



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Análisis de casos y controles de pólipos de glándulas fúndicas e inhibidores de bomba de protones. La perspectiva de un patólogo



M. Velazquez-Dohorn, C.F. López-Durand, F. Candanedo-González, E.A. Araujo-Villalvazo y A. Gamboa-Domínguez\*

Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 12 de octubre de 2018; aceptado el 6 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 22 de mayo de 2019

### PALABRAS CLAVE

Pólipo gástrico;  
IBP;  
Inhibidor de bomba de protones;  
Pólipo de glándulas fúndicas;  
México;  
Casos y controles

### Resumen

**Introducción y objetivo:** Los archivos de bloques y laminillas de los laboratorios de patología, cuando son adecuadamente preservados, re-revisados y asociados con los expedientes clínicos, son herramientas importantes para evaluar los cambios en la prevalencia de ciertas patologías. Nuestro objetivo fue identificar si el uso, dosis y tiempo de administración de inhibidores de bomba de protones (IBP) se asocian con el desarrollo y fenotipo de pólipos gástricos en un estudio de casos y controles.

**Métodos:** Se obtuvieron y revisaron del archivo de patología quirúrgica las laminillas de pacientes con diagnóstico de pólipos gástricos hiperplásicos o de tipo fúndico de los años 1980, 1990, 2000, 2010 y 2016 en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. Los casos fueron pareados por edad y sexo con pacientes sometidos a endoscopia y biopsias de mucosa gástrica durante el mismo año, sin evidencia de pólipos.

**Resultados:** Se identificaron 133 pacientes con pólipos gástricos en 3,499 biopsias de los años mencionados (3.8%) y fueron comparados con 133 controles. Se identificó una presencia de dispepsia significativamente mayor entre los controles ( $p=0.002$ ) y dolor abdominal entre los pacientes con pólipo gástrico ( $p=0.001$ ). El uso de IBP (OR 7.7, intervalo de confianza 95%, 4.4-13.3) y la administración de más de un IBP (OR 4.9, intervalo de confianza 95%, 1.09-22.3) estuvieron asociados significativamente con la presencia de pólipos gástricos. El fenotipo de pólipo asociado al uso de IBP fue el de glándulas fúndicas en la mucosa oxíntica ( $p < 0.042$ ), con incremento en la prevalencia a partir del año 2000 (tendencia  $p=0.017$ ).

**Conclusión:** La administración de IBP por al menos un año se asocia con pólipos gástricos de glándulas fúndicas.

© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia. Departamento de Patología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Teléfono: ++ 52 (55) 5487-0900 ext. 7109; 2184.

Correo electrónico: [agamboad@gmail.com](mailto:agamboad@gmail.com) (A. Gamboa-Domínguez).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.02.007>

0375-0906/© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Gastric polyp;  
PPI;  
Proton pump  
inhibitor;  
Fundic gland polyp;  
Mexico;  
Case-control analysis

**Case-control analysis of fundic gland polyps and proton-pump inhibitors. A pathologist's perspective****Abstract**

*Introduction and aim:* Adequately preserved slides and tissue blocks in pathology archives, when re-reviewed and associated with patient charts, are important tools to further assess prevalence changes and associations of certain pathologies. Our aim was to identify whether proton-pump inhibitor (PPI) use, dose, and duration of use were associated with gastric polyps and their phenotypes in a case-control study.

*Methods:* The slides from patients with a morphologic diagnosis of either hyperplastic polyps or fundic gland polyps were retrieved from the 1980, 1990, 2000, 2010, and 2016 surgical pathology files at a tertiary care hospital in Mexico City and re-evaluated. Cases were paired by age and sex with patients that underwent endoscopy and gastric mucosa biopsy in the same year, with no evidence of polyps.

*Results:* A total of 133 (3.8%) patients with gastric polyps were identified from 3,499 gastric biopsies taken in the abovementioned years and compared with 133 paired controls. Dyspepsia was more prevalent in the controls ( $p=0.002$ ) and abdominal pain was more prevalent in the patients with gastric polyps ( $p=0.001$ ). PPI use (OR 7.7, 95% confidence interval, 4.4-13.3) and taking more than one PPI medication (OR 4.9, 95% confidence interval, 1.09-22.3) were significantly associated with the presence of gastric polyps. The fundic gland phenotype in the oxyntic mucosa was more frequently associated with PPI use ( $p<0.042$ ), with a continuous increase in its prevalence starting in the year 2000 ( $p=0.017$  for trend).

