

Los valores de gastrina se dicotomizaron tomando como referencia el p50 de la distribución (>160 pg/ml), debido a que no está bien establecido qué punto de corte puede excluir la presencia de GCA.

Además de la presencia o ausencia de PACAs, sus títulos se dicotomizaron con punto de corte en títulos PACAs >1/160

Además de la presencia o ausencia de AcTg, sus títulos se dicotomizaron tomando como referencia el p90 de la distribución.

Métodos bioquímicos:

Espectrofotometría (Cobas 8000): glucemia, colesterol total, HDL-C, LDL-C, creatinina, GPT.

Inmunoturbidimetría: ferritina

Analizador sistema Coulter (LH-750): hemograma

Quimioluminiscencia: TSH, T3L, T4L, gastrina, calcitonina, ácido fólico y vitamina B12.

Método enzimático: antiTPO, antiTg, antiGAD, antitransglutaminasa.

Blot: Anticuerpos antifactor intrínseco.

Enzimoimmunoensayo ELISA (BEST): TBII

IFI (inmunofluorescencia indirecta): PACAs, anticuerpos antimúsculo liso.

Métodos radiológicos.

Se realizó ecografía tiroidea mediante los ecógrafos: Sistema de ultrasonidos Philips HD11XE, ATL 5000 y ATL 3500.

Métodos endoscópicos.

Endoscopio flexible – videogastroscofia – videoduodenoscopia.

Material endoscópico accesorio para la realización de técnicas diagnóstica (biopsia).

Métodos anatomopatológicos.

Hematosilina-eosina, P.A.S (para valorar metaplasia intestinal) y Warthin-Starling (para valorar Helicobacter Pylori).

Métodos estadísticos.

1.- La descripción de variables cuantitativas se realizó con su media y desviación estándar (DE). Se analizaron las variables principales para determinar su mediana y percentiles, utilizando como

representación gráfica el diagrama de cajas. La evaluación del ajuste a la normalidad de las variables se realizó con test de Shapiro-Wilkis.

2.- Para la descripción de variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias.

3.- La comparación de medias entre variables cuantitativas se hizo mediante test de t de Student (2 grupos) ó ANOVA (3 ó más grupos). Se utilizaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney ó Kruskal-Wallis respectivamente) cuando se vulneraba el supuesto de normalidad.

4.- La comparación de proporciones se realizó con test de chi cuadrado. Se aplicaron tests de tendencia lineal cuando las variables tenían 3 ó más categorías.

5.- La evaluación de la contribución de las variables a la presencia de PACAs positivos en pacientes con EAT se realizó con regresión logística, con cálculo de la razón de odds de prevalencias (ROP) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Se utilizó inicialmente un análisis univariante, y posteriormente un análisis

multivariante con procedimiento de exclusión secuencial. De esta forma se obtuvieron los factores predictivos independientes de la presencia de PACAs.

6.- La evaluación de la contribución de las variables a la presencia de GCA en pacientes con EAT se realizó también con regresión logística, con cálculo de la razón de odds de prevalencias (ROP) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Se utilizó inicialmente un análisis univariante, y posteriormente un análisis multivariante con procedimiento de exclusión secuencial. De esta forma se obtuvieron los factores predictivos independientes de la presencia de GCA.

7.- Mediante análisis de curvas ROC se obtuvieron los valores de gastrina que mejor compromiso ofrecían entre sensibilidad y especificidad. Asimismo se registró el listado completo que ofrecía los distintos balances de sensibilidad y especificidad en dependencia de los puntos de corte de gastrina.

8.- Se utilizaron modelos de regresión logística con distintas combinaciones de variables para estudiar el comportamiento de los

mismos como prueba diagnóstica. Se intentó obtener el mejor modelo predictivo para detectar la presencia de GCA y así seleccionar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la realización de despistaje endoscópico.

9.- Mediante regresión lineal se evaluó la contribución de las cifras de gastrina (variable independiente) a las cifras de calcitonina (variable dependiente).

El análisis estadístico se realizó con SPSS 22.0 para windows y se consideraron significativos valores de $p < 0,05$

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS:

Descripción de la muestra

Se incluyeron 676 pacientes diagnosticados de EAT del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. De estos pacientes el 89,8% son mujeres y el 10,2% son varones, con una edad media de 46,34 años (DE 14,9).

La patología tiroidea de los pacientes era tiroiditis atrófica en 42,6%, tiroiditis de Hashimoto en el 25,6%, enfermedad de Graves Basedow en 25,2% y tiroiditis silente en el 6,6%.

Hubo datos fiables para evaluar la presencia de bocio en 499 pacientes. Presentaron bocio 198 pacientes (39,7%) y nódulos 188 pacientes (37%).

La prevalencia y títulos de anticuerpos, con su distribución de percentiles, se reflejan en las siguientes tablas:

Tabla 1: Percentiles de AcTPO.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<50	260	38,5	49,4	49,4
	50-75	130	19,2	24,7	74,1
	75-90	85	12,6	16,2	90,3
	>90	51	7,5	9,7	100,0
	Total	526	77,8	100,0	
Perdidos	Sistema	150	22,2		
Total		676	100,0		

Tabla 2: Percentiles de AcTg.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<50	265	39,2	50,4	50,4
	50-75	129	19,1	24,5	74,9
	75-90	76	11,2	14,4	89,4
	>90	56	8,3	10,6	100,0
	Total	526	77,8	100,0	
Perdidos	Sistema	150	22,2		
Total		676	100,0		

Tabla 3: Percentiles de AcTSHR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<50	92	13,6	49,2	49,2
	50-75	50	7,4	26,7	75,9
	75-90	30	4,4	16,0	92,0
	>90	15	2,2	8,0	100,0
	Total	187	27,7	100,0	
Perdidos	Sistema	489	72,3		
Total		676	100,0		

Se pudo obtener en 388 pacientes información fiable sobre la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP): hubo 57 pacientes (14,7%) que los utilizaban. La toma de anticonceptivos también se valoró en 388 pacientes, tomándolos sólo 11 mujeres (2,8%).

De los 676 pacientes presentaron PACAs positivos 155 pacientes (22,9%) y 26 pacientes (3,8%) tenían otra patología autoinmune asociada. En las tablas 4 y 5 se reflejan los títulos de PACAs y las enfermedades autoinmunes asociadas.

Tabla 4: Presencia y títulos de PACAs

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1/40	27	17,4	17,4	17,4
	1/80	19	12,3	12,3	29,7
	1/160	20	12,9	12,9	42,6
	1/320	24	15,5	15,5	58,1
	1/640	50	32,3	32,3	90,3
	1/1280	15	9,7	9,7	100,0
	Total	155	100,0	100,0	

Tabla 5: Enfermedades autoinmunes asociadas en pacientes con EAT
excluyendo GCA

	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes tipo 1	13	50
Lupus ó ANAS (+)	3	11,5
Artritis reumatoide	1	3,8
Cirrosis biliar primaria	1	3,8
Enfermedad celiaca	2	7,7
Enfermedad de Chron	1	3,8
Esclerodermia	1	3,8
Hepatitis autoinmune	1	3,8
Urticaria crónica autoinmune	1	3,8
Vitíligo	2	7,7

El resto de las características de la muestra vienen reflejadas en la
tabla 6

Tabla 6: Características de la muestra estudiada.

	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	8	84	46,34	14,943
Indice masa corporal (Kg/m ²)	15,43	45,43	27,8422	5,58504
Duracion EAT (años)	1,00	34,00	7,6881	4,71329
TSH (μU/ml)	,00	61,66	3,0686	3,73852
AcTPO (UI/ml)	,00	9000,00	357,9751	642,04627
AcTSHR (UI/ml)	,00	405,00	16,8184	45,89725
AcTg (UI/ml)	,00	20055,10	503,4284	1690,46148
Gastrina (pg/ml)	10,5	1050,0	362,855	391,4520
Hemoglobina (gr/dl)	8,2	17,5	13,730	1,1866
Volumen corpuscular (fl)	67,7	115,0	90,203	4,7550
Vitamina B12 (pg/ml)	12,00	865,00	311,3969	156,75114

En las siguientes figuras (2-8) se muestran los diagramas de cajas de las siguientes variables: duración EAT, TSH, gastrina, vitamina B12, hemoglobina, tamaño del nódulo dominante y dosis de levotiroxina.

Figura 2: Diagrama de cajas de duración de EAT en años.

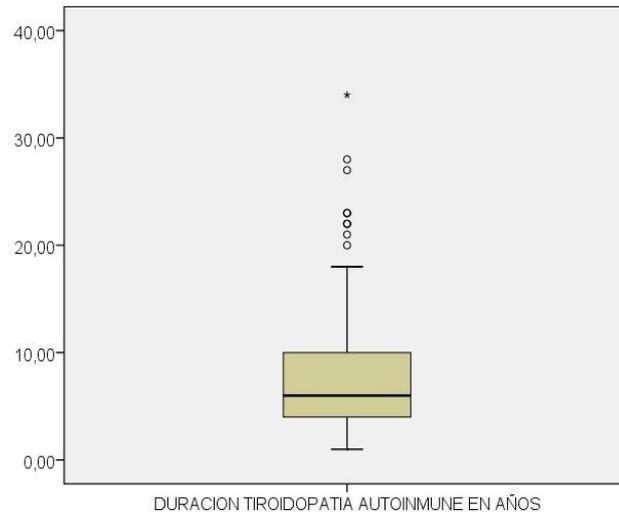


Figura 3: Diagrama de cajas de niveles de TSH.

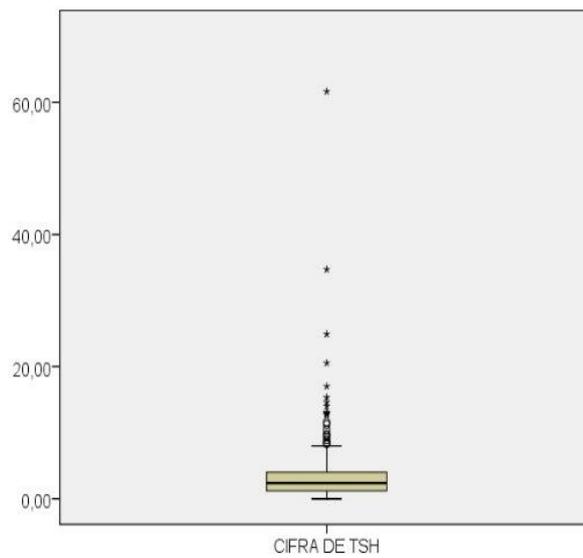


Figura 4: Diagrama de cajas de niveles de gastrina.

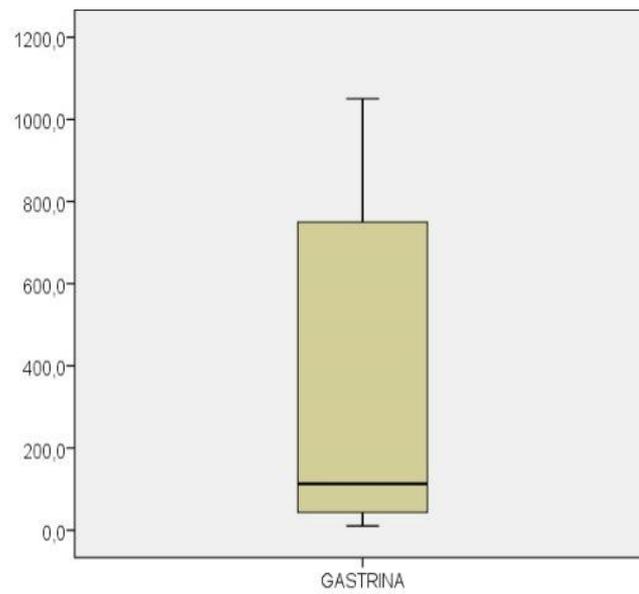


Figura 5: Diagrama de cajas de los niveles de vitamina B12.

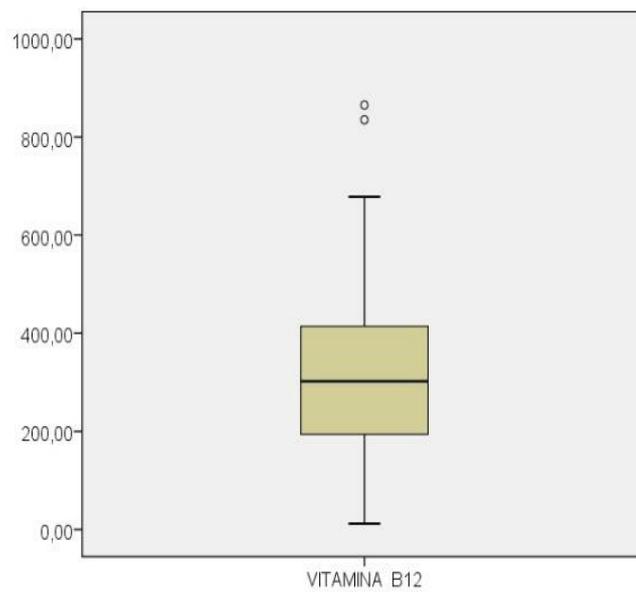


Figura 6: Diagrama de cajas de los niveles de hemoglobina.

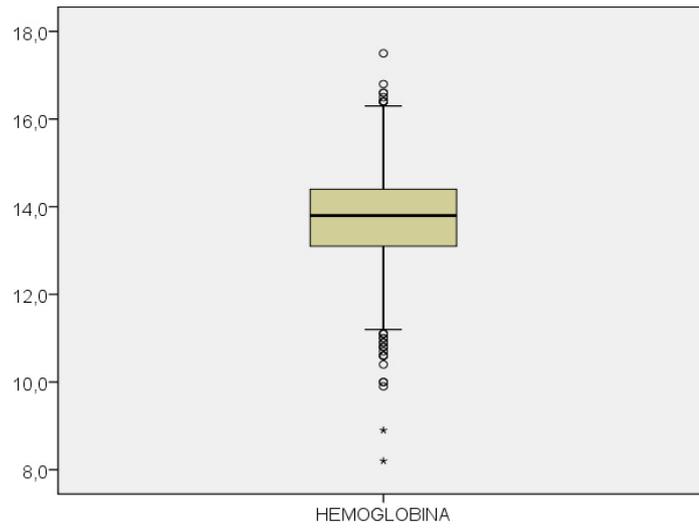


Figura 7: Diagrama de cajas del tamaño del nódulo tiroideo.

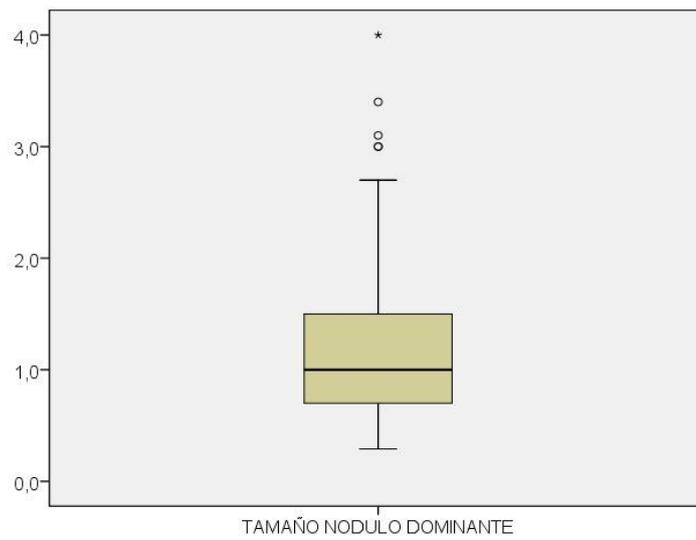
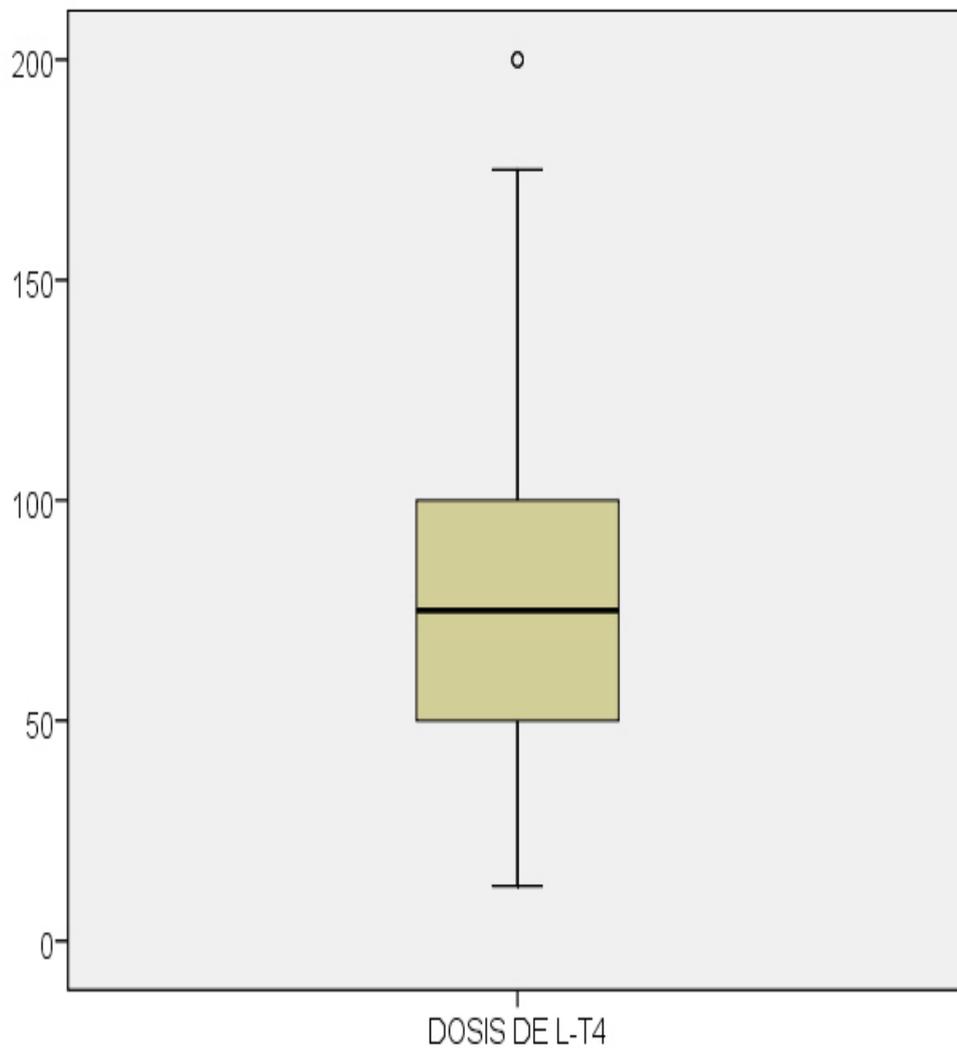


Figura 8: Diagrama de cajas de dosis de levotiroxina.