*Conclusion:* PPI administration for at least one year was associated with gastric fundic gland polyps.

© 2019 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción y objetivo**

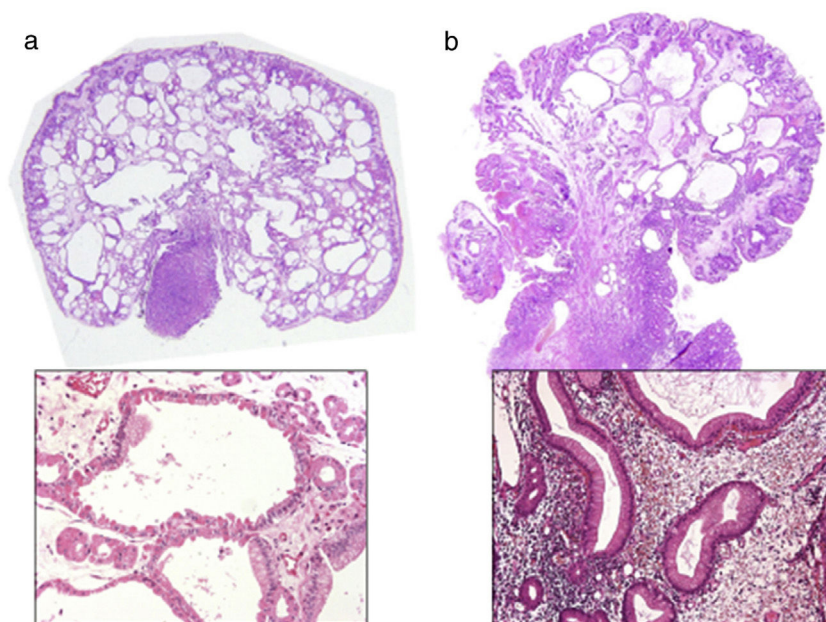
Cualquier observación endoscópica de una protuberancia en la superficie de la mucosa gastrointestinal puede ser considerada un pólipo. Estas lesiones pueden ser heterotopias, tejido linfoide, lesiones de estroma, neoplasia maligna o verdaderos pólipos epiteliales. Los 3 subtipos de pólipo gástrico identificados con mayor frecuencia son los pólipos hiperplásicos, los pólipos de glándulas fúndicas (PGF) y los adenomas gástricos.

En los casos de endoscopia que despertaran sospecha es necesario hacer un diagnóstico histológico para el tratamiento y seguimiento adecuados, y las lesiones mayores de 10 mm han mostrado una capacidad particular de evolucionar a adenocarcinoma<sup>1</sup>. A partir de la introducción del omeprazol para el tratamiento de la dispepsia en diferentes partes del mundo, se ha observado una creciente prevalencia de pólipos gástricos<sup>2</sup>. Antes de la introducción de los inhibidores de bomba de protones (IBP), el subtipo de pólipo gástrico de mayor frecuencia era el pólipo hiperplásico, usualmente ubicado en el antro y asociado a infección de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). A continuación su prevalencia disminuyó y en los países desarrollados se describió un incremento en los PGF localizados en la mucosa oxíntica<sup>1,3</sup>. Existe poca información en México sobre los pólipos gástricos que describa el subtipo histológico de la lesión<sup>4,5</sup>. Los pólipos hiperplásicos y los adenomas gástricos fueron las lesiones de mayor prevalencia en 2 estudios publicados. Sin embargo, en un estudio realizado recientemente con esta

población, se describió los PGF como el tipo más frecuente de pólipo gástrico, con una tendencia creciente del 1,400% en un periodo de estudio de 46 años<sup>6</sup>. Este cambio en la prevalencia de pólipos hiperplásicos y de PGF ha sido descrito en otros estudios<sup>7-9</sup>, lo que nos llevó a investigar los factores clínicos y epidemiológicos asociados a la modificación de tendencia en un estudio de casos y controles. Nuestro objetivo fue identificar si el uso, dosis y tiempo de administración de IBP estaban asociados a la presencia de pólipos gástricos y determinar los subtipos.