Comparación según la presencia de PACAs

Se comparan las características de los pacientes en dependencia de la presencia o no de PACAs. La prevalencia de PACAs fue superior en pacientes con el diagnóstico de tiroiditis silente (57,1%) que en pacientes con otras EAT (hipotiroidismo 24,9% y Enfermedad de Graves Basedow 21,5%).

Como puede verse en la tabla 7, hay diferencias significativas en referencia a los niveles y a la presencia de déficit de vitamina B12, en la duración de la EAT y en la presencia de otras enfermedades autoinmunes, quedando en el límite de la significación estadística la existencia de bocio, el porcentaje de mujeres y el descenso de los niveles de hemoglobina.

Tabla 7: Características de los pacientes según la positividad para PACAs.

	PACA negativos	PACA positivos	p
Sexo mujer (%)	88,7	93,5	0,085
IMC (Kg/m ²)	27,68	28,28	0,47
Hemoglobina (gr/dl)	13,77	13,57	0,06
VCM (fl)	90,27	89,95	0,26
Vitamina B12 (pg/ml)	338,41	289,38	0,01
Edad (años)	45,8	47,8	0,18
Duración TAI (años)	7,32	8,67	0,02
Duración TAI > 6 (años)	44,40%	52,30%	0,17
Bocio (%)	42,00%	32,80%	0,07
Déficit vitamina B12 (%)	10,90%	30,60%	<0,001
Otras enfermedades autoinmunes (%)	2,7%	7,7 %	0,004

Comparación según los títulos de PACAs

A continuación se comparan las características de los pacientes en dependencia no sólo de la presencia, sino también de los títulos de PACAs. Como se puede ver en la tabla 8 encontramos diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: niveles de vitamina B12, niveles de gastrina, años de duración de la EAT,

existencia de bocio, presencia de otras enfermedades autoinmunes y títulos de AcTPO > p90.

Tabla 8: Características de los pacientes según títulos de PACAs.

	PACAs (-)	PACAs <1/160	PACAs > 1/160	p
Edad (años)	45,81	47,76	47,8	0,503
IMC (Kg/m ²)	27,68	27,66	28,4	0,716
Hemoglobina (gr/dl)	13,77	13,72	13,51	0,119
VCM (fl)	90,27	89,88	89,99	0,765
Vitamina B12 (pg/ml)	338,41	327,65	274,33	0,02
Déficit B12 (%)	10,9	8,6	39,3	<0,0001
Gastrina (pg/ml)	132,45	291,46	548,25	<0,0001
Duración TAI (años)	7,32	7,69	8,98	0,02
Sexo mujer (%)	88,7	93,5	93,5	0,223
Duración >6 años (%)	44,4	53,8	51,8	0,680
Bocio (%)	42	39,4	30,5	0,044
Otras enfermedades autoinmunes (%)	2,7	6,5	8,3	0,004
AcTPO > p 90 (%)	7,9	12,2	15,8	0,02

Las siguientes figuras (9-12) representan los diagramas de cajas para demostrar la distribución de las diversas variables en dependencia de la presencia y título de PACAs: duración de la EAT y valores de hemoglobina, vitamina B12 y gastrina.

Figura 9: Diagrama de cajas para representar la variable duración de EAT según lo títulos de PACAs.

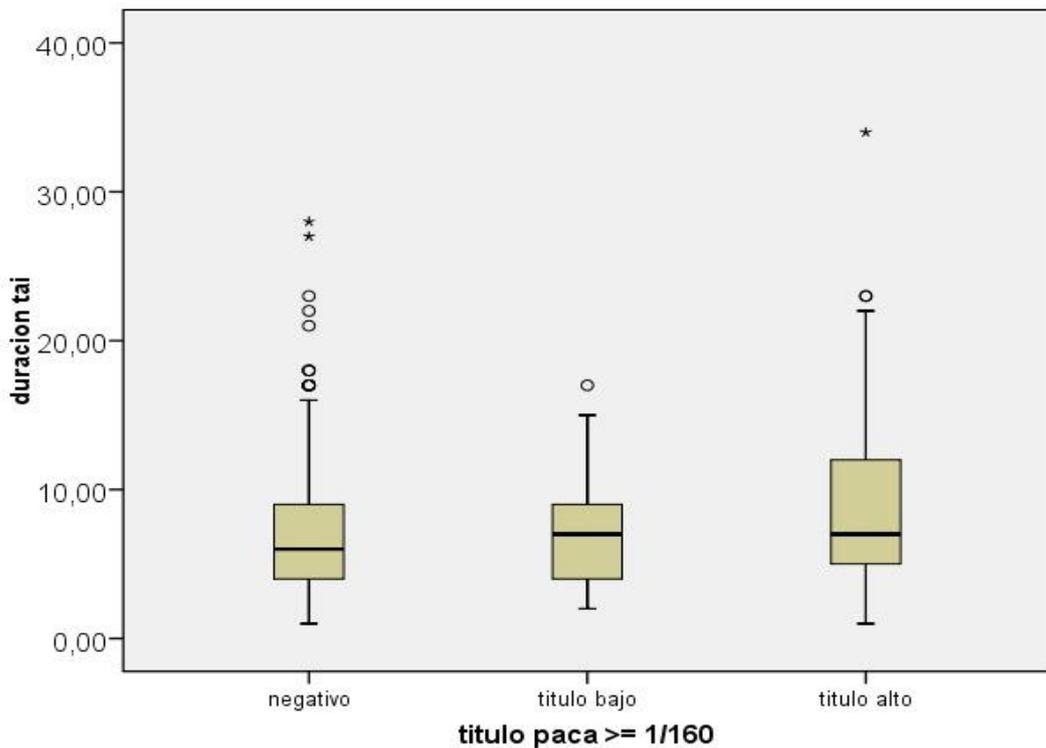


Figura 10: Diagrama de cajas para representar la distribución de los valores de hemoglobina según los títulos de PACAs.

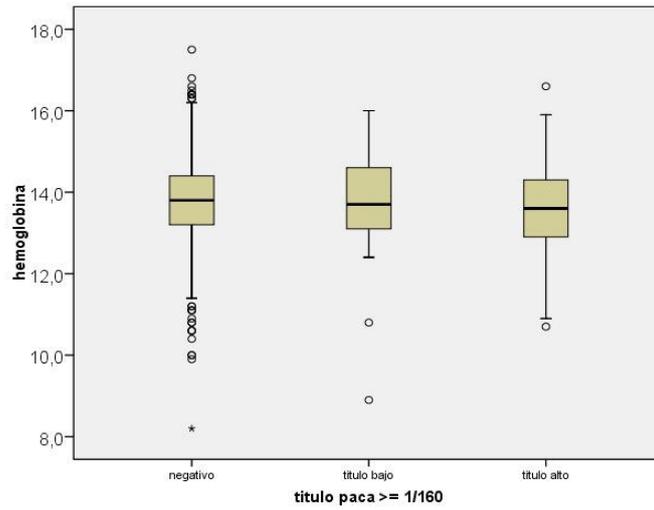


Figura 11: Diagrama de cajas para representar la distribución de los valores de vitamina B12 según los títulos de PACAs.

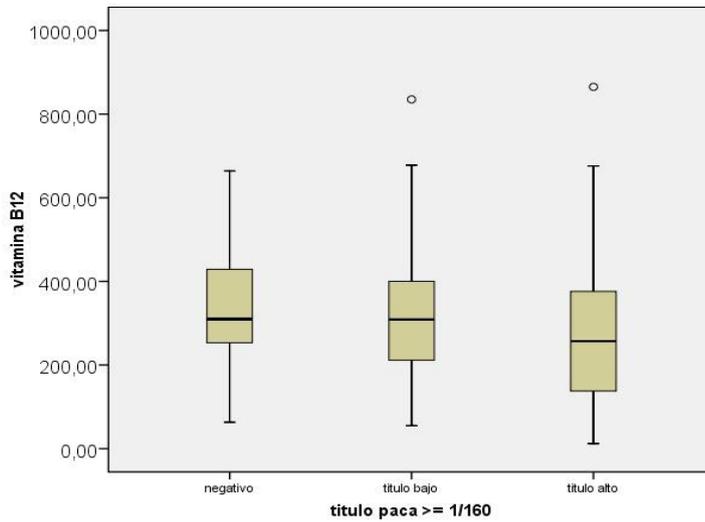
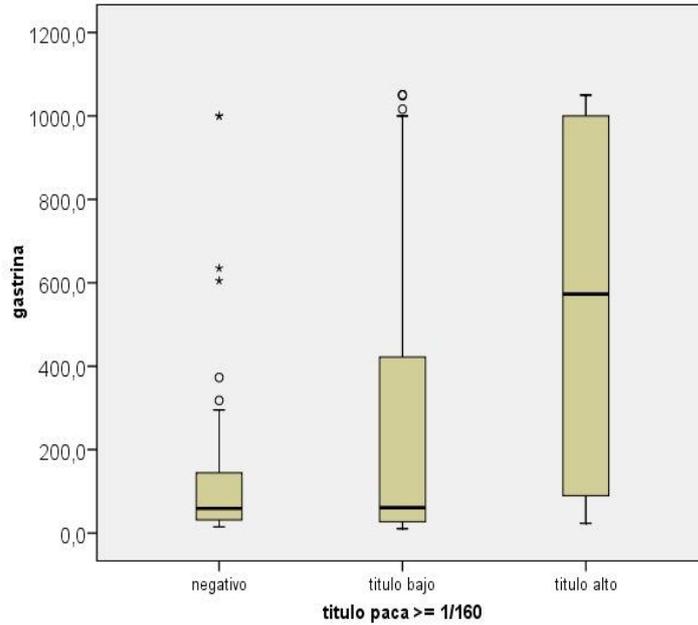


Figura 12: Diagrama de cajas para representar la distribución de los niveles de gastrina según el títulos de PACAs.



Predicción de la presencia de PACAs:

Mediante análisis de regresión logística se identificaron los factores predictivos en análisis uni y multivariante de la presencia de positividad para PACAs. En la tabla 9 pueden apreciarse los resultados de las OR con sus IC del 95% de las variables. Inicialmente se presenta el análisis univariante y posteriormente el multivariante mediante procedimiento de exclusión secuencial.

Tabla 9: Predictores de PACAs positivos en pacientes con EAT.

Variable	Predictores univariantes			Predictores multivariantes		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (1 año)	1,009	0,994-1,02	0,241			
Sexo (varón)	0,546	0,271-1,09	0,089			
AcTPO > p 90	1,935	1,033-3,62	0,039			
AcTGg > p 90	1,838	1,006-3,35	0,048			
Otra enf. autoinmune	3,039	1,375-6,71	0,006	2,602	1,014-6,67	0,05
Duración (años)	1,059	1,013-1,10	0,012	1,067	1,018-1,118	0,007

En el modelo de exclusión secuencial, las variables asociadas de forma estadísticamente significativa a la presencia de PACAs positivos fueron la duración de la EAT (OR (1 año) = 1,067; IC 95% 1,018-1,18; $p = 0,007$) y la presencia de otras enfermedades autoinmunes (OR = 2,602; IC 95% 1,014-6,67; $p = 0,05$).

Estadística descriptiva de las diferencias entre casos y controles:

Se seleccionaron 102 pacientes para realizar el estudio caso-control. Incluimos 46 pacientes como casos, diagnosticados de GCA mediante endoscopia, y 56 pacientes como controles, con endoscopia realizada por otros motivos clínicos que confirmó la ausencia de GCA. Entre los 46 casos hubo 29 pacientes (28,4% del total) con gastritis sin metaplasia y 17 (16,7% del total) con metaplasia.

Las características de los pacientes en dependencia de su clasificación como casos o controles quedan reflejadas en las tablas 10 y 11.

Los casos tenían prevalencias significativamente más elevadas de déficit de vitamina B12, positividad para PACAs y presencia de otras enfermedades autoinmunes.

Tabla 10: Diferencias entre casos y controles (variables cualitativas).

VARIABLES (%)	Controles	Casos	p
Helicobacter Pylori	25	21,7	0,77
IBP	22,2	14,6	0,36
Déficit B12	2,4	45,7	<0,0001
AcTPO > p 90	8,9	9,1	0,718
AcTg > 90	10,7	11,1	0,675
PACAs +	19,6 %	91,3	<0,0001
Otra enfermedades autoinmunes	1,9 %	37,8	<0,0001

Tabla 11: Diferencias entre casos y controles (variables cuantitativas).

Variables	Controles	Casos	p
Dosis T4 (microgr/día)	79,01	87,20	n.s.
Gastrina (pg/ml)	119,46	764,43	<0,0001
Calcitonina (pg/ml)	0,4891	0,8626	n.s.
Hemoglobina (gr/dl)	13,40	13,67	n.s.
Ferritina (ng/ml)	130,125	52,32	0.007
Vitamina B12 (pg/ml)	360,07	236,00	0.0001
Ácido fólico (µg/ml)	6,43	7,25	n.s.
AntiTPO (UI/ml)	381,32	362,72	n.s.
AntiTg (UI/ml)	581,91	460,70	n.s.
TBII (UI/ml)	2,48	3,79	n.s.
Edad (años)	52	56	n.s.

Variables	Controles	Casos	p
Duración EAT (años)	4,73	7,55	0,009
BMI (Kg/m ²)	30,43	29,34	n.s.
Dosis T4/Kg/día (microgr/día)	1,12	1,19	n.s.
Glucosa (mg/dl)	96,80	97,21	n.s.
Colesterol (mg/dl)	200,72	207,58	n.s.
Triglicéridos (mg/dl)	114,34	111,10	n.s.
HDL-C (mg/dl)	57,71	60,39	n.s.
Creatinina (mg/dl)	0,81	0,75	n.s.
GPT (U/L)	22,47	19,15	n.s.
TSH (microU/ml)	3,94	4,71	n.s.
T3l (ng/dl)	2,86	2,87	n.s.
T4l (ng/dl)	0,94	0,93	n.s.

Los casos tenían valores más elevados de gastrina, mayor duración de la enfermedad y niveles más bajos de ferritina y vitamina B12.

Identificación de factores predictivos de GCA mediante regresión logística.

Mediante análisis de regresión logística se identificaron los factores predictivos en análisis univariante de la presencia de GCA. En la tabla 12 pueden apreciarse los resultados de las OR (con sus IC del 95%) de las variables. En análisis univariante las variables que se asociaron con un incremento del riesgo de GCA fueron la elevación de los niveles de gastrina, el descenso de los niveles de ferritina y vitamina B12, la duración más prolongada de la enfermedad, la presencia de positividad para PACAs, y la presencia de otras enfermedades autoinmunes.

Tabla 12: Factores de riesgo en análisis univariante para de presencia GCA.

Variable	OR	Significación	IC
Gastrina (1 pg/ml)	1,006	<0,0001	1,004-1,009
Calcitonina (1 pg/ml)	1,061	0,478	0,901-1,241
Hemoglobina (1 gr/dl)	1,247	0,227	0,871-1,783
Ferritina (1 ng/ml)	0,990	0,035	0,982-0,999
vitamina B12 (1 pg/ml)	0,995	0,003	0,991-0,998
Déficit vitamina B12	33,6	0,001	4,251-265,579
Dosis/Kg (1 µg)	1,457	0,49	0,507-4,241
Edad (1 año)	1,027	0,088	0,996-1,059
Duración enfermedad (1 año)	1,125	0,013	1,025-1,234
H. Pylori	0,833	0,772	0,243-2,854
Tratamiento con IBP	0,600	0,353	0,204-1,763
PACAs +	42,955	<0,0001	12,692-145,372
Otra enfermedad autoinmune	33,39	0,001	4,224-263,966
Gastrina > p 50	37,72	<0,0001	11,907-119,497

Selección de los mejores modelos predictivos para presencia de GCA mediante regresión logística multivariante:

Se realizaron modelos de regresión logística multivariante con inclusión de variables relevantes por su significación estadística en análisis univariante o por su sentido clínico. Posteriormente se realizó procedimiento de exclusión secuencial para seleccionar los predictores independientes de presencia de GCA diagnosticada por endoscopia. A continuación se presentan, por el siguiente orden de aparición, las instrucciones de SPSS, el R^2 de los distintos modelos, la tabla de clasificación del modelo tomando como punto de corte una probabilidad estimada de presentar GCA $> 0,50$ (tabla 13), la OR de las variables y su significación estadística (tabla 14) y la capacidad predictiva de cada variable (estimada por el valor de Chi cuadrado; tabla 15).