**Materiales y métodos**

Se obtuvieron las biopsias de pacientes con un diagnóstico morfológico de pólipo hiperplásico o PGF de los archivos de patología quirúrgica de un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México en los años 1980, 1990, 2000, 2010 y 2016. Las lesiones hiperplásicas presentaban un mayor número de células epiteliales, células calciformes distróficas con dilatación quística y crecimiento hacia las capas internas de las glándulas y foveolas en mucosa no oxíntica (fig. 1a), mientras que los PGF presentaban una configuración microquística aplanada cubierta de células principales y parietales en la mucosa oxíntica. Se observaron infiltrados inflamatorios habitualmente densos mezclados con edema y congestión vascular en los pólipos hiperplásicos, pero fueron escasos o ausentes en la lámina propia de los PGF (fig. 1b). Los casos fueron pareados por edad y sexo con pacientes



**Figura 1** Características microscópicas de pólipos gástricos pedunculados. Se observa dilatación quística de glándulas y expansión foveolar en ambos pólipos, pero la inflamación es abundante en el pólipo hiperplásico (a). La cobertura de células principales y parietales en la glándula dilatada es la marca distintiva de los pólipos de glándulas fúndicas (b). Tinción hematoxilina-eosina,  $\times 20$  y  $\times 400$ .

que se sometieron a una endoscopia y biopsia de mucosa gástrica el mismo año, sin evidencia de pólipos. Para fines comparativos, los controles fueron pacientes con síntomas gastrointestinales superiores en la endoscopia. Las laminillas fueron reevaluadas por un patólogo gastrointestinal experimentado (A G-D) y 2 estudiantes de medicina (M V-D, C L-D) y codificaron los hallazgos microscópicos y el tipo de pólipo gástrico.

Se obtuvo la información demográfica, los datos clínicos de los síntomas gastrointestinales superiores, los tratamientos médicos, el uso de IBP y la cantidad de medicamentos, dosis y tiempo de tratamiento de las historias clínicas. Las variables fueron codificadas en archivos electrónicos utilizando la versión 23 del SPSS (SPSS, Chicago, IL). El análisis de tendencia fue realizado en una serie de tiempo utilizando la prueba no paramétrica Mann-Kendall (XLSTAT para Excel). Las diferencias fueron estimadas con un valor de  $p$  de 2 colas  $< 0.05$ .

### Consideraciones éticas

Este trabajo fue basado en revisión de archivo. No se realizaron estudios experimentales, y el consentimiento informado no se solicitó para la publicación de este proyecto porque en el presente artículo no se publican datos personales que permitan identificar al paciente.

El presente proyecto fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

### Resultados

En el contexto de un hospital de tercer nivel se analizaron 3,499 biopsias gástricas tomadas en 1980, 1990, 2000, 2010 y 2016, de entre las cuales se identificó a 133 pacientes con

pólipos gástricos (3.8%). Estos fueron pareados con controles que también se sometieron a una endoscopia gastrointestinal superior y muestreo de mucosa gástrica (tabla 1). No se observaron diferencias significativas en las características clínicas y demográficas, con la excepción de una mayor prevalencia de dispepsia en los controles ( $p = 0.002$ ) y de dolor abdominal en los pacientes con pólipos gástricos ( $p = 0.001$ ). El uso de IBP (RM 7.7; intervalo de confianza 95%, 4.4-13.3) y el uso de más de un medicamento IBP (RM 4.9; intervalo de confianza 95%, 1.09-22.3) estuvieron asociados significativamente con la presencia de pólipos gástricos. Se observó una tendencia no significativa en la presencia de pólipos gástricos (hiperplásicos o PGF) en el uso de IBP por más de un año (RM 2.2; intervalo de confianza 95%, 0.906-5.4) o en dosis de 20 mg o más (RM 1.7; intervalo de confianza 95%, 0.773-4.127).

El fenotipo de PGF estuvo asociado más frecuentemente con el uso de IBP ( $p < 0.042$ ) y estuvo claramente asociado con el uso de IBP por más de un año ( $p < 0.003$ ) en pacientes jóvenes sin atrofia o gastritis (tabla 2). Los pólipos hiperplásicos fueron observados principalmente en pacientes mayores con infección por *H. pylori* ( $p < 0.018$ ) y con gastritis atrófica ( $p < 0.044$ ). En la figura 2 se muestra la asociación temporal de los fenotipos de pólipos gástricos, demostrando un incremento continuo en la prevalencia de los PGF a partir del año 2000 ( $p = 0.017$  para la tendencia).