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES caso
/METHOD = BSTEP(COND) pacacua edadcalc duraenf deficitb12 inmunidad
gastrina
/CONTRAST {pacacua}=Simple(1) /CONTRAST {deficitb12}=Simple(1) /CONTRAST
{inmunidad}=Simple(1)
/PRINT = CI(95)
/CRITERIA = PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .

```

Tabla 13: Clasificación del modelo tomando como punto de corte una probabilidad estimada de presentar $GCA > 0,5$.

Resumen del modelo

Escalón	Logaritmo de la verosimilitud - 2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	31,284 ^a	,620	,827
2	31,839 ^a	,617	,823
3	33,272 ^a	,610	,813

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 7 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

Tabla de clasificación^a

Observado	Pronosticado				
	caso-control		Corrección de porcentaje		
	control	caso			
Paso 1	caso-control	control	33	3	91,7
		caso	3	36	92,3
	Porcentaje global				92,0
Paso 2	caso-control	control	33	3	91,7
		caso	2	37	94,9
	Porcentaje global				93,3
Paso 3	caso-control	control	33	3	91,7
		caso	2	37	94,9
	Porcentaje global				93,3

a. El valor de corte es ,500

Tabla 14: La OR de las variables y su significación estadística.

		Variables en la ecuación					
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	pacacua(1)	2,757	1,360	4,111	1	,043	15,746
	edadcalc	-,048	,042	1,274	1	,259	,954
	duraenf	,083	,114	,535	1	,465	1,087
	deficitb12(1)	2,527	1,541	2,688	1	,101	12,515
	Inmunidad(1)	4,292	1,804	5,659	1	,017	73,088
	gastrina	,004	,002	6,523	1	,011	1,004
	Constante	2,562	2,350	1,189	1	,276	12,960
Paso 2 ^a	pacacua(1)	2,850	1,375	4,294	1	,038	17,291
	edadcalc	-,051	,042	1,489	1	,222	,950
	deficitb12(1)	2,500	1,557	2,577	1	,108	12,178
	Inmunidad(1)	3,897	1,651	5,575	1	,018	49,264
	gastrina	,004	,002	6,553	1	,010	1,004
	Constante	3,027	2,269	1,780	1	,182	20,645
Paso 3 ^a	pacacua(1)	2,632	1,292	4,147	1	,042	13,904
	deficitb12(1)	2,660	1,508	3,114	1	,078	14,302
	Inmunidad(1)	4,365	1,657	6,939	1	,008	78,624
	gastrina	,003	,001	6,218	1	,013	1,003
	Constante	,659	1,048	,395	1	,530	1,933

Tabla 15: Capacidad predictiva de cada variable (Chi cuadrado).

Modelo si el término se ha eliminado ^a					
Variable		Logaritmo de la verosimilitud de modelo	Cambio en el logaritmo de la verosimilitud - 2	gl	Sig. del cambio
Paso 1	pacacua	-18,906	6,527	1	,011
	edadcalc	-16,290	1,297	1	,255
	duraenf	-15,923	,562	1	,453
	deficitb12	-17,559	3,833	1	,050
	inmunidad	-21,025	10,765	1	,001
	gastrina	-20,309	9,333	1	,002
Paso 2	pacacua	-19,414	6,989	1	,008
	edadcalc	-16,683	1,527	1	,217
	deficitb12	-17,794	3,750	1	,053
	inmunidad	-20,805	9,770	1	,002
	gastrina	-20,612	9,386	1	,002
Paso 3	pacacua	-19,965	6,658	1	,010
	deficitb12	-18,833	4,395	1	,036
	inmunidad	-23,420	13,568	1	,000
	gastrina	-20,851	8,431	1	,004

a. Se basa en estimaciones de parámetro condicionales.

El mejor modelo, con R^2 de 81,3%, estuvo compuesto, por orden jerárquico de capacidad predictiva por las siguientes variables: presencia de otra enfermedad autoinmune (OR=78,6; IC 95% 3,06-2023; $X^2=13,6$; $p<0,0001$), gastrina (OR(1 pg/ml)=1,003; IC 95% 1,001-1,006; $X^2=8,43$; $p=0,004$), presencia de PACAs positivos (OR=13,9; IC 95% 1,1-175; $X^2=6,66$; $p=0,01$) y déficit de vitamina B12 (OR=14,3; IC 95% 0,8-275; $X^2=4,4$; $p=0,036$).

Posteriormente, se sustituyó en el modelo anterior la gastrina como variable cuantitativa por la presencia de cifras de gastrina superiores al percentil 50. Se presentan las instrucciones SPSS y en la tabla 16 la capacidad predictiva del modelo y las OR y la significación de las variables incluidas

```

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES caso
/METHOD = BSTEP(COND) pacacua edadcalc duraenf deficitb12 inmunidad
gastricual
/CONTRAST (pacacua)=Simple(1) /CONTRAST (deficitb12)=Simple(1) /CONTRAST
(inmunidad)=Simple(1) /CONTRAST (gastricual)=Simple(1)
/PRINT = CI(95)
/CRITERIA = PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .

```

Tabla 16: Capacidad de los predictores del modelo, OR y su significación estadística.

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	pacacua(1)	3,707	1,317	7,928	1	,005	40,751
	edadcalc	-,036	,042	,743	1	,389	,964
	duraenf	,103	,107	,931	1	,335	1,108
	deficitb12(1)	2,619	1,347	3,782	1	,052	13,718
	inmunidad(1)	5,237	1,922	7,423	1	,006	188,076
	gastricual(1)	1,968	,998	3,886	1	,049	7,154
	Constante	3,409	2,398	2,021	1	,155	30,245
Paso 2 ^a	pacacua(1)	3,579	1,286	7,746	1	,005	35,832
	duraenf	,106	,105	1,013	1	,314	1,112
	deficitb12(1)	2,703	1,355	3,981	1	,046	14,918
	inmunidad(1)	5,606	1,935	8,388	1	,004	271,935
	gastricual(1)	1,800	,936	3,700	1	,054	6,052
	Constante	1,564	,957	2,672	1	,102	4,777
Paso 3 ^a	pacacua(1)	3,564	1,270	7,870	1	,005	35,311
	deficitb12(1)	2,685	1,344	3,989	1	,046	14,657
	inmunidad(1)	4,977	1,715	8,425	1	,004	145,078
	gastricual(1)	1,680	,902	3,469	1	,063	5,364
	Constante	1,949	,882	4,887	1	,027	7,025

En este caso, la R^2 del modelo fue 78,3% y la gastrina quedó en el límite de la significación estadística. Por ello es de reseñar la utilidad de considerar el valor exacto de gastrina, ya que con su sustitución por niveles elevados se pierde información.

No se incluyó inicialmente la cifra de ferritina porque en 23 pacientes no se disponía de sus valores. No obstante en un análisis de sensibilidad su inclusión no modificó los resultados del análisis multivariante.

Estrategia diagnóstica

Teniendo en cuenta los resultados de la regresión logística multivariante anterior, intentamos diseñar una estrategia diagnóstica que nos permitiese seleccionar aquellos pacientes tributarios de realización de endoscopia. Para ello se presentan modelos con distintas variables incluidas en los mismos y se utilizan los resultados de la regresión logística para obtener las distintas sensibilidades y especificidades.

1- Modelo 1 (tabla 17). En primer lugar intentamos utilizar una prueba de despistaje con PACAs

Tabla 17: Modelo 1: prueba de despistaje con PACAs.

Observado			Pronosticado		
			caso-control		Corrección de porcentaje
			control	caso	
Paso 1	caso-control	control	45	11	80,4
		caso	4	42	91,3
Porcentaje global					85,3

a. El valor de corte es ,500

Mediante determinación de PACAs obtuvimos una sensibilidad del 91,3% y una especificidad del 80,4%. Por ello, intentamos añadir la información de más variables con el objetivo de mejorar la especificidad sin perder demasiada sensibilidad.

2- Modelo 2 (tabla 18). Adición de gastrina a la presencia de PACAs

Tabla 18: Modelo 2: adición de gastrina a la presencia de PACAs.

Observado			Pronosticado		
			caso-control		Corrección de porcentaje
			control	caso	
Paso 1	caso-control	control	52	4	92,9
		caso	7	39	84,8
	Porcentaje global				89,2

a. El valor de corte es ,500

Mediante el conocimiento adicional de la cifra de gastrina conseguimos mantener una elevada sensibilidad del 84,8% con una mejoría importante de la especificidad hasta el 92,9%.

3- Modelo 3 (tabla 19). Utilización de la información aportada por la presencia de otras enfermedades autoinmunes y del déficit de B12.

Tabla 19: Modelo 3: adición de la presencia de otras enfermedades autoinmunes y de déficit de vitamina B12.

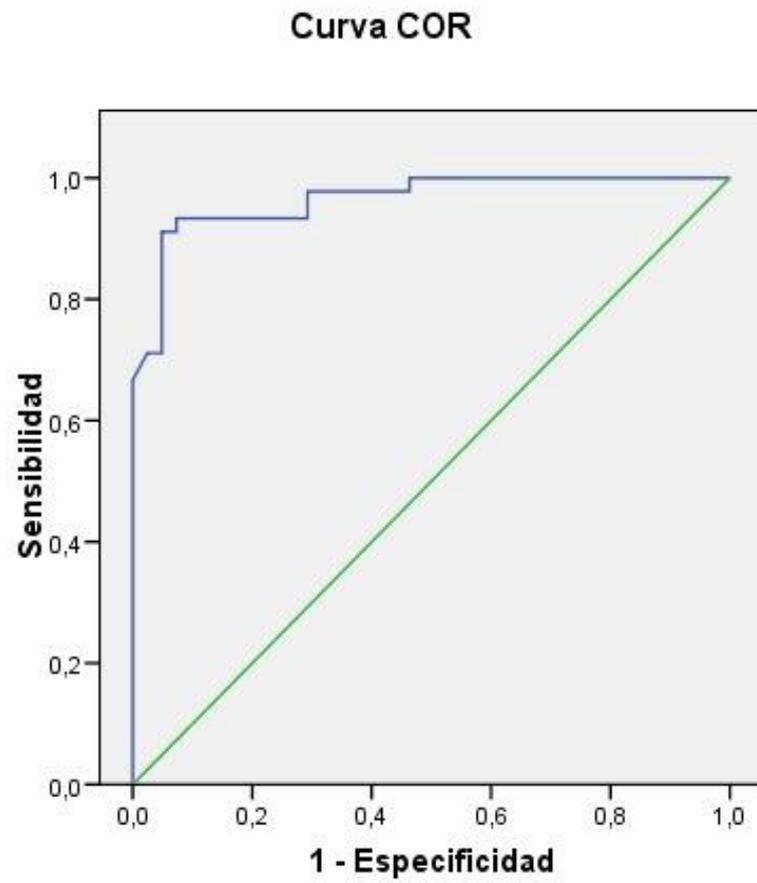
Tabla de clasificación^a

Observado			Pronosticado		
			caso-control		Corrección de porcentaje
			control	caso	
Paso 1	caso-control	control	38	3	92,7
		caso	3	42	93,3
Porcentaje global					93,0

a. El valor de corte es ,500

El modelo con inclusión de las cuatro variables que habían resultado significativas y que componían el mejor modelo predictivo seleccionado en el apartado anterior, alcanzó una sensibilidad del 93,3% con una especificidad del 92,7%. La curva ROC queda reflejada en la figura 13. La probabilidad predicha por el modelo que mejor compromiso obtuvo entre sensibilidad y especificidad fue de 0,58 (sensibilidad 91,1%, especificidad 95,1%, valor predictivo positivo 95,3% y valor predictivo negativo 90,7%).

Figura 13: Curva ROC para la predecir la presencia de GCA mediante el mejor modelo desarrollado.



Posteriormente se realizó un análisis de sensibilidad en el que se excluyeron 16 pacientes en los que faltaban datos de alguna de las variables necesarias para realizar los cálculos en los modelos y en el que se estudiaron dos modelos compuestos por una sola variable, PACAs (modelo 1A) o gastrina (modelo 1B). Se eligió como modelo 1 definitivo el compuesto por PACAs por presentar mayor sensibilidad. Los modelos definitivos con los 86 pacientes incluidos quedan plasmados en la tabla 20.

Tabla 20: Sensibilidad y especificidad de los modelos diagnósticos según las variables incluidas en los mismos.

Variabales	Sensibilidad	Especificidad
Modelo 1A (seleccionado como modelo 1 definitivo): PACAs	91,1 %	73,2 %
Modelo 1B: gastrina	84,4%	95,1%
Modelo 2: PACAs + gastrina	86,7%	90,2 %
Modelo 3: PACAs + gastrina + otras enfermedades autoinmunes + déficit B12	93,3%	92,7 %

A continuación se detalla la capacidad pronóstica de los modelos anteriores (tabla 21). Para ello se establece el área bajo la curva (análisis de curvas ROC) con sus intervalos de confianza del 95%.

Tabla 21: Área bajo la curva de sus IC del 95% y su significación estadística.

Variabes	AUC	p	IC 95%
Modelo 1	0,821	<0,0001	0,724 to 0,896
Modelo 2	0,929	<0,0001	0,852 to 0,973
Modelo 3	0,965	<0,0001	0,901 to 0,993

Posteriormente se compara la diferencia de poder predictivo entre modelos (tabla 22), comparándose todos los modelos entre sí.

Tabla 22: Comparación de la diferencia del poder predictivo entre modelos.

Diferencia modelo 1 vs 2	
Difference between areas	0,107
Standard Error ^c	0,0335
95% Confidence Interval	0,0417 to 0,173
z statistic	3,206
Significance level	P = 0,0013
Modelo 1 vs 3	
Difference between areas	0,143
Standard Error ^c	0,0362
95% Confidence Interval	0,0724 to 0,214
z statistic	3,961
Significance level	P = 0,0001
Modelo 2 vs 3	
Difference between areas	0,0360
Standard Error ^c	0,0216
95% Confidence Interval	-0,00638 to 0,0785
z statistic	1,665
Significance level	P = 0,0958

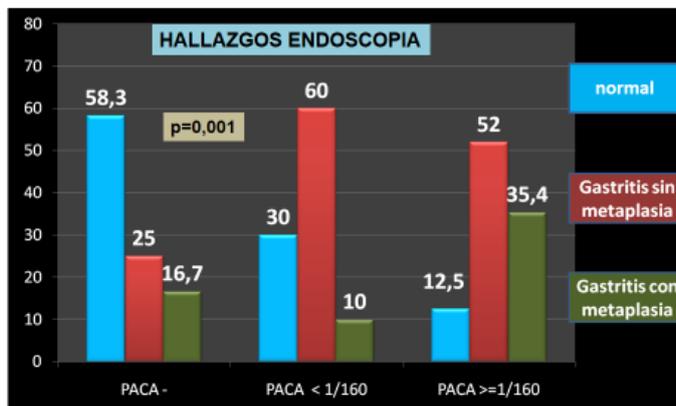
Como puede verse en la tabla anterior, la inclusión de gastrina en el modelo que contiene sólo la presencia de PACAs incrementa la capacidad predictiva de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, no hay diferencia significativa entre el modelo con PACAs más gastrina frente al modelo con PACAs más gastrina más otras enfermedades autoinmunes más déficit de B12.

Mediante análisis de curva ROC evaluamos la validez de la gastrina como marcador de GCA. El mejor punto de corte fue de 318 pg/ml, con sensibilidad de 87%, especificidad de 94,6%, valor predictivo positivo de 93% y valor predictivo negativo de 90%. En el anexo 1 realizamos el desglose de la curva ROC para gastrina con los correspondientes valores de sensibilidad y especificidad en distintos puntos de corte.

Hallazgos endoscópicos

Hubo entre los 46 casos 17 pacientes (37%) con metaplasia intestinal y 2 (4,3%) con tumores carcinoides. Las cifras de gastrina en los pacientes con tumores carcinoides fueron de 717 y 1000 pg/ml. La realización de endoscopia demostró que la proporción de pacientes con GCA con y sin metaplasia intestinal se incrementaba ($p < 0,001$) a medida que se incrementaban los títulos de PACAs (figura 14).

Figura 14: Proporción de pacientes con distintos hallazgos endoscópicos según títulos de PACAs.



(En azul endoscopia normal, en rojo gastritis sin metaplasia y en verde gastritis con metaplasia).

En un análisis de sensibilidad repetimos los modelos para predecir la presencia de metaplasia (tabla 23).

Tabla 23: Sensibilidad y especificidad de los modelos diagnósticos según las variables incluidas en los mismos. (Se consideran como casos aquellos pacientes con metaplasia y se excluyen de los modelos los pacientes con GCA sin metaplasia).

Variabales	Sensibilidad	Especificidad
Modelo 1: PACAs	88,2%	73,2%
Modelo 2: PACAs + gastrina	88,2%	95,1%
Modelo 3: PACAs + gastrina + otras enfermedades autoinmunes + déficit B12	82,4%	92,7 %

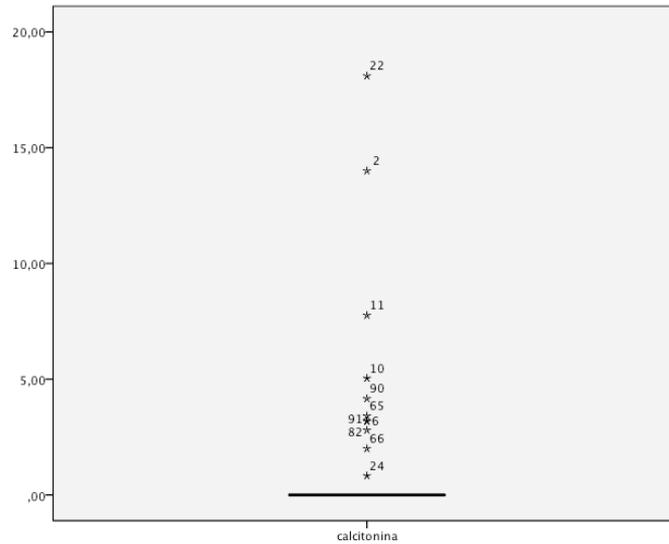
En pacientes con EAT podemos plantear una estrategia diagnóstica de GCA según la sensibilidad y especificidad que pueden aportar la asociación de distintas variables. Los modelos anteriormente expuestos nos pueden ayudar a tomar la mejor decisión.

Niveles de calcitonina

Hubo 4 pacientes con niveles de calcitonina > 5 pg/ml y 2 pacientes con niveles > 10 pg/ml. Estos 2 pacientes tenían cifras de calcitonina de 14 y 18 pg/ml y de gastrina de 807 y 1001 pg/ml respectivamente, y presentaban nódulos de 1,2 y 0,4 cm de diámetro; el análisis de RET fue negativo, la PAAF del nódulo de 1,2 cm fue benigna y no hubo progresión de las cifras de calcitonina durante el seguimiento. Los pacientes con niveles de calcitonina entre 5 y 10 pg/ml no tenían nódulos en la ecografía y no mostraron progresión. Los niveles de calcitonina de la muestra se representan en la figura 15.

No hubo diferencias significativas en los niveles de calcitonina entre pacientes con niveles de gastrina por debajo o por encima de 160 pg/ml (0,41 vs 0,90 pg/ml respectivamente; $p=0,33$). Entre los pacientes con niveles de calcitonina > 5 pg/ml, hubo 1 paciente con gastrina < 160 pg/ml y 3 con gastrina > 160 pg/ml ($p=0,30$).

Figura 15: Niveles de calcitonina en la muestra.

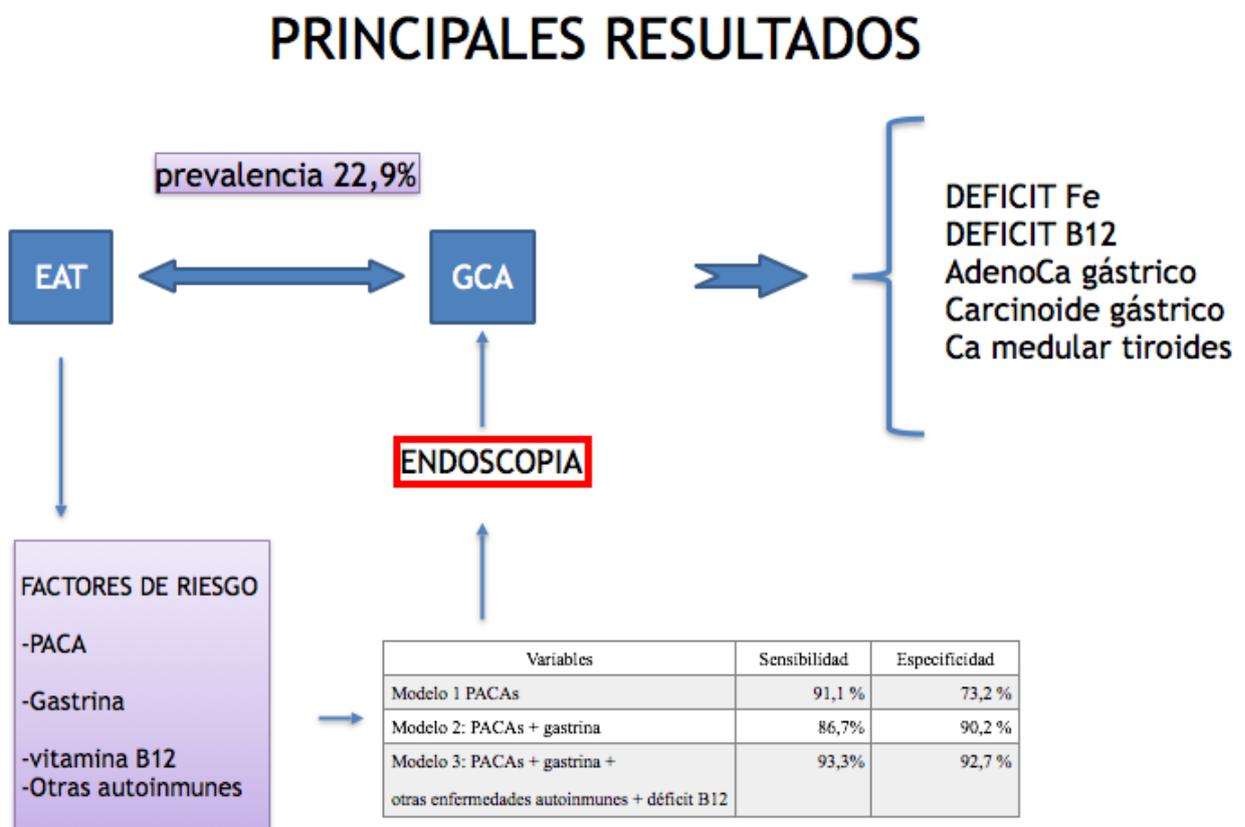


Mediante regresión lineal no hubo relación entre cifras de calcitonina y valores de gastrina ($b=0,001$; $p=0,233$).

Principales resultados del estudio

En la figura 16 quedan señalados los principales resultados del estudio: elevada prevalencia de autoinmunidad gástrica en pacientes con EAT e identificación de los principales factores predictivos de GCA diagnosticada por endoscopia.

Figura 16: Principales resultados.



8. DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN:

8.1 Principales hallazgos

El presente estudio fue diseñado inicialmente para evaluar la necesidad de realizar screening sistemático de GCA en pacientes con EAT.

Hay consenso en que la GCA, especialmente cuando se asocia a metaplasia intestinal, es una condición que confiere un alto riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico. Este hecho se basa en la constatación de la secuencia de sucesos conocida como “cascada de Correa”: inflamación-metaplasia-displasia-carcinoma. Por ello la larga fase asintomática y la eficacia del tratamiento precoz del cáncer gástrico para mejorar el pronóstico aconsejan su identificación temprana.

El objetivo de nuestro estudio fue demostrar que se debería hacer screening de GCA en pacientes con EAT basándonos en 2 premisas: prevalencia elevada de coexistencia de autoinmunidad tirogástrica y disponibilidad de herramientas bioquímicas que pueden

discriminar de forma eficaz aquellos pacientes tributarios de realización de endoscopia.

Los principales hallazgos de nuestro estudio quedan reflejados en la figura 16.

1.- Hay una elevada prevalencia de autoinmunidad frente a células parietales gástricas (22,9%) en pacientes con EAT.

2.- Los principales factores de riesgo para identificar pacientes con GCA son, por orden de importancia pronóstica, la presencia de otra enfermedad autoinmune (OR=78,6; IC 95% 3,06-2023; $X^2=13,6$; $p<0,0001$), la gastrina (OR(1 pg/ml)=1,003; IC 95% 1,001-1,006; $X^2=8,43$; $p=0,004$), la presencia de PACAs positivos (OR=13,9; IC 95% 1,1-175; $X^2=6,66$; $p=0,01$) y el déficit de vitamina B12 (OR=14,3; IC 95% 0,8-275; $X^2=4,4$; $p=0,036$).

3.- Para seleccionar aquellos pacientes con EAT tributarios de endoscopia para diagnosticar GCA y sus lesiones preneoplásicas asociadas, se propone una estrategia escalonada compuesta por:

- Screening mediante PACAs, por presentar una elevada sensibilidad

- Confirmación mediante determinación de gastrina para elevar la especificidad. El punto de corte de gastrina con mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad fue de > 318 pg/ml

- La información adicional de presencia de otras enfermedades autoinmunes y déficit de vitamina B12 ofrece una mejora de sensibilidad y especificidad, aunque no estadísticamente significativa. No obstante su presencia debería servir para apoyar la decisión de realizar la endoscopia.

4.- No hemos observado una asociación estadísticamente significativa entre hipergastrinemia e hipercalcitoninemia.

8.2 Prevalencia de PACAs positivos:

La prevalencia de PACAs positivos entre los pacientes con EAT que encontramos en nuestro trabajo es del 22,9 %, comparándolo con lo publicado en la literatura, se ha encontrado que la prevalencia es

aproximadamente del 14-21% como vemos en artículos publicados por G. M. Bright (172) y por M. Neufeld (173). Hay trabajos en los que se ve que la prevalencia de PACAs es mayor. Por ejemplo, en un estudio de M. Segni en el que se incluyen 129 pacientes jóvenes (96 mujeres y 33 hombres) con EAT (Tiroiditis de Hashimoto en 115 y Enfermedad de Graves Basedow en 14), la prevalencia de PACAs positivos es del 30%. (174). Checchi S. (175), también ha publicado que la prevalencia de PACAs en pacientes con EAT es del 12-40%, contrastando con el 2,5-9% que vemos en la población en general. En otro estudio de M. Cantanni, en el que se incluyeron 62 pacientes (edad 21-74 años) con EAT se diagnosticó GCA en un tercio de los pacientes. Los PACAs se detectaron en el 68% (15 de los 22 pacientes) con GCA. La presencia de PACAs se detectó en 25 de los 62 pacientes de estudio (40%). Este trabajo concluye diciendo que un tercio de los pacientes con EAT tienen una GCA asociada diagnosticada histológicamente. (176)

En nuestro estudio vemos que hay una mayor predisposición a presentar PACAs positivos en el sexo femenino aunque no son datos

estadísticamente significativos, al igual que vemos en la literatura en la que hay trabajos en los que se ha publicado una mayor prevalencia en mujeres pero sin ser datos totalmente consistentes (24). La mayoría de las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres. Se confirmó esta predisposición en mujeres para AcTPO y GADA, pero no para ICA, ni IA2A, ni para anticuerpos antiendomiso. No se vieron asociaciones en lo referente al sexo ni en PACAs, ni en anticuerpos antiadrenales. (177)

En nuestra muestra no hemos visto que haya diferencias significativas en relación a la presencia de PACAs positivos según la edad. En la literatura, se han publicado datos algo contradictorios. Ya se ha comentado previamente el trabajo de M. Segni, en el que se ve una prevalencia algo superior en población pediátrica respecto a la publicada en la población en general. La justificación puede ser que usan métodos analíticos cuantitativos y puede generar dificultad al comparar la prevalencia de PACAs determinados por otros métodos diferentes (174). En el otro estudio comentado previamente, de M. Centanni, se ve que la GCA puede presentarse en personas jóvenes (<

40 años), aunque hay un aumento de prevalencia en personas mayores, sin ser datos estadísticamente significativos. En el grupo A (pacientes con edades comprendidas entre 20-40 años; n 21), 6 pacientes (29%) tenían GCA, comparado con 11 pacientes (37%) en el grupo B (pacientes con edades comprendidas entre 41-60 años; n 30) y 5 pacientes (45%) en el grupo C (pacientes con edades entre 61-80 años; n 11). Estos datos no son estadísticamente significativos (176).

Como ya se ha comentado previamente, hay estudios en los que la prevalencia de PACAs aumenta con la edad, igual que vemos en nuestra muestra. Realmente es difícil discernir si el factor asociado es el aumento de la edad o la duración de la enfermedad.

Al igual que en nuestro estudio, también encontramos en la literatura en una revisión clínica realizada por Christophe E.M. de Block, que la prevalencia de PACAs aumenta con la edad, desde un 2,5% en la tercera década de la vida hasta un 12 % en la octava década de la vida (24). En el trabajo de Renato Tozzoli, se ve que los títulos de PACAs tienden a aumentar hasta alcanzar un pico máximo y posteriormente disminuyen por la destrucción de mucosa gástrica y la

desaparición del autoantígeno (178). En el trabajo de Checchi S. (175), en el que se estudian 2.016 mujeres y 258 hombres con GCA, se ve que durante el seguimiento, en el 21% de los pacientes con PACAs positivos éstos se negativizan. Los PACAs basales en estos pacientes son más bajos (32 (DE 28) U/ml) comparados con los PACAs de los pacientes en los que permanecen positivos que son más elevados (129 (DE 200) U/ml). En un trabajo de Maclaren N.K. (179) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 los anticuerpos antitiroideos y PACAs se detectaron al inicio de la diabetes en la mayoría de los casos; sin embargo, era más común encontrarlos en pacientes en los que la diabetes se diagnosticó en edades más avanzadas.

Otro factor que hemos comprobado en nuestra muestra que se asocia con la positividad de PACAs es la presencia de otras enfermedades autoinmunes, al igual que lo publicado en la literatura. Según el trabajo publicado por Christophe E.M. De Block (25), la positividad de PACAs se asocia con la presencia de otras enfermedades autoinmunes como GADAs positivos, GCA y anemia

perniciosa. En otro trabajo del mismo autor Christophe E.M. De Block (24), se ve que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 encontramos PACAs positivos entre el 10-15% en los niños y entre el 15-25% en los adultos, sin encontrar diferencias entre ambos sexos. Las prevalencias respectivas de gastritis autoinmune y anemia perniciosa en la población en general es 0.15-1% y en la población con diabetes mellitus tipo 1 es del 5-10% y del 2,6-4% respectivamente.

En la población general la prevalencia de PACAs se encuentra en torno al 6%; en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 un 15%; en pacientes con tiroiditis de Hashimoto un 35% y en pacientes con Enfermedad de Graves Basedow en torno a un 22%. En relación con los Ac FI, su prevalencia en la población general es de 0.5%, en diabetes mellitus tipo 1 es del 4%, en la tiroiditis de Hashimoto es del 6% y en pacientes con Enfermedad de Graves Basedow, del 4%. La prevalencia de GCA en la población general es de una 2%, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del 10%, en tiroiditis de Hashimoto del 30% y en Enfermedad de Graves Basedow del 18%. La