### Discusión y conclusión

La prevalencia de los pólipos gástricos epiteliales ha cambiado a lo largo de las 3 décadas pasadas en muchas poblaciones debido a la erradicación de *H. pylori* y al uso de IBP<sup>6</sup>. La presencia de la bacteria o su erradicación estuvo

**Tabla 1** Comparación de datos clínicos y demográficos e información de exposición a inhibidor de bomba de protones entre pacientes con y sin pólipos gástricos

	Caso (n = 133)	Control (n = 133)	Valor de p
Índice de masa corporal	25	27	0.384
Dispepsia	10	27	0.002
Hemorragia GI superior	15	24	0.082
Reflujo gastroesofágico	23	20	0.370
Disfagia	4	6	0.375
Anemia	19	11	0.087
Pérdida de peso	4	1	0.188
Saciedad temprana	5	1	0.107
Vómito	6	1	0.060
Dolor abdominal	13	1	0.001
Uso de 1 IBP	92	30	7.7 (IC 95%, 4.4-13.3)*
Uso de > 1 IBP	24/92	2/30	4.9 (IC 95%, 1.09-22.3)*
Tiempo de uso de IBP > 1 año	73/92	19/30	2.2 (IC 95%, 0.906-5.4)*
Dosis de IBP > 20 mg	50/92	12/30	1.7 (IC 95%, 0.773-4.127)*

El uso de uno o más IBP por más de un año estuvo asociado con el desarrollo de pólipos gástricos epiteliales.

Prueba t de Student.

\* Prueba de razón de momios.

**Tabla 2** Fenotipo de pólipo gástrico y sus asociaciones en 133 pacientes

	Pólipo hiperplásico (n = 31)	Pólipo de glándulas fúndicas (n = 102)	Valor de p
Edad (promedio)	64	58	0.058
Sexo (M/F)	8/23	27/75	0.570
Uso de IBP	17/31	75/102	< 0.042
Uso de > 1 IBP	3/17	21/75	0.103
Dosis de IBP > 20 mg	9/17	41/75	0.142
Atrofia <sup>a</sup>	6	3	0.044*
<i>H. pylori</i> <sup>a</sup>	7	3	0.018*

El uso de dosis mayores de 20 mg de un IBP por más de un año estuvo asociado con el desarrollo de pólipo de glándulas fúndicas. La infección por *H. pylori* y la atrofia de la mucosa gástrica circundante estuvieron significativamente asociadas con los pólipos hiperplásicos.

<sup>a</sup> Muestreo de la mucosa gástrica circundante (n = 50).

\* Prueba exacta de Fisher.

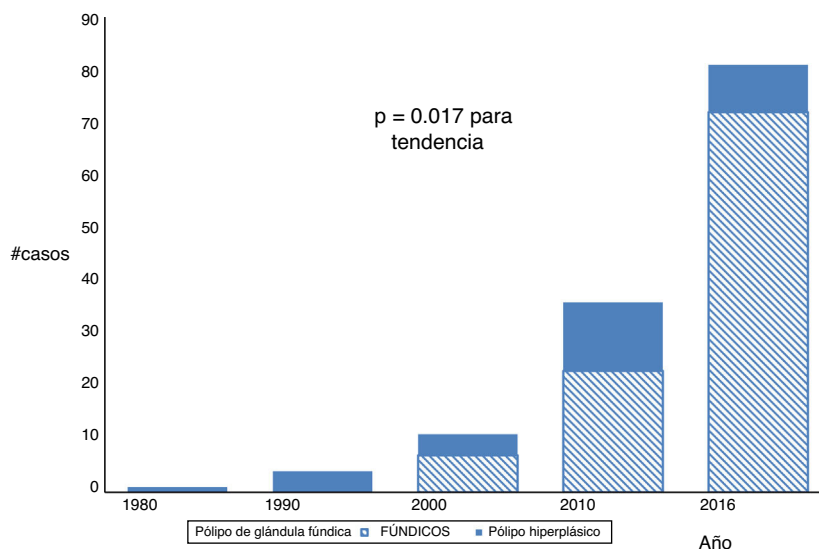
asociada respectivamente a pólipos hiperplásicos antrales o a la regresión de PGF esporádicos en la mucosa oxíntica<sup>10</sup>. El uso a largo plazo de IBP estuvo asociado con los PGF<sup>11,12</sup>.

En el presente estudio se identificó un incremento en la prevalencia de pólipos gástricos con una variación significativa en la tendencia a lo largo del tiempo en casos observados antes y después de la introducción de los IBP en el mercado nacional (Principios de los 1990. Luis Uscanga-Domínguez, comunicación personal). A partir de ese momento, la mayoría de los pólipos epiteliales observados fueron PGF, excediendo la prevalencia