prevalencia de anemia perniciosa en la población en general es del 0.5%, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del 3%, en la tiroiditis de Hashimoto del 8% y en la Enfermedad de Graves Basedow del 2%. Además en más del 50% de los pacientes con GCA o anemia perniciosa presentan AcTPO positivos.

Podemos encontrar múltiples trabajos que demuestran la asociación frecuente de diferentes enfermedades autoinmunes dando lugar así a los síndromes poliglandulares autoinmunes. En nuestra muestra hubo una prevalencia de otras enfermedades autoinmunes (excluyendo GCA) de un 3,8%. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los factores de riesgo inmunológicos que se han asociado con PACAs positivos son: la presencia de ICA, anticuerpos antiGAD y AcTPO. En el trabajo de Lam-Tse W.K. (180), se vio que la autoinmunidad tiroidea estaba presente en más de un tercio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1; mientras que los PACAs positivos estaban presentes en más de una cuarta parte de los pacientes. Además, los familiares de los pacientes diabéticos, particularmente las madres, presentaban con mayor frecuencia alguna

de estas enfermedades autoinmunes. Los PACAs positivos los encontramos en un tercio de los pacientes con EAT y la autoinmunidad contra los islotes pancreáticos en 1 de cada 10 pacientes con EAT. En un trabajo de C.E.M. De Block (177), se estudia la prevalencia de anticélula beta pancreática, AcTPO, PACAs, anticuerpos antiadrenales y anticuerpos antiendomiso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. La prevalencia fue: GADA 70%, IA2A 44%, ICA 39%, AcTPO 22%, PACAs 18%, Ac antiendomiso 2%, y Ac antiadrenales 1%. Se observó una asociación entre PACAs positivos y GADA positivos (OR 1,9 $p=0,049$), y AcTPO positivos (OR 1,9 $p=0,04$) y HLA DQA1*0501-DQB1*0301 (OR 2,4 $p=0,045$). La anemia ferropénica (OR 3,0 $p=0,003$) y la anemia perniciosa (OR 40 $p<0,0001$) era más frecuente en pacientes con PACAs positivos. La asociación tirogástrica fue más frecuente en pacientes en los que la diabetes se inició con una edad más avanzada o que tenían más años de evolución de la enfermedad.

En un estudio multicéntrico de Kristien Boelaert (181) en el que se incluyen 3.286 sujetos caucásicos (2791 con Enfermedad de Graves

Basedow, 495 con tiroiditis de Hashimoto), la frecuencia con la que se encontraron otras enfermedades autoinmunes fue del 9.7% en pacientes con Graves Basedow y del 14.3 % en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. La artritis reumatoide fue la enfermedad autoinmune más común que coexiste con la EAT (3,15% en Graves y 4,25 en tiroiditis de Hashimoto). El riesgo relativo de padecer otras enfermedades autoinmunes está muy aumentado (> 10 para anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison, enfermedad celiaca y vitíligo).

En nuestro trabajo se ve que la presencia de títulos elevados de PACAs, se asocia con mayor prevalencia de déficit de vitamina B12, cifras más elevadas de gastrina y mayor prevalencia de otras enfermedades autoinmunes. En el estudio de Christophe E.M. De Block (25), se confirma esta relación entre los títulos elevados de PACAs y la severidad de la atrofia gástrica de gastritis autoinmune. También se hace referencia a este tema en el artículo de Sipponen P. (182)

8.3 Factores predictivos de GCA.

En nuestro trabajo, no vemos relación entre la infección por *Helicobacter Pylori* y la presencia de GCA. Este hecho puede justificarse porque se incluye una muestra seleccionada de pacientes, ya que todos tienen EAT; en estos pacientes el mecanismo patogénico fundamental del desarrollo de GCA es autoinmune. Además una limitación del estudio es que no se ha especificado en todos los casos con claridad la localización precisa de la zona biopsiada, lo que no permite distinguir entre atrofia de cuerpo y atrofia exclusiva de antro. En el estudio de Xia HH (183) la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal se dieron predominantemente en el antro gástrico y en la incisura ante la infección por *Helicobacter Pylori*.

En un estudio de Takahashi S. (184), realizado en población japonesa, se evalúa la importancia de la infección por *Helicobacter Pylori* en el desarrollo de GCA, y por tanto valora si esta infección puede considerarse un precursor de cáncer gástrico. Se ve que el grado de atrofia gástrica fue mayor en sujetos infectados por *Helicobacter Pylori* que en sujetos no infectados. Los datos estudiados a largo

plazo, indican que la infección por *Helicobacter Pylori* puede originar atrofia gástrica y por lo tanto, tener un papel importante en el desarrollo de carcinoma gástrico. No hay diferencias en la prevalencia de infección de *Helicobacter Pylori* entre pacientes con GCA y pacientes con carcinoma gástrico, pero la prevalencia de la infección por *Helicobacter Pylori* en pacientes jóvenes con carcinoma gástrico es significativamente más elevada que en el grupo control. Estos datos muestran que la infección por *Helicobacter Pylori* es uno de los factores de riesgo de carcinoma gástrico en sujetos jóvenes en Japón. No hay datos que nos permitan responder si la erradicación de *Helicobacter Pylori* puede revertir la atrofia de la mucosa gástrica y así disminuir el riesgo de desarrollar carcinoma gástrico. En un estudio de Ayesha M.H. et al. (185), se ve que los pacientes con infección de *Helicobacter Pylori* tienen más frecuentemente PACAs positivos, niveles más bajos de vitamina B12 y por lo tanto, la infección de *Helicobacter Pylori* podría ser un factor importante en la patogénesis de la GCA. En un estudio de Boreiri M. et al. (186), en el que se intenta encontrar factores predictores para identificar a los

pacientes con alto riesgo de padecer carcinoma gástrico se ve que estos factores pueden ser la infección de *Helicobacter Pylori*, edad mayor de 50 años, tabaco, antecedentes familiares de carcinoma gástrico, metaplasia intestinal, gastritis atrófica y la presencia de úlcera gástrica. Son factores de riesgo independientes de mortalidad por carcinoma gástrico.

En nuestro trabajo los factores predictivos independientes de GCA fueron los relacionados con su patogenia (PACAs), con sus consecuencias (hipergastrinemia y déficit de vitamina B12) y con sus enfermedades asociadas (otras patología autoinmunes). La asociación entre EAT, GCA y otras enfermedades autoinmunes, así como la prevalencia y factores asociados a PACAs positivos ha sido discutida con anterioridad. A continuación se discute la asociación entre hipergastrinemia y déficit de B12.

8.3.1 Gastrina:

En nuestra muestra, según los resultados obtenidos en las curvas ROC, los valores de gastrina mayor o igual a 318 ng/ml obtenían el

mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad. Al igual que en nuestro trabajo, en otros trabajos también se ha visto que el aumento de gastrina puede predecir la presencia de GCA. En el estudio de M. Centanni (176), ya comentado previamente, cuyo objetivo era detectar la presencia de GCA en pacientes con EAT, 22 de los 62 pacientes tenían hipergastrinemia (1070 (DE 288) pmol/L). Los pacientes con hipergastrinemia se sometieron a una gastroscopia y estudio anatomopatológico, confirmándose la presencia de GCA en estos 22 pacientes, por lo que un nivel de gastrina elevado demostró ser un marcador fiable en el diagnóstico de GCA.

En el trabajo de De Block, se estudió en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 si la anemia ferropénica, anemia perniciosa y GCA, las cuales pueden predisponer a tumores carcinoides, son más frecuentes en pacientes con PACAs positivos que en pacientes con PACAs negativos. Se incluyeron 88 pacientes (edad media 42 (DE 13) años) con diabetes mellitus tipo 1 y con resultados de biopsia gástrica: 47 con PACAs positivos, 41 con PACAs negativos. La GCA se diagnosticó en el 57% de los pacientes con PACAs positivos y en el

10% de los pacientes con PACAs negativos. Se vio que los niveles de gastrina eran más elevados en pacientes con PACAs positivos (265 (DE292) ng/ml) que en los pacientes con PACAs negativos (127 (DE 69) ng/ml) con $p=0,027$. La hipergastrinemia (>110 pg/ml) era más común en pacientes con PACAs positivos (OR 3,1; IC 95% 1,2-8,0 $p=0,025$). En pacientes con GCA los niveles de gastrina eran 333 (DE 335) pg/ml y en los pacientes con gastritis no atrófica eran de 131 (DE88) pg/ml ($p=0,001$).

La importancia de la hipergastrinemia es que puede estimular la hiperplasia de las células enterocromafines e inducir tumores carcinoides gástricos. En nuestro estudio hubo entre los 46 casos 2 (4,3%) pacientes con tumores carcinoides; las cifras de gastrina en los pacientes con tumores carcinoides fueron de 717 y 1000 pg/ml respectivamente.

En el estudio de Krystallenia I. (187), se ve que únicamente la gastrina y la Cromogranina A son capaces de predecir la presencia de hiperplasia de células enterocromafines; entre los 40 pacientes con EAT y GCA, los 7 pacientes con hiperplasia de células

enterocromafines tenían valores elevados de gastrina 486,2 vs 194,9 pg/ml; p=0,007

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede dar lugar a hipergastrinemia y por tanto una interpretación errónea de los valores de gastrina, por ello optamos por retirar el tratamiento quince días antes de la extracción de sangre, basándonos en los datos publicados en la literatura por Zhang W. (152) y Goldman J.A. (188).

8.3.2 Disminución de ferritina, hemoglobina y vitamina B12. Consecuencia o marcadores bioquímicos:

En nuestro trabajo los pacientes con GCA presentaban resultados significativamente más bajos, en análisis univariante, de ferritina y de vitamina B 12, aunque las cifras de hemoglobina eran similares. No obstante, en análisis multivariante sólo eran significativos los valores de vitamina B 12, lo que puede justificarse por el limitado tamaño de la muestra.

El aumento de los valores de ferritina disminuye el riesgo de GCA. Se ha publicado en la literatura que aproximadamente entre el 20-30% de los pacientes con anemia ferropénica sin evidenciarse sangrado gastrointestinal puede ser debida a una anemia perniciosa, o pueden coexistir las dos patologías. En el examen analítico se ve anemia microcítica, hipocroma con disminución de los niveles de hierro sérico, con la saturación de transferrina menor o igual al 20% y disminución de la concentración de ferritina. Hay que tener en cuenta, que estos niveles pueden alterarse por considerarse reactantes de fase aguda, o en el contexto insuficiencia hepática o malnutrición.

Chaim Hershko (36) expuso los resultados de un trabajo de 150 pacientes con anemia ferropénica en los que se había descartado pérdida digestiva mediante estudio endoscópico; se hizo screening para enfermedad celíaca (anticuerpos antiendomiso), GCA (hipergastrinemia con PACAs positivos) e infección por *Helicobacter Pylori* (Ac IgG con test del aliento). La media de edad de los sujetos estudiados era de 39 años (DE 18 años) y 119 de los 150 pacientes eran mujeres. Se identificaron ocho casos nuevos de enfermedad

celiaca (5%), 40 (27%) de GCA (de los cuales 22 tenían deficiencia de vitamina B12) y 29 (19%) con infección por *Helicobacter Pylori*. La refractariedad al tratamiento con hierro oral se vio en el 100% de los pacientes con celiaquía, en el 71% de los pacientes con GCA, en el 68% de los pacientes infectados por *Helicobacter Pylori* y tan solo un 11% de los sujetos sin alteración subyacente detectada. Por ello, se debería sospechar GCA o infección por *Helicobacter Pylori* ante una anemia ferropénica inexplicable y refractaria al tratamiento con hierro oral.

En un trabajo de Miguel N. et al (37), en el que estudia a población pediátrica con anemia ferropénica refractaria al tratamiento se recomienda descartar patologías malabsortivas como es la GCA autoinmune que también puede afectar a población pediátrica.

En el trabajo de Christophe E.M. Block (17), la presencia de PACAs se asocia con anemia ferropénica y con anemia perniciosa por déficit de vitamina B12 y son datos estadísticamente significativos, con $p= 0,04$ y $p= 0,005$ para anemia ferropénica y anemia perniciosa respectivamente. En este mismo trabajo, la anemia ferropénica es más

frecuente en pacientes con gastritis autoinmune que en gastritis no autoinmune, con $p=0,015$. Además, la presencia de anemia perniciosa es mayor en las gastritis autoinmunes que en las no autoinmunes ($p=0,022$).

En el trabajo de De Block (25), se estudió en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 el riesgo de anemia por deficiencia de hierro (OR=3,4; IC 95% 1,1-10,3; $p=0,04$) y anemia perniciosa (OR=12,2; IC 95% 1,5-99,5; $p=0,005$). Fueron más frecuentes en pacientes con PACAs positivos que en pacientes con PACAs negativos; la anemia ferropénica se vio en el 21% de los pacientes con PACAs positivos y en el 9% de los pacientes con PACAs negativos ($p=0,0035$), mientras que la anemia perniciosa se vio en el 15% de los pacientes con PACAs positivos y en el 0.3% de los pacientes con PACAs negativos ($p<0,0001$). Los niveles de vitamina B12 y ácido fólico fueron similares en pacientes con PACAs positivos o negativos. La hipoclohidria fue más frecuente en pacientes con PACAs positivos (OR=12,1; IC 95% 2,7-5,3; $p=0,0008$), lo que puede alterar la absorción de hierro y justificar la anemia ferropénica. Los riesgos de

anemia ferropénica (OR=3,9; IC 95% 1,4-10,9; p=0,015) y anemia perniciosa (OR=4,6; IC 95% 1,3-16,9; p=0,022) fueron asimismo más altos en pacientes con GCA confirmada.

La anemia perniciosa es una anemia macrocítica causada por deficiencia de vitamina B 12, debida a la falta de factor intrínseco, lo que dificulta la absorción intestinal de la vitamina. Esta falta de factor intrínseco se debe a la destrucción autoinmune de las células parietales gástricas y al desarrollo de anticuerpos anti factor intrínseco. Se puede considerar que es un estadio avanzado de la GCA. Aproximadamente un 10-15 % de los pacientes con PACAs positivos y más del 25% con GCA pueden desarrollar anemia perniciosa. En el examen de sangre periférica se ve anemia, macrocitosis, niveles descendidos de vitamina B12 y concentración normal de ácido fólico. Clínicamente, además de los síntomas y signos típicos de la anemia (astenia, palidez de mucosas y cutánea...), se ve glositis atrófica y además hay una predisposición a tumores gástricos. Como complicación neurológica puede manifestarse con una neuropatía periférica, confusión, alteración de la memoria e incluso, psicosis (24).

Estos datos son similares a los descritos en la guía de práctica clínica de Sally P. (39) sobre deficiencia de vitamina B 12, en la que se define la anemia perniciosa como el resultado de una GCA que produce la destrucción de células parietales, con la consiguiente reducción de la producción de factor intrínseco que debería unirse a la vitamina B 12 para posibilitar su absorción. También describe que la anemia perniciosa se asocia habitualmente con otras enfermedades autoinmunes, especialmente con enfermedad tiroidea, diabetes mellitus tipo 1 y vitíligo.

8.4 La GCA como lesión preneoplásica.

Hubo entre los 46 casos 17 pacientes (37%) con metaplasia intestinal y 2 (4,3%) con tumores carcinoides. La GCA puede predisponer a la aparición de tumores gástricos. (24) Los adenocarcinomas gástricos se dan entre 1-10% de los sujetos con gastritis autoinmunes por metaplasia o displasia intestinal. Los tumores carcinoides se dan entre 4-7% de los sujetos con hiperplasia

de células enterocromafines inducida por la hipergastrinemia asociada. Recientemente se ha sugerido que el *Helicobacter Pylori* puede inducir gastritis autoinmune.

En el trabajo de De Block (25), comentado previamente, los pacientes con PACAs positivos tenían menor porcentaje de células parietales ($p < 0,0001$) y mayor presencia de atrofia del cuerpo gástrico ($p = 0,02$), metaplasia intestinal ($p = 0,004$) e hiperplasia de células enterocromafines ($p = 0,013$). La metaplasia intestinal estaba presente en 11 pacientes con GCA y en un paciente sin GCA (OR=30,8; IC 95% 3,7-254,1 $p < 0,0001$). La hiperplasia de células enterocromafines se vio en siete pacientes con PACAs positivos con GCA, de los cuales uno fue diagnosticado de un tumor carcinoide, pero en ningún paciente con PACAs negativos; seis de los siete pacientes con hiperplasia de células enterocromafines tenían hipergastrinemia (OR = 13,4 IC 95% 1,5-117,6 $p = 0,007$). La combinación de metaplasia intestinal del cuerpo gástrico e hiperplasia de células enterocromafines estaba presente en seis pacientes con PACAs positivos con GCA. En resumen, las lesiones premalignas se encontraron en 12 de 47 (26%)

pacientes PACAs positivos y en el 39% de pacientes con PACAs positivos y GCA confirmada.

En nuestra muestra hubo 19/46 (41%) pacientes con GCA que tenían metaplasia o tumores carcinoides, cifras muy similares a las del estudio anterior.

8.4.1 Adenocarcinoma gástrico

La gastritis autoinmune con hipo o aclohidria, además de producir hipergastrinemia, pueden producir sobrecrecimiento bacteriano, que da lugar a productos mutágenos N-nitrosos que inducen metaplasia-displasia intestinal, que son estados precancerosos. Los pacientes con GCA y anemia perniciosa tienen de 3-5 veces aumentado el riesgo de carcinoma gástrico, oscilando entre 1-9%. En el trabajo de De Block (24) se concluye que, dado que las manifestaciones de gastropatía autoinmune son muy prevalentes, y los beneficios del diagnóstico y tratamiento precoz con suplementación de hierro o vitamina B12 y de la extirpación de lesiones premalignas, se debería hacer despistaje de GCA en pacientes con diabetes mellitus

tipo 1. Se recomienda determinar PACAs al inicio de la diabetes, anualmente durante 3 años y posteriormente cada 1-5 años o si presentan clínica compatible con GCA, ya que los anticuerpos se pueden positivizar más tarde. Si se positivizan los anticuerpos, se debería determinar anualmente gastrina, hierro, vitamina B12 y hemograma. Se recomienda realizar gastroscopia y biopsia en pacientes con PACAs positivos, particularmente, a los que presentan niveles de gastrina elevados. Esta estrategia propuesta es similar a la que nosotros proponemos en nuestro trabajo para pacientes con EAT.

En lo referente al carcinoma gástrico, nos dice que en algunos estudios se ha visto que el riesgo está aumentado hasta 3-6 veces en pacientes con gastritis autoinmune/anemia perniciosa; pero este hallazgo no es universal. El estudio de Schafer LW (84), realizado para determinar el riesgo de desarrollar a largo plazo carcinoma gástrico entre los pacientes con anemia perniciosa, incluyó 152 pacientes y encontró un caso de carcinoma gástrico, una frecuencia semejante a la esperada (RR=1; IC 95% 0,02-5,5). Otro trabajo de Eriksson S (83), analizó la prevalencia de anemia perniciosa en todos

pacientes con carcinoma gástrico registrada en Suecia durante 1958-1976. La prevalencia se comparó con la del grupo de referencia. La anemia perniciosa se encontró en el 2.1% de los pacientes con carcinoma gástrico y en el 1.4% del grupo de referencia. Estas diferencias en los resultados no fueron estadísticamente significativas ($p=0.15$). Si recogemos únicamente los pacientes con más de 10 ó 15 años de evolución de anemia perniciosa, la prevalencia fue dos veces más alta en los pacientes con carcinoma gástrico que en el grupo de referencia. Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas ($p=0.1$). La prevalencia de carcinoma gástrico en pacientes con anemia perniciosa es 1-3%, y el 2% de los pacientes con carcinoma gástrico tienen anemia perniciosa.

La ASGEN tiene recomendaciones específicas para pacientes con anemia perniciosa (141):

- Una única endoscopia debería ser realizada para identificar las prevalencia de lesiones (tumores carcinoides y cáncer gástrico) pero hay insuficientes datos para apoyar la monitorización endoscópica posterior rutinaria de estos pacientes.

- El seguimiento de tumores carcinoides es controvertido y debería individualizarse.

Se recomienda la siguiente estrategia de seguimiento en los pacientes con anemia perniciosa: (189)

- Endoscopia tan pronto como se diagnostique.

- Resecar los pólipos gástricos si es posible. La mayoría de estos pólipos serán benignos.

- En pacientes en los que los pólipos no son resecaados o que tienen importante displasia en la mucosa, el seguimiento endoscópico debería realizarse cada cinco años aproximadamente.

Las guías europeas también plantean el seguimiento según el grado de displasia y la presencia de atrofia o metaplasia intestinal (138).

- Displasia: Los pacientes con bajo grado de displasia y sin lesión endoscópicamente definida deberían ser reevaluados un año tras el diagnóstico. Si hay una lesión definida endoscópicamente, se debería realizar una resección endoscópica para obtener un

diagnóstico histológico. En pacientes con alto grado de displasia sin lesión endoscópica definida, se debe realizar una nueva endoscopia para recoger biopsias en extensión y realizar un nuevo control en 6 meses o un año.

- Atrofia o metaplasia intestinal: El seguimiento endoscópico se debería ofrecer pacientes con atrofia extensa y/o metaplasia intestinal (Ej: atrofia y /o metaplasia intestinal en el antro y cuerpo gástrico). En pacientes con atrofia extensa y/o metaplasia intestinal se debería realizar un seguimiento cada tres años tras el diagnóstico. Para pacientes con atrofia y/o metaplasia intestinal leve – moderada localizada en el antro, no hay evidencia para recomendar un seguimiento.

8.4.2 Tumores carcinoides:

Los tumores carcinoides gástricos son raros y tienen mejor pronóstico que los carcinomas. El seguimiento endoscópico cada 5 años se ha propuesto para pacientes con hiperplasia de células

enterocromafines (64). Para tumores carcinoides asociados a GCA que miden menos de 1 cm y/o número menor a 3, se ha propuesto una actitud expectante o la resección endoscópica de los tumores accesibles. Para las lesiones que son mayores de 1 cm y hay más de 3-5 lesiones se ha propuesto la antrectomía. Tanto en la antrectomía como en la polipéctomía endoscópica se debería hacer un seguimiento endoscópico cada 6 meses, y si hay alguna recurrencia debería realizarse escisión quirúrgica. Ferraro et al. (66) presentan un grupo limitado de 8 pacientes con hipergastrinemia y GCA en los que se administró octreótido (1 vez al día) consiguiendo reducir la hipergastrinemia de una forma segura y eficaz,

En las revisiones realizadas por Christophe E.M. De Block (24) (25) sobre GCA en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se describe que los cambios proliferativos de las células enterocromafines ocurren aproximadamente en el 9 % de los pacientes con PACAs positivos y en más del 30 % de los pacientes con gastritis autoinmune. Estos datos nos aportan una razón importante para valorar un screening y realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

Los tumores son diagnosticados normalmente incidentalmente, durante el estudio endoscópico por anemia. Los síntomas más frecuentemente asociados son dolor abdominal, flushing, diarrea, sintomatología relacionada con la anemia y en raras ocasiones presentan síndrome carcinoide. La gastroscopia junto con el estudio histológico y Cromogranina A son los principales datos para basar nuestro diagnóstico. La Cromogranina A se secreta por las células enterocromafines a la circulación sanguínea. Sus niveles se correlacionan con la densidad de células enterocromafines en la mucosa del cuerpo y del fundus gástrico y con los niveles de gastrina. La Cromogranina A tiene una especificidad del 85-90% y una sensibilidad el 70-80% para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. Un estudio reciente ha demostrado una sensibilidad del 100% y una especificidad del 59% de la Cromogranina A para detectar displasia e hiperplasia de células enterocromafines. Así que se recomienda, además de la realización de una gastroscopia con biopsia, la determinación de Cromogranina A en pacientes con PACAs positivos, particularmente a aquellos que tienen hipergastriemia, que

son los que están en riesgo de desarrollar un tumor carcinoide. Una limitación de nuestro estudio fue no disponer de Cromogranina A, por lo que la presencia de 2 tumores carcinoides puede ser una infravaloración de la hiperplasia real de células enterocromafines.

En el trabajo de Krystallenia I. (187), se estudia la prevalencia de GCA, de hiperplasia de células enterocromafines y de tumores neuroendocrinos tipo 1 en 120 pacientes con EAT; se demostró la presencia de GCA en el 33,3 %, de los cuales el 17,5% tenían hiperplasia de células enterocromafines, pero únicamente un paciente desarrolló un tumor neuroendocrino. En los 40 pacientes con EAT y GCA los valores de gastrina fueron más altos en pacientes con hiperplasia de células enterocromafines (486,2 vs 194,9 pg/ml; $p=0,007$).

8.5 Estrategia diagnóstica:

En nuestro estudio planteamos una estrategia diagnóstica en la que tras la determinación de PACAs para obtener una alta sensibilidad recomendamos la utilización de gastrina para conseguir una mejor especificidad. Posteriormente, se comentan unos trabajos en los que también se demuestra la utilidad de la gastrina, además de los PACAs para diagnosticar GCA.

En el artículo de Renato Tozzoli (178), en el que se incluyen 208 pacientes afectados de EAT (166 estaban diagnosticados de tiroiditis de Hashimoto y 42 diagnosticados de enfermedad de Graves-Basedow). Los anticuerpos antifactor intrínseco y gastrina sérica fueron estudiados tanto basalmente, como cinco años después. El 24% (51/208) de los pacientes con EAT presentaron PACAs positivos y el 4,8% (10/208) anticuerpos antifactor intrínseco positivos. La presencia de ambos anticuerpos la encontramos en 25 pacientes (todos sin síntomas gástricos ni manifestaciones hematológicas); tras cinco años, 6 (24%) de estos 25 pacientes mostraron datos histológicos que confirmaban la presencia de GCA. Los títulos de PACAs tendían a

aumentar hasta alcanzar un pico máximo y posteriormente disminuían por la destrucción de mucosa gástrica y la desaparición del autoantígeno. La presencia de PACAs predice el desarrollo GCA en pacientes con EAT y es útil para un diagnóstico y tratamiento precoz. En este estudio la gastrina se mostró muy útil para el diagnóstico precoz, con la ventaja de que no se negativiza a lo largo del tiempo, como ocurre con la autoinmunidad. Así que, este estudio apoya nuestra estrategia planteada para el diagnóstico de GCA. No obstante nuestro estudio no puede resolver el problema de la frecuencia óptima de despistaje de PACAs en pacientes inicialmente negativos para los mismos ni la frecuencia óptima de determinación de gastrina en pacientes con PACAs positivos con niveles iniciales normales. Otro estudio que nos explica la utilidad de la gastrina para el diagnóstico de GCA es el de Marco Cantanni (176), en el que se incluyeron 62 pacientes con EAT; se diagnosticó GCA en un tercio de los pacientes. Se realizó screening para GCA valorando los niveles séricos de gastrina y en aquellos pacientes en que se detectó una hipergastrinemia, se realizó gastroscopia y estudio anatomopatológico

para confirmar o descartar el diagnóstico; 22 pacientes de los 62 incluidos tenían hipergastrinemia (nivel sérico medio (1070 (DE288) pmol/L) y en todos se confirmó histológicamente la presencia de GCA. Aunque la presencia de GCA confirmó en todos los pacientes con hipergastrinemia, no se pudo evaluar la sensibilidad de la gastrina ya que no se realizó gastroscopia a todos los pacientes incluidos en el estudio. Los PACAs positivos se detectaron en el 68% (15 de 22) de los pacientes con GCA. No se vio diferencia respecto a la prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori* en pacientes con GCA o sin GCA (54% vs 46% sin ser un resultado estadísticamente significativo).

Una estrategia diagnóstica de enfermedad tiroidea en pacientes con GCA se plantea en un estudio transversal, de Edith Lahner (190), en el que se incluyeron 401 pacientes con GCA. Se estudió la presencia de enfermedad tiroidea en 319 pacientes de los cuales 225 fueron mujeres. El 53 % (169 pacientes) tenían asociada una patología tiroidea y se identificó etiología autoinmune en 128 pacientes. Por regresión logística se concluyó que los factores de riesgo para padecer

una EAT fueron el sexo femenino, la presencia de PACAs positivos y la presencia de atrofia de la mucosa gástrica.

9. LIMITACIONES

9. LIMITACIONES:

- No se han determinado los niveles de grelina, Cromogranina A ni pepsinógeno sérico por la falta de accesibilidad a los métodos de laboratorio precisos.
- La calcitonina y la endoscopia no se han realizado en pacientes seleccionados al azar.
- No conocemos con exactitud la localización de la mucosa gástrica biopsiada y desconocemos si se han realizado las 4-5 biopsias recomendadas por las guías.
- No hay problemas éticos ya que la exploración endoscópica está justificada clínicamente.

10. CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES:

•Prevalencia y factores predictivos de autoinmunidad gástrica en pacientes con EAT

1) La prevalencia de PACAs en nuestra muestra de pacientes con EAT fue del 22,9%, más frecuente en mujeres que en hombres pero sin significación estadística. Tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes en dependencia de la presencia de PACAs. Debido a que no se realizó endoscopia sistemática no se puede aportar la prevalencia real de GCA.

2) Los factores asociados significativamente con presencia de PACAs positivos fueron el déficit de vitamina B12, la presencia de otras enfermedades autoinmunes y la duración más prolongada de la EAT.

3) Si consideramos los títulos de PACAs encontramos que los títulos elevados de estos anticuerpos se asociaban con menores niveles de vitamina B12, niveles más elevados de gastrina, mayor

duración de la EAT, menor prevalencia de bocio y mayores prevalencias de otras enfermedades autoinmunes y títulos altos de AcTPO.

4) En análisis multivariante, las variables que se asociaron significativamente con la presencia de PACAS positivos fueron la duración de la EAT y la presencia de otras enfermedades autoinmunes.

• Factores predictivos de GCA en pacientes con EAT

5) Se seleccionaron 102 pacientes para realizar el estudio caso-control. Incluimos 46 pacientes como casos, diagnosticados de GCA mediante endoscopia, y 56 pacientes como controles, con endoscopia realizada por otros motivos clínicos que confirmó la ausencia de gastritis atrófica. Entre los 46 casos hubo 29 pacientes (28,4% del total) con gastritis sin metaplasia y 17 (16,7% del total) con metaplasia.

6) El mejor modelo, con R^2 de 81,3%, estuvo compuesto, por orden jerárquico de capacidad predictiva por las siguientes

variables: presencia de otra enfermedad autoinmune, gastrina, presencia de PACAs positivos y déficit de B12.

•Estrategia diagnóstica propuesta para evaluación endoscópica de GCA en pacientes con EAT

7) La determinación inicial de PACAs como prueba de despistaje. Con ello se consigue una sensibilidad de 91,1% y una especificidad del 73,2%.

8) La determinación de gastrina en aquellos pacientes con PACAs positivos. Con esta medición se consigue mejorar la especificidad al 90,2% manteniendo una sensibilidad del 86,7%. El mejor punto de corte de gastrina fue estimado mediante curva ROC en >318 pg/ml.

9) La utilización de la información sobre déficit de B12 y presencia de otras enfermedades autoinmunes como datos de apoyo. De esta forma la sensibilidad se eleva al 93,3% con una especificidad del 92,7%.

- **Influencia de la hipergastrinemia sobre las cifras de calcitonina:** No encontramos relación significativa entre cifras de gastrina y calcitonina

- **Recomendación para la práctica clínica habitual**

Recomendamos despistaje sistemático de GCA mediante PACAs en todos los pacientes con EAT. Si los PACAs son positivos recomendamos medición de gastrina y realización de endoscopia ante valores > 318 pg/ml, especialmente si además hay datos de presencia de otras enfermedades autoinmunes o de déficit de vitamina B12

11. ANEXO 1

11. ANEXO 1

iterion	Sensiti vity	95% CI	Specifi city	95% CI	+LR	-LR	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>=14	100,00	92,3 - 100,0	0,00	0,0 - 6,4	1,00		45,1	35,2 - 55,3		
>14	100,00	92,3 - 100,0	1,79	0,05 - 9,6	1,02	0,00	45,5	35,6 - 55,8	100,0	2,5 - 100,0
>19,3	100,00	92,3 - 100,0	3,57	0,4 - 12,3	1,04	0,00	46,0	36,0 - 56,3	100,0	15,8 - 100,0
>21,8	100,00	92,3 - 100,0	7,14	2,0 - 17,3	1,08	0,00	46,9	36,8 - 57,3	100,0	39,8 - 100,0
>23,6	97,83	88,5 - 99,9	7,14	2,0 - 17,3	1,05	0,30	46,4	36,2 - 56,8	80,0	22,8 - 99,8
>25	97,83	88,5 - 99,9	8,93	3,0 - 19,6	1,07	0,24	46,9	36,6 - 57,3	83,3	31,1 - 99,8
>25,7	97,83	88,5 - 99,9	10,71	4,0 - 21,9	1,10	0,20	47,4	37,0 - 57,9	85,7	38,1 - 99,8
>26	97,83	88,5 - 99,9	12,50	5,2 - 24,1	1,12	0,17	47,9	37,5 - 58,4	87,5	47,3 - 99,7
>26,2	97,83	88,5 - 99,9	14,29	6,4 - 26,2	1,14	0,15	48,4	37,9 - 59,0	88,9	48,9 - 99,8
>26,5	97,83	88,5 - 99,9	16,07	7,6 - 28,3	1,17	0,14	48,9	38,3 - 59,6	90,0	53,0 - 99,8
>27,3	97,83	88,5 - 99,9	17,86	8,9 - 30,4	1,19	0,12	49,5	38,8 - 60,1	90,9	56,6 - 99,8
>28,2	95,65	85,2 - 99,5	19,64	10,2 - 32,4	1,19	0,22	49,4	38,7 - 60,2	84,6	53,0 - 98,3
>29	95,65	85,2 - 99,5	21,43	11,6 - 34,4	1,22	0,20	50,0	39,1 - 60,9	85,7	55,8 - 98,4
>31,6	95,65	85,2 - 99,5	23,21	13,0 - 36,4	1,25	0,19	50,6	39,6 - 61,5	86,7	58,3 - 98,5
>31,9	95,65	85,2 - 99,5	25,00	14,4 - 38,4	1,28	0,17	51,2	40,1 - 62,1	87,5	61,7 - 98,4
>32,1	95,65	85,2 - 99,5	26,79	15,8 - 40,3	1,31	0,16	51,8	40,7 - 62,7	88,2	62,6 - 98,7
>36	95,65	85,2 - 99,5	28,57	17,3 - 42,2	1,34	0,15	52,4	41,2 - 63,4	88,9	64,4 - 98,7
>36,5	95,65	85,2 - 99,5	30,36	18,8 - 44,1	1,37	0,14	53,0	41,7 - 64,1	89,5	66,0 - 98,8
>37,5	95,65	85,2 - 99,5	32,14	20,3 - 46,0	1,41	0,14	53,7	42,3 - 64,7	90,0	67,5 - 98,9
>38,9	95,65	85,2 - 99,5	33,93	21,8 - 47,8	1,45	0,13	54,3	42,9 - 65,4	90,5	68,9 - 98,9
>39	93,48	82,1 - 98,6	35,71	23,4 - 49,6	1,45	0,18	54,4	42,8 - 65,7	87,0	65,8 - 97,4
>41	93,48	82,1 - 98,6	37,50	24,9 - 51,5	1,50	0,17	55,1	43,4 - 66,4	87,5	67,1 - 97,5
>42	93,48	82,1 - 98,6	39,29	26,5 - 53,2	1,54	0,17	55,8	44,1 - 67,2	88,0	68,3 - 97,6
>44	91,30	79,2 - 97,6	39,29	26,5 - 53,2	1,50	0,22	55,3	43,4 - 66,7	84,6	65,1 - 95,6
>45,2	91,30	79,2 - 97,6	41,07	28,1 - 55,0	1,55	0,21	56,0	44,1 - 67,5	85,2	65,8 - 95,9
>47,4	91,30	79,2 - 97,6	42,86	29,7 - 56,8	1,60	0,20	56,8	44,7 - 68,2	85,7	67,3 - 96,0
>50,1	91,30	79,2 - 97,6	44,64	31,3 - 58,5	1,65	0,19	57,5	45,3 - 69,1	86,2	68,3 - 96,1
>54	91,30	79,2 - 97,6	46,43	33,0 - 60,3	1,70	0,19	58,3	46,1 - 69,8	86,7	69,3 - 96,2
>55	91,30	79,2 - 97,6	48,21	34,7 - 62,0	1,76	0,18	59,2	46,8 - 70,7	87,1	70,2 - 96,4
>58	91,30	79,2 - 97,6	50,00	36,3 - 63,7	1,83	0,17	60,0	47,6 - 71,5	87,5	71,0 - 96,5
>59,6	91,30	79,2 - 97,6	51,79	38,0 - 65,3	1,89	0,17	60,9	48,3 - 72,5	87,9	71,8 - 96,6
>60,9	91,30	79,2 - 97,6	53,57	39,7 - 67,0	1,97	0,16	61,8	49,2 - 73,3	88,2	72,5 - 96,7
>64,2	91,30	79,2 - 97,6	55,36	41,5 - 68,7	2,05	0,16	62,7	50,0 - 74,2	88,6	73,3 - 96,8
>67	91,30	79,2 - 97,6	57,14	43,2 - 70,3	2,13	0,15	63,6	50,9 - 75,1	88,9	73,9 - 96,9
>72	91,30	79,2 - 97,6	58,93	45,0 - 71,9	2,22	0,15	64,6	51,7 - 76,2	89,2	74,6 - 97,0

>72,8	91,30	79,2 - 97,6	60,71	46,8 - 73,5	2,32	0,14	65,6	52,7 - 77,1	89,5	75,2 - 97,1
>83	91,30	79,2 - 97,6	62,50	48,5 - 75,1	2,43	0,14	66,7	53,7 - 78,0	89,7	75,8 - 97,1
>91	91,30	79,2 - 97,6	64,29	50,4 - 76,6	2,56	0,14	67,7	54,5 - 79,1	90,0	76,3 - 97,2
>92	91,30	79,2 - 97,6	66,07	52,2 - 78,2	2,69	0,13	68,9	55,7 - 80,1	90,2	76,9 - 97,3
>95,7	91,30	79,2 - 97,6	67,86	54,0 - 79,7	2,84	0,13	70,0	56,8 - 81,2	90,5	77,4 - 97,3
>95,8	91,30	79,2 - 97,6	69,64	55,9 - 81,2	3,01	0,12	71,2	57,9 - 82,2	90,7	77,9 - 97,4
>104	91,30	79,2 - 97,6	71,43	57,8 - 82,7	3,20	0,12	72,4	59,1 - 83,3	90,9	78,3 - 97,5
>108	91,30	79,2 - 97,6	73,21	59,7 - 84,2	3,41	0,12	73,7	60,3 - 84,5	91,1	78,6 - 97,6
>110	91,30	79,2 - 97,6	75,00	61,6 - 85,6	3,65	0,12	75,0	61,6 - 85,6	91,3	79,2 - 97,6
>120	91,30	79,2 - 97,6	76,79	63,6 - 87,0	3,93	0,11	76,4	62,8 - 86,9	91,5	79,6 - 97,6
>139	91,30	79,2 - 97,6	78,57	65,6 - 88,4	4,26	0,11	77,8	64,4 - 88,0	91,7	80,0 - 97,7
>150	89,13	76,4 - 96,4	78,57	65,6 - 88,4	4,16	0,14	77,4	63,8 - 87,7	89,8	77,8 - 96,6
>153,4	89,13	76,4 - 96,4	80,36	67,6 - 89,8	4,54	0,14	78,8	65,1 - 89,0	90,0	78,2 - 96,7
>160	89,13	76,4 - 96,4	82,14	69,6 - 91,1	4,99	0,13	80,4	66,9 - 90,2	90,2	78,4 - 96,8
>166	89,13	76,4 - 96,4	83,93	71,7 - 92,4	5,55	0,13	82,0	68,6 - 91,4	90,4	79,0 - 96,8
>197	89,13	76,4 - 96,4	85,71	73,8 - 93,6	6,24	0,13	83,7	70,3 - 92,7	90,6	79,3 - 96,9
>228	86,96	73,7 - 95,1	85,71	73,8 - 93,6	6,09	0,15	83,3	69,8 - 92,5	88,9	77,4 - 95,8
>245,6	86,96	73,7 - 95,1	87,50	75,9 - 94,8	6,96	0,15	85,1	71,7 - 93,8	89,1	77,8 - 95,9
>261	86,96	73,7 - 95,1	89,29	78,1 - 96,0	8,12	0,15	87,0	73,6 - 95,1	89,3	78,1 - 96,0
>266	86,96	73,7 - 95,1	91,07	80,4 - 97,0	9,74	0,14	88,9	75,9 - 96,3	89,5	78,5 - 96,0
>275	86,96	73,7 - 95,1	92,86	82,7 - 98,0	12,17	0,14	90,9	78,1 - 97,5	89,7	78,8 - 96,1
>318 *	86,96	73,7 - 95,1	94,64	85,1 - 98,9	16,23	0,14	93,0	80,9 - 98,5	89,8	79,1 - 96,2
>356	84,78	71,1 - 93,7	94,64	85,1 - 98,9	15,83	0,16	92,9	80,5 - 98,5	88,3	77,3 - 95,2
>373	84,78	71,1 - 93,7	96,43	87,7 - 99,6	23,74	0,16	95,1	83,3 - 99,4	88,5	77,8 - 95,3
>465	82,61	68,6 - 92,2	96,43	87,7 - 99,6	23,13	0,18	95,0	82,9 - 99,4	87,1	76,1 - 94,3
>527	80,43	66,1 - 90,6	96,43	87,7 - 99,6	22,52	0,20	94,9	82,4 - 99,4	85,7	74,6 - 93,3
>532	78,26	63,6 - 89,1	96,43	87,7 - 99,6	21,91	0,23	94,7	82,0 - 99,4	84,4	73,0 - 92,3
>635	76,09	61,2 - 87,4	96,43	87,7 - 99,6	21,30	0,25	94,6	81,5 - 99,4	83,1	71,6 - 91,3
>636	73,91	58,9 - 85,7	96,43	87,7 - 99,6	20,70	0,27	94,4	81,1 - 99,3	81,8	70,4 - 90,2
>637,9	71,74	56,5 - 84,0	96,43	87,7 - 99,6	20,09	0,29	94,3	80,6 - 99,3	80,6	69,1 - 89,2
>662	69,57	54,2 - 82,3	96,43	87,7 - 99,6	19,48	0,32	94,1	80,0 - 99,3	79,4	67,9 - 88,3
>671	67,39	52,0 - 80,5	96,43	87,7 - 99,6	18,87	0,34	93,9	79,8 - 99,3	78,3	66,7 - 87,3
>707	65,22	49,8 - 78,6	96,43	87,7 - 99,6	18,26	0,36	93,7	78,9 - 99,3	77,1	65,6 - 86,3
>717	63,04	47,5 - 76,8	96,43	87,7 - 99,6	17,65	0,38	93,5	78,2 - 99,2	76,1	64,5 - 85,4
>722	60,87	45,4 - 74,9	96,43	87,7 - 99,6	17,04	0,41	93,3	77,9 - 99,2	75,0	63,4 - 84,5
>781	58,70	43,2 - 73,0	96,43	87,7 - 99,6	16,43	0,43	93,1	76,8 - 99,2	74,0	62,3 - 83,6
>789	56,52	41,1 - 71,1	96,43	87,7 - 99,6	15,83	0,45	92,9	76,1 - 99,2	73,0	61,4 - 82,6
>797	54,35	39,0 - 69,1	96,43	87,7 - 99,6	15,22	0,47	92,6	75,3 - 99,1	72,0	60,4 - 81,8

>807	52,17	36,9 - 67,1	96,43	87,7 - 99,6	14,61	0,50	92,3	74,4 - 99,1	71,1	59,5 - 80,9
>873	52,17	36,9 - 67,1	98,21	90,4 - 100,0	29,22	0,49	96,0	79,6 - 99,9	71,4	60,0 - 81,2
>889,1	50,00	34,9 - 65,1	98,21	90,4 - 100,0	28,00	0,51	95,8	78,9 - 99,9	70,5	59,1 - 80,3
>1000	23,91	12,6 - 38,8	100,00	93,6 - 100,0		0,76	100,0	71,5 - 100,0	61,5	50,8 - 71,6
>1001	15,22	6,3 - 28,9	100,00	93,6 - 100,0		0,85	100,0	59,0 - 100,0	58,9	48,4 - 68,9
>1016	13,04	4,9 - 26,3	100,00	93,6 - 100,0		0,87	100,0	54,1 - 100,0	58,3	47,8 - 68,3
>1050	0,00	0,0 - 7,7	100,00	93,6 - 100,0		1,00			54,9	44,7 - 64,8

12. ANEXO 2

12. ANEXO 2:

Criterion		Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>=0,0388		100,00	92,3 - 100,0	0,00	0,0 - 6,4	1,00	
>0,0388		100,00	92,3 - 100,0	1,79	0,05 - 9,6	1,02	0,00
>0,0397		100,00	92,3 - 100,0	3,57	0,4 - 12,3	1,04	0,00
>0,0402		100,00	92,3 - 100,0	7,14	2,0 - 17,3	1,08	0,00
>0,0408		100,00	92,3 - 100,0	8,93	3,0 - 19,6	1,10	0,00
>0,0409		100,00	92,3 - 100,0	10,71	4,0 - 21,9	1,12	0,00
>0,041		100,00	92,3 - 100,0	12,50	5,2 - 24,1	1,14	0,00
>0,041		100,00	92,3 - 100,0	14,29	6,4 - 26,2	1,17	0,00
>0,0412		100,00	92,3 - 100,0	16,07	7,6 - 28,3	1,19	0,00
>0,0414		97,83	88,5 - 99,9	17,86	8,9 - 30,4	1,19	0,12
>0,0416		97,83	88,5 - 99,9	19,64	10,2 - 32,4	1,22	0,11
>0,0421		97,83	88,5 - 99,9	21,43	11,6 - 34,4	1,25	0,10
>0,0421		97,83	88,5 - 99,9	23,21	13,0 - 36,4	1,27	0,094
>0,0422		97,83	88,5 - 99,9	25,00	14,4 - 38,4	1,30	0,087
>0,0429		97,83	88,5 - 99,9	26,79	15,8 - 40,3	1,34	0,081
>0,043		97,83	88,5 - 99,9	28,57	17,3 - 42,2	1,37	0,076
>0,0432		97,83	88,5 - 99,9	30,36	18,8 - 44,1	1,40	0,072
>0,0435		97,83	88,5 - 99,9	32,14	20,3 - 46,0	1,44	0,068
>0,0435		97,83	88,5 - 99,9	33,93	21,8 - 47,8	1,48	0,064
>0,0439		97,83	88,5 - 99,9	35,71	23,4 - 49,6	1,52	0,061
>0,0441		97,83	88,5 - 99,9	37,50	24,9 - 51,5	1,57	0,058
>0,0448		97,83	88,5 - 99,9	39,29	26,5 - 53,2	1,61	0,055
>0,0458		97,83	88,5 - 99,9	41,07	28,1 - 55,0	1,66	0,053
>0,0475		97,83	88,5 - 99,9	42,86	29,7 - 56,8	1,71	0,051
>0,0478		97,83	88,5 - 99,9	44,64	31,3 - 58,5	1,77	0,049
>0,0489		97,83	88,5 - 99,9	46,43	33,0 - 60,3	1,83	0,047
>0,0495		97,83	88,5 - 99,9	48,21	34,7 - 62,0	1,89	0,045
>0,0506		97,83	88,5 - 99,9	50,00	36,3 - 63,7	1,96	0,043

>0,0508	97,83	88,5 - 99,9	51,79	38,0 - 65,3	2,03	0,042
>0,0532	97,83	88,5 - 99,9	53,57	39,7 - 67,0	2,11	0,041
>0,0552	97,83	88,5 - 99,9	55,36	41,5 - 68,7	2,19	0,039
>0,0555	97,83	88,5 - 99,9	57,14	43,2 - 70,3	2,28	0,038
>0,0564	97,83	88,5 - 99,9	58,93	45,0 - 71,9	2,38	0,037
>0,0596	97,83	88,5 - 99,9	60,71	46,8 - 73,5	2,49	0,036
>0,0602	97,83	88,5 - 99,9	62,50	48,5 - 75,1	2,61	0,035
>0,063	97,83	88,5 - 99,9	64,29	50,4 - 76,6	2,74	0,034
>0,0686	97,83	88,5 - 99,9	66,07	52,2 - 78,2	2,88	0,033
>0,072	95,65	85,2 - 99,5	66,07	52,2 - 78,2	2,82	0,066
>0,0731	95,65	85,2 - 99,5	67,86	54,0 - 79,7	2,98	0,064
>0,0753	95,65	85,2 - 99,5	69,64	55,9 - 81,2	3,15	0,062
>0,0774	95,65	85,2 - 99,5	71,43	57,8 - 82,7	3,35	0,061
>0,0887	95,65	85,2 - 99,5	73,21	59,7 - 84,2	3,57	0,059
>0,1169	95,65	85,2 - 99,5	75,00	61,6 - 85,6	3,83	0,058
>0,1194	95,65	85,2 - 99,5	76,79	63,6 - 87,0	4,12	0,057
>0,1484	95,65	85,2 - 99,5	78,57	65,6 - 88,4	4,46	0,055
>0,185	95,65	85,2 - 99,5	80,36	67,6 - 89,8	4,87	0,054
>0,2693	93,48	82,1 - 98,6	80,36	67,6 - 89,8	4,76	0,081
>0,2721	93,48	82,1 - 98,6	82,14	69,6 - 91,1	5,23	0,079
>0,2841	91,30	79,2 - 97,6	82,14	69,6 - 91,1	5,11	0,11
>0,2891	89,13	76,4 - 96,4	82,14	69,6 - 91,1	4,99	0,13
>0,2924	89,13	76,4 - 96,4	83,93	71,7 - 92,4	5,55	0,13
>0,2991	89,13	76,4 - 96,4	85,71	73,8 - 93,6	6,24	0,13
>0,3001	89,13	76,4 - 96,4	87,50	75,9 - 94,8	7,13	0,12
>0,3061	89,13	76,4 - 96,4	89,29	78,1 - 96,0	8,32	0,12
>0,3427	89,13	76,4 - 96,4	91,07	80,4 - 97,0	9,98	0,12
>0,3518 *	89,13	76,4 - 96,4	92,86	82,7 - 98,0	12,48	0,12
>0,4447	86,96	73,7 - 95,1	92,86	82,7 - 98,0	12,17	0,14
>0,4964	84,78	71,1 - 93,7	92,86	82,7 - 98,0	11,87	0,16
>0,5175	84,78	71,1 - 93,7	94,64	85,1 - 98,9	15,83	0,16
>0,5527	84,78	71,1 - 93,7	96,43	87,7 - 99,6	23,74	0,16

>0,646	82,61	68,6 - 92,2	96,43	87,7 - 99,6	23,13	0,18
>0,7551	80,43	66,1 - 90,6	96,43	87,7 - 99,6	22,52	0,20
>0,806	78,26	63,6 - 89,1	96,43	87,7 - 99,6	21,91	0,23
>0,8097	76,09	61,2 - 87,4	96,43	87,7 - 99,6	21,30	0,25
>0,8226	73,91	58,9 - 85,7	96,43	87,7 - 99,6	20,70	0,27
>0,8753	71,74	56,5 - 84,0	96,43	87,7 - 99,6	20,09	0,29
>0,8763	69,57	54,2 - 82,3	96,43	87,7 - 99,6	19,48	0,32
>0,8883	67,39	52,0 - 80,5	96,43	87,7 - 99,6	18,87	0,34
>0,8926	65,22	49,8 - 78,6	96,43	87,7 - 99,6	18,26	0,36
>0,9081	63,04	47,5 - 76,8	96,43	87,7 - 99,6	17,65	0,38
>0,912	60,87	45,4 - 74,9	96,43	87,7 - 99,6	17,04	0,41
>0,9139	58,70	43,2 - 73,0	96,43	87,7 - 99,6	16,43	0,43
>0,9338	56,52	41,1 - 71,1	96,43	87,7 - 99,6	15,83	0,45
>0,9361	54,35	39,0 - 69,1	96,43	87,7 - 99,6	15,22	0,47
>0,9384	52,17	36,9 - 67,1	96,43	87,7 - 99,6	14,61	0,50
>0,9411	50,00	34,9 - 65,1	96,43	87,7 - 99,6	14,00	0,52
>0,9564	50,00	34,9 - 65,1	98,21	90,4 - 100,0	28,00	0,51
>0,9596	47,83	32,9 - 63,1	98,21	90,4 - 100,0	26,78	0,53
>0,9759	23,91	12,6 - 38,8	100,00	93,6 - 100,0		0,76
>0,976	15,22	6,3 - 28,9	100,00	93,6 - 100,0		0,85
>0,9776	13,04	4,9 - 26,3	100,00	93,6 - 100,0		0,87
>0,9809	0,00	0,0 - 7,7	100,00	93,6 - 100,0		1,00

13. BIBLIOGRAFÍA

13. BIBLIOGRAFÍA:

1. Garber R, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Mechainik JJ, Pessah-Pollack R, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: consponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012 December; 22(12):1200-1235.
2. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *The Lancet*. 2012 March; 379(9821): 1155-1166.
3. Bahn RS, Burch B, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism an other causes of Thyrotoxicosis: manegement guidelines of the american Thyroid Association an American Association of Clinical Endocrinologist. *Thyroid*. 2011 june; 21(6): 593-646.
4. Wetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. *Clin. Endocrinol*. 2011 April; 74(4): 411-418.
5. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's Thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J. Clin. Endocrinol. Metal*. 2013 February; 98 (2): 474-482.
6. Costante G, Meringolo D, Durante D, Bianchi D, Nocera M,

- Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 February; 92(2): 450-455.
7. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhäusl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997 May; 82 (5): 1589-93.
 8. Giuseppe C, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in c-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2009 Jan; 5(1): 35-44.
 9. Colombo P, Locatelli F, Travaquini P. Useful and limits of the biochemical markers for the diagnosis of thyroid carcinoma. *Ann. Ital. Chir.* 2006 May-Jun; 77(3): 209-14.
 10. Scheuba C, Kaserer K, Kotzmann H, Bieglmayer C, Niederle B, Vierhapper H. Prevalence of C-cell hyperplasia in patients with normal basal and pentagastrin-stimulated calcitonin. *Thyroid.* 2000 May; 10(5): 413-6.
 11. Schuetz M, Beheshti M, Oezer S, Novotny C, Paul M, Hoffmann A, et al. Calcitonin measurements for early detection of medullary thyroid carcinoma or its premalignant conditions in Hashimoto's thyroiditis. *Anticancer Res.* 2006 Jan-Feb; 26(1B):

723-7.

12. Colombo C, Verga U, Mian C, Ferrero S, Perrino M, Vicentini L, et al. Comparison of calcium and pentagastrin test for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 March; 97(3): 905-913.
13. Vierhapper H, Nowotny P, Bieglmayer C, Gessl A. Prevalence of hypergastrinemia in patients with hyper and hypothyroidism: impact for calcitonin? *Horm. Res.* 2002; 57(3-4): 85-9.
14. Erdogan MF, GURSOY A, KULAKSIZOGLU M. Long-term effect of elevated gastrin levels on calcitonin secretion. *J. Endocrinol. Invest.* 2006 October; 29 (9): 771-775.
15. Stein SA, Wartofsky L. Primary Thyroid Lymphoma: a clinical review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 August; 98(8): 3131-38.
16. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Br. J. Haematol.* 2011; 153: 236-43.
17. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta. Biomed.* 2003 April; 74(1): 9-33.
18. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *End. Rev.* 2002 June; 23(3): 327-364.

19. Herranz-Antolín S, Quiroga-López I, Delgado- Del Rey M, Lamas-Oliveira C, Sastre-Marcos J, López-López J. Enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 en el estudio DIACAM 1. *Avances en diabetología*. 2013 Marzo-Abril; 29(2): 50-56.
20. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. England J. Med.* 2004 May.; 350(20): 2068-79.
21. Kahaly GJ. Poliglandular autoimmune syndromes. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 161: 11-20.
22. Van de Driessche A, Eenkhoom V, Van Gaal L, De Block C. Type I diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth. J. Med.* 2009 December; 67(11: 375-387).
23. Gouveia S, Ribeiro C, Alves M, Saraiva J, Moreno C, Guelho D, et al. Autoimmune polyglandular syndrome on a cohort of patients with primary adrenocortical insufficiency. *Endocri. Rev.* 2013; 34.
24. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 Diabetes: a clinically oriented review. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 February; 93(2: 363-371).
25. De Block CE, De Leeuw IH, Bogers JJ, Pelkmans PA, Ieven MM, Van Mark EA. Autoimmune gastropathy in type 1 Diabetes patients with parietal cell antibodies. *Diabetes Care*. 2003 January; 26(1): 82-88.

26. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, Cevenini G, Sestini F. Serum ghrelin as a marker of atrophic body gastritis in patients with parietal cell antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 November; 92(11): 4346-4351.
27. Stolte M, Baumann K, Bethke B, Ritter M, Lauer E, Eidt H. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Z. Gastroenterol.* 1992 October; 30 (10): 729-735.
28. Stemmermann GN, Hayashi T. Intestinal metaplasia of the gastric mucosa: a gross and microscopic study of its distribution in various disease states. *J. Natl. Cancer Inst.* 1968 September; 41(3): 627-634.
29. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J. Dig. Dis.* 2007 February; 8(1): 8-14.
30. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Kanda E, Sasajima M, et al. Serum pepsinogens as a predictor of the topography of intestinal metaplasia in patients with atrophic gastritis. *Dig. Dis. Sci.* 2004 May; 49(8): 795-801.
31. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis-pathogenesis, pathology and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 Sep; 10(9): 529-41.
32. Plydorides AD. Pathology and differential diagnosis of chronic, noninfectious gastritis. *Semin. Diagn. Pathol.* 2014 Mar.; 31(2): 114-23.

33. Bettington M, Brown I. Autoimmune gastritis: novel clues to histological diagnosis. *Pathology*. 2013 Feb.; 45(2): 145-9.
34. Haroon S, Faridi N, Lodhi FR, Mujtaba S. Frequency of precancerous lesions in endoscopic gastric biopsies in chronic gastritis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2013 Apr.; 23(4): 247-50.
35. Chen SH, Hung CS, Yang CP, Lo FS, Hsu HH. Coexistence of megaloblastic anemia and iron deficiency anemia in a young woman with chronic lymphocytic thyroiditis. *Int. J. Hematol*. 2006 October; 84(3): 238-241.
36. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blodd*. 2006 February; 107(4): 1673-9.
37. Miguel N, Costa E, Santalha M, Lima R, Vizcaino JR, Pereira F, et al. Refractory iron-deficiency anemia and autoimmune atrophic gastritis in pediatric age group: analysis of clinical cases. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2014 Mar.; 36(2): 134-9.
38. de Matthaes N, Rapaccini GL, Riccardi L, Pugliese D. Unexplained refractory iron-deficiency anaemia in a 41 year old woman. *BMJ Case Rep*. 2010 Aug; 10.
39. Sally P. Stabler MD. Vitamin B12 deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2013 January 10; 368: 149-60.
40. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E,

- Reshef T, et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am. J. Med. Sci.* 2006 September; 332(3): 119-122.
41. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J. Gastroenterol.* 2009 November; 15(41): 5121-5128.
 42. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 1998 Jun; 318(26): 1720-8.
 43. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine.* 1991 Jul; 70(4): 229-45.
 44. Castelli M, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel group study. *Clin. Ther.* 2011 March; 33(3): 358-371.
 45. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998 Aug; 92(4): 1191-8.
 46. Bolman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S,

- Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized open-label study. *Clin. Ther.* 2003 Dec.; 25(12): 3124-34.
47. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, Beresford SA, Allen RH, Stabler SP. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002 Nov.; 50(11): 1789-95.
 48. Annibale B, Lahner E, Fave GD. Diagnosis and management of pernicious anemia. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2011 Dec.; 13(6): 518-524.
 49. Franklin H. Vitamin B12 and pernicious anemia- The dawn of molecular medicine. *N. Engl. J. Med.* 2014 Feb. 20; 370(8): 773-6.
 50. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun. Rev.* 2014 Apr-May; 13(4-5): 565-8.
 51. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med.* 2015 April; 21(2): 155-64.
 52. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zukusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005 May; 128(6): 1717-1751.
 53. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study.

- Gastroenterology. 1993 Apr.; 104(4): 994-1006.
54. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, Donohue JH, Kvols LK, Carney JA, et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J. Surg.* 1994 Jul-Aug.; 18(4): 473-479.
 55. Borch K. , Stridsberg M, Burman P, Rehfeld JI. Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type A gastritis. *Scand J. Gastroenterol.* 1997 March; 32(3): 198-202.
 56. De Block CE, Colpin G, Thielemans K, Coopmans W, Bogers JJ, Pelckmans PA, et al. Neuroendocrine tumor markers and enterochromaffin-like-cell hyper/dysplasia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jun.; 27(3): 1378-1393.
 57. Solcia E, Fiocca R, Rindi G, Villani L, Cornaggia M, Capella C. The pathology of the gastrointestinal endocrine system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1993 December; 22(4): 795-821.
 58. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology.* 1985 March; 88(3): 638-648.
 59. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davali C, Pilato FP, Baruzzi G, et al. Gastric carcinoids and their precursors lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer.* 1991 Feb.;

- 67(3): 663-72.
60. Müller J, Kirchner T, Müller-Hermelink HK. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in atrophic gastritis type A. *Am. J. Surg. Pathol.* 1987 Dec.; 11(12): 909-17.
 61. Sulco D, Bilgrami S. Pernicious anemia and gastric carcinoid tumor: case report an review. *Am. J. Gastroenterol.* 1997 Aug.; 92(8): 1378-80.
 62. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, et al. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum. Pathol.* 2013 Sep.; 44(9): 1827-37.
 63. Cadiot G, Cattan D, Mignon M. Diagnosis and treatment of ECL cell tumors. *Yale J. Biol. Med.* 1998 May-August; 71(3-4): 311-323.
 64. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controvesial lesion. *Am. J. Gastroenterol.* 1995 March; 90(3): 338-352.
 65. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology.* 1992

April; 102(4 Pt 1): 1409-18.

66. Ferraro G, Annibale B, Marignani M, Azzoni C, D'Adda T, D'Ambra G, et al. Effectiveness of octreotide in controlling fasting hypergastrinemia and related enterochromaffin-like cell growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996 Feb.; 81(2): 677-683.
67. Harvey RF. Spontaneous resolution of multifocal gastric enterochromaffin-like cell carcinoid tumours. *Lancet.* 1998 Apr. 9; 1(8589): 821.
68. Dobru D, Boeriu A, Mocan S, Pascarenco O, Boeriu C, Molnar C. Gastric carcinoids and therapeutic options. Case report and review of the literature. *J. Gastrointestin. Liver Dis.* March 2013; 22(1): 93-96.
69. Stewart DA, McGowan AR, Robert MA. Multiple gastric carcinoid tumours associated with atrophic gastritis. *Scott Med. J.* 1990 Feb; 35(1): 19-20.
70. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Endocrine cell proliferation and carcinoid development: a review of new aspects of hypergastrinaemic atrophic gastritis. *Digestion.* 1986; 35 Suppl 1: 106-15.
71. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, Wikinson SP, Davies PS. Multifocal gastric carcinoid tumours, achlorhydria and hypergastrinaemia. *The Lancet.* 1985 April ; 325(27): 951-954.
72. Chetty R, Gill P, Muggon P, Shrimankar J, Hughes C. Gastric

neuroendocrine cell hyperplasia and type 1 tumours occurring with gastric hyperplastic polyps. *Virchows Arch.* 2012 Nov.; 461(5): 483-7.

73. Arnold R. Diagnosis and differential diagnosis of hypergastrinemia. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2007 Nov.; 119(19-20): 564-9.
74. Stolte M, Meining A, Koop H, Seifert E. Eradication of *Helicobacter pylori* heals atrophic corpus gastritis caused by long-term treatment with omeprazole. *Virchows Arch.* 1999 Jan; 434(1): 91-4.
75. Sanduleanu S, Jonkers D, de Bruïne A, Hameeteman W, Stockbrügger RW. Changes in gastric mucosa and luminal environment during acid-suppressive therapy: a review in depth. *Dig. Liver Dis.* 2001 Nov; 33(8): 707-19.
76. Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1999 Dec.; 56 (23 Suppl 4): S11-7.
77. Kokkola A, Sjöblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen P, Järvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anemia: a prospective follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998 Jan.; 33(1): 88-92.
78. Armbrecht U, Stockbrügger RW, Rode J, Menon GC, Cotton PB. Development of gastric dysplasia in pernicious anemia: a clinical

- an endoscopic follow-up study of 80 patients. *Gut*. 1990 Oct.; 31(10): 1105-9.
79. Sjöblom S, Sipponen P, Järvinen H. Gastroscopic follow-up of pernicious anaemia patients. *Gut*. 1993 Jan.; 34(1): 28-32.
 80. Carpenter CL, Patalas ED. Case records of the Massachusetts General Hospital: a 38-year-old woman with gastric adenocarcinoma. *N. Engl. Med.* 2000 Dec.; 343(26): 1951-1958.
 81. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyrean O, Blot WJ, Ekblom A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: a population based cohort study. *Cancer*. 1993 Feb.; 71(3): 745-750.
 82. Brinton LA, Gridley G, Hubec Z, Hoover R, Fraumeni JF. Cancer risk following pernicious anaemia. *Br. J. Cancer*. 1989 May; 59(5): 810-13.
 83. Eriksson S, Clase L, Moquist-Olsson I. Pernicious anemia as a risk factor in gastric cancer: the extent of the problem. *Act. Med. Scand.* 1981; 210(6): 481-484.
 84. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ, Higgins JA, Zinsmeister AR. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a population based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin. Proc.* 1985 Jul.; 60(7): 444-8.
 85. Kuipers EJ. Review article: relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment. Pharmacol.*

- Ther. 1998 Feb.; 12 (Suppl. 1): 25-36.
86. Ruddell WS, Bone ES, Hill MJ, Walters CL. Pathogenesis of gastric cancer in pernicious anaemia. *Lancet*. 1978 Mar.; 1(8063): 521-3.
 87. Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut*. 2004 Sep.; 53(9): 1217-9.
 88. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2013 Jun; 42(2): 261-84.
 89. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, Nitti D, Kuipers EJ. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patients management. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013 Apr.; 27(2): 205-23.
 90. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1995 Jul.; 333(1): 32-41.
 91. Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn. J. Cancer Res.* 1992 Nov.; 83(11): 1137-42.
 92. Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S, Taniguchi H, Hiyama T, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int. J. Cancer.* 1993 Jan. 2; 53(1): 70-4.
 93. Stockbrügger RW, Menon GG, Beilby JO, Mason RR, Cotton

- PB. Gastroscopic screening in 80 patients with pernicious anaemia. *Gut*. 1983 Dec.; 24(12): 1141-7.
94. Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of esophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma-a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2011 Apr.; 22(4): 754-60.
 95. Almadova C, de Oliveira WK, Machado LF, Grejo JR, da Cunha TR, Colaiacovo W, et al. Atrophic gastritis: risk factor for esophageal squamous cell carcinoma in a Latin-American population. *World J. Gastroenterol.* 2013 Apr. 7; 19(13): 2060-4.
 96. Libbey NP, Nowakowski KJ, Tucci JR. C-cell hyperplasia of the thyroid in a patient with goitrous hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis. *Am. J. Pathol.* 1989 Jan; 13(1): 71-7.
 97. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, Saint-André JP, Franc B, Rohmer V, et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994 Jan; 78(1): 114-20.
 98. Biddinger PW, Brennan MF, Rosen PP. Symptomatic c-cell hyperplasia associated with chronic lymphocytic thyroiditis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991 Jun; 15(6): 599-604.
 99. Guyétant S, Bléchet C, Saint-André JP. C-cell hyperplasia. *Ann.*

- Endocrinol. 2006 Jun; 67(3): 190-7.
100. Barbot N, Guyétant S, Beldent V, AkkrassA. , Cerf I, Perdrisot R, et al. Chronic autoimmune thyroiditis and c-cell hyperplasia. Study of calcitonin secretion in 24 patients. *Ann. Endocrinol.* 1991; 52(2): 109-12.
 101. Levy-Bohbot N, Patey M, Larbre H, Hecart AC, Caron J, Delemer B. How to interpret hypercalcitoninemia? *Rev. Med. Entern.* 2006 Aug.; 27(8): 610-5.
 102. Niccoli P, Conte-Devolx B, Lejeune PJ, Carayon P, Henry JF, Roux F, et al. Hypercalcitoninemia in conditions other than medullary cancers of the thyroid. *Ann. Endocrinol.* 1996; 57(1): 15-21.
 103. Saint-André JP, Guyétant S. Non-neoplastic hypercalcitoninemia. Pathology anatomy. *Ann. Endocrinol.* 1996; 57(1): 23-6.
 104. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am. J. Dig. Dis.* 1973 May.; 18(5): 426-40.
 105. Strickland RG, Bhathal PS, Korman MG, Hansky J. Serum gastrin and the antral mucosa in atrophic gastritis. *Br. Med. J.* 1971 No.v 20; 4(5785): 451-3.
 106. Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities. *Front Gastrointest. Res.* 1980; 6: 148- 66.

107. Correa P. Chronic gastritis (non-specific). *Gastrointestinal and oesophageal pathology*, whitehead R, Churchill Livingstone. 1989;(p 402).
108. Doglioni C, Laurino L, Dei Tos AP, De Boni M, Frauzin G, Braidotti P, et al. Pancreatic (acinar) metaplasia of the gastric mucosa. Histology, ultrastructure, immunocytochemistry, and clinicopathologic correlations of 101 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993 Nov.; 17(11): 1134-43.
109. Fenoglio-Preiser CM. Metaplasias in gastritis. *Gastrointestinal Pathology*, 3rd ed, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia. 2008;(p 190).
110. Leung WK, Sung JJ. Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002 Jul.; 16(7): 1209-16.
111. Filipe M, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kim V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int. J. Cancer.* 1994 May 1; 57(3): 324-9.
112. Cassarro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2000 Jun.; 95(6): 1431-8.
113. Jones CM, Calagham JM, Gleeson PA, Masuda T, Toh BH. The parietal cell autoantigens recognized in neonatal thymectomy-

induced murine gastritis are the alpha and beta subunits of the gastric proton pump. *Gastroenterology*. 1991 Aug.; 101(2): 287-94.

114. Ikeda T, Senoue I, Hara M, Tsutsumi Y, Harasawa S, Miwa T. Gastric pseudopolyposis: a new clinical manifestation of type A gastritis. *Am. J. Gastroenterol*. 1985 Feb.; 80(2): 82-90.
115. Antonioli DA. Gastric carcinoma and its precursors. *Gastrointestinal Pathology*, Goldman H, Appelman HD, Kaufman N (Eds). 1990;(p 144).
116. Schrager J, Spink R, Mitra S. The antrum in patients with duodenal and gastric ulcers. *Gut*. 1967 Oct.; 8(5): 497-508.
117. Stemmermann GN, Samloff IM, Nomura AM, Heilbrun LK. Serum pepsinogens I and II and stomach cancer. *Clin. Chim. Acta*. 1987 Mar. 16; 163(2): 191-8.
118. Sitas F, Smallwood R, Jewell D, Millard PR, Newell DG, Meuwissen SG, et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies and pepsinogens A and C as serological markers of chronic atrophic gastritis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1993 Mar-Apr.; 2(2): 119-23.
119. Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, Openkun AR, Campos A, Guerrero L, et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006 Mar.; 4(3): 306-14.

120. Kohli Y, Kato T, Suzuki K, Tada T, Fujiki N. Incidence of atrophic gastritis with age in Japan and Canada. *Jpn. J. Med.* 1987 May; 26(2): 158-61.
121. Forman D. Are nitrates a significant risk factor in human cancer? *Cancer Surv.* 1989; 8(2): 443-58.
122. Friedman D, Parsonnet J. Salt intake and stomach cancer: some contrary evidence. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1992 Nov.-Dec.; 1(7): 607-8.
123. Knight T, Pirastu R, Palli D, Cocco P, Leach S, Packer P, et al. Nitrate and N-nitrosoproline excretion in two Italian regions with contrasting rates of gastric cancer: the role of nitrate and other factors in endogenous nitrosation. *Int. J. Cancer.* 1992 Mar.12; 50(5): 736-9.
124. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992 Dec.; 52(24): 6735-40.
125. Stemmermann GN, Mower H. Gastric, nitrosamines, and gastric cancer. *J. Clin. Gastroenterol.* 1981; 3(Suppl. 2): 23-7.
126. Preston-Martin S, Correa P. Epidemiological evidence for the role of nitroso compounds in human cancer. *Cancer Surv.* 1989; 8(2): 459-73.
127. Matsukura N, Kawachi T, Sasajima K, Sano T, Sugimura T,

- Hirota T. Induction of intestinal metaplasia in the stomachs of rats by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J. Natl Cancer Inst.* 1978 Jul.; 61(1): 141-4.
128. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology.* 1998 Jun.; 114(6): 1169-79.
129. The EUROGAST study group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet.* 1993 May. 29; 341(8857): 1359-62.
130. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut.* 1992 Jan.; 33(1): 16-20.
131. Stolte M. A critical look at the Sydney classification of gastritis. *Endoscopy.* 1991 Sep.; 23(5): 289-90.
132. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Tytgat GN. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer. *Gut.* 1994 Oct.; 35(10): 1372-4.
133. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut.* 1992 Apr.; 33(4): 429-31.
134. Mégraud F, Brassens-Rabbé MP, Denis F, Belbourni A, Hoa DQ. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J. Clin. Microbiol.* 1989 Aug.; 27(8): 1870-3.
135. el-Guneid A, el-Sherif AM, Murray-Lyron IM, Zureikat N,

- Shousha S. Effect of chewing Qat on mucosal histology and prevalence of *Helicobacter pylori* in the oesophagus, stomach and duodenum of Yemeni patients. *Histopathology*. 1991 Nov.; 19(5): 437-43.
136. Peek RM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat. Rev. Cancer*. 2002 Jan.; 2(1): 28-37.
137. Stemmermann GN, Nomura AM, Chyou PH, Hankin J. Impact of diet and smoking on risk of developing intestinal metaplasia of the stomach. *Dig. Dis. Sci*. 1990 Apr.; 35(4): 433-8.
138. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guidelines from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP). *Endoscopy*. 2012 Jan; 44 (1): 74-94.
139. Guidelines ASGEN. Endoscopic mucosal tissue sampling. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013. 2013; 78 (2).
140. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut*. 2002 Mar.; 50(3): 378-81.
141. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, et al. AGEN guidelines: the role of endoscopy in

- the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest. Endosc.* 2006 Apr.; 63(4): 570-80.
142. Zullo A, Hassan C, Repici A, Annibale B. Intestinal metaplasia surveillance: searching for the road map. *World J. Gastroenterol.* 2013 Mar 14; 19(10): 1523-6.
 143. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Funka K, Kikuste I, et al. The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014 May; 26(5): 510-3.
 144. 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.
 145. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig. Liver Dis.* 2008; 40: 650-658.
 146. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest. Endosc.* 2010 Jun; 71(7): 1150-8.
 147. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Stumiolo GC, Plebani M, et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World Journal of*

- Gastroenterology. 2011 Nov. 7; 17(41): 4596-601.
148. Rugge M, Meggio A, Penelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*. 2007 May.; 56(5): 631-36.
 149. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, de Vries AC, den Hartog B, Ter Borg F, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy*. 2013; 45(4): 249-56.
 150. Isajev S, Liepmiece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Putnins V, Funka K, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM system. *Virchows Arch*. 2014 Apr.; 464(4): 403-7.
 151. Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high risk groups. *Clin. Endosc*. 2014 Nov.; 47(6): 497-503.
 152. Zhang W, Wu J, Atkinson SN. Effect of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor, on plasma gastrin levels in healthy subjects. *J. Clin, Pharmacol*. 2009 Apr.; 49 (4): 444-54.
 153. Kim BW, Lee BI, Kim HK, Cho YS, Chae HS, Lee HK, et al. Influence of long-term gastric acid suppression therapy on the expression of serum gastrin, chromogranin A, and ghrelin. *Korean J. Gastroenterol*. 2009 Feb; 53 (2): 84-89.
 154. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, Qvickstad G, Syversen W,

- Waldum HL. Serum gastrin and Chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pumps inhibition. *Scand J. Gastroenterol.* 2008 Jan.; 43 (1): 20-4.
155. Banerjee S, Ardill JE, Beattie AD, McColl KE. Effect of omeprazole and feeding on plasma gastrin in patients with achlorhydria. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1995 Oct.; 9(5): 507-12.
156. Shafaghi A, Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Sharafkhah M, Mesbah A, Askari K, et al. Serum gastrin and the pepsinogen I/II ratio as markers for diagnosis of premalignant gastric lesions. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14(6): 3931-6.
157. Cao XY, Jia ZF, Jin MS, Cao DH, Kong F, Jiang J. Serum pepsinogen II is a better diagnostic marker in gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2012 Dec 28; 18(48): 7357-61.
158. Zhang XM, Li JX, Zhang GY, Li XH, Gu H. The value of serum pepsinogen levels for the diagnosis of gastric diseases in Chinese Han people in midsouth China. *BMC Gastroenterol.* 2014 Jan 3; 14: 3.
159. Sipponen P, Härkönen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin. Lab.* 2002; 48(9-10): 505-15.
160. Kocna P, Vanickova Z, Zima T. Laboratory screening markers in gastroenterology - state of the art. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Jun; 157(2): 91-97.

161. Lee JY, Kim., Lee HS, Oh JC, Kwon YH, Choi YJ, et al. Correlations among endoscopi, histologic and serologic diagnoses for the assessment of atrophic gastritis. *J. Cancer Prev.* 2014 March; 19(1): 47-55.
162. Watabase H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut.* 2005 Jun.; 54(6): 764-8.
163. Yamaji Y, Watabase H, Yoshida H, Kawabe., Wada R, Mitsushima T, et al. High-risk population for gastric cancer developmen based on serum pepsinogen status and liestyle factors. *Helicobacter.* 2009 Apr.; 14(2): 81-6.
164. Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10 year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Apr.; 17(4): 838-45.
165. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanikazi Y, Ninomiya T, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer the: the Hisayama study. *Am. J. Epidemiol.* 2006 Apr. 1; 163(7): 629-637.
166. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L.

- Feasibility and cost-effectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct.; 22(10): 1594-604.
167. Miki K, Fujishiro M, Kodashma S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig. Endosc.* 2009 Apr.; 21(2): 78-81.
168. di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive test in gastric disease. *Dig. Liver Dis.* 2008 July; 40(7): 523-30.
169. Campana D, Nori F, Pagotto W, De lasio R, Morselli-Labate AM, Pasquali R, et al. Plasma acylated ghrelin levels are higher in patients with chronic atrophic gastritis. *Clin. Endocrinol.* 2007 Nov.; 67(5): 761-6.
170. Suzuki H, Masaoka T, Hosada H, Nomura S, Ohara T, Kangawa K, et al. Plasma ghrelin concentration correlates with the levels of pepsinogen I/II ratio-a possible novel-invasive marker for gastric atrophy. *Hepatogastroenterology.* 2004 Sep-Oct; 51(59): 1249-54.
171. Rau TT, Sonst A, Rogler A, Burnat G, Neumann H, Oeckl K, et al. Gastrin mediated down regulation of ghrelin and its pathophysiological role in atrophic gastritis. *J. Physiol.*

- Pharmacol. 2013 Dec.; 64(6): 719-25.
172. Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, Clarke WL. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine disease. *J. Pediatric*. 1982 Jan.; 100(1): 8-14.
173. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard RM. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr. Ann.* 1980 Apr.; 9(4): 154-62.
174. Segni M, Borrelli O, Pucarelli I, Delle Fave G, Pasquino AM, Annibale B. Early manifestations of gastric autoimmunity in patients with juvenile autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004 Oct.; 89(10): 4944-8.
175. Checchi S, Montanaro A, Ciuli C, Brusco L, Pasqui L, Fioravanti C, et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2010 Dec.; 20(12): 1385-89.
176. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease. *Arch. Intern Med.* 1999 Aug. 9-23; 159(15): 1726-30.
177. De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, Rooman RP, Du Caju MV, Van Campenhout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2001 Nov.; 126(2): 236-41.

178. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, Tampoia M, Zucano A, Antico A, et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity reviews*. 2010 Dec.; 10(2): 80-3.
179. Maclaren NK, Riley WJ. Thyroid, gastric, and adrenal autoimmunities associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1985 Sep-Oct; 8 Suppl. 1: 34-8.
180. Lam-Tse WK, Batstra MR, Koeleman BP, Roep BO, Bruining MG, Aanstoot HJ, et al. The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2003 Sep; 1(1): 22-37.
181. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am. J. Med.* 2010 Feb; 123(2): 183.e1-183.e9.
182. Sipponen P, Valle J, Varis K, Kekki M, Ihamäki T, Siurala M. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphologic states of the antrofundal mucosa: an analysis of 860 subjects. *Scand. J. Gastroenterol.* 1990 May.; 25(5): 513-519.
183. Xia HH, Kalantar JS, Talley NJ, Wyatt JW, Adams S, Chueng K, et al. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between *Helicobacter pylori* infection and

- intestinal metaplasia? *Am. J. Gastroenterol.* 2000 Jan.; 95(1): 114-21.
184. Takahashi S. Long-term *Helicobacter pylori* infection and the development of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan. *J. Gastroenterol.* 2002; 37 Suppl 13: 24-7.
185. Ayesb MH, Jadalab K, Al Awadi E, Alawneh K, Khassawneh B. Association between vitamin B12 level and anti-parietal cells and anti-intrinsic factor antibodies among adult Jordanian patients with *Helicobacter pylori* infection. *Braz. J. Infect. Dis.* 2013 Nov-Dec.; 17(6): 626-32.
186. Boreiri M, Samadi F, Etemadi A, Babaei M, Ahmadi E, Sharifi AH, et al. Gastric cancer mortality in a high incidence area: long-term follow-up of *Helicobacter pylori*-related precancerous lesions in the general population. *Arch. Iran Med.* 2013 Jun; 16(6): 343-7.
187. Krystallenia I. Are patients with autoimmune thyroid disease and autoimmune gastritis at risk of gastric neuroendocrine neoplasms type 1? *Clinical Endocrinology.* 2014; 80: 685-690.
188. Goldman JA, Blanton WP, Hay DW, Wolfe MM. False positive secretin stimulation test for gastrinoma associated with the use of proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009 May.; 7(5): 600-2.
189. Armbrecht U. Development of gastric dysplasia in pernicious

anaemia: a clinical and endoscopic follow up study of 80 patients. *Gut*. 1990; 31: 1105.

190. Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C, et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am. J. Med.* 2008 Feb.; 121(2): 136-141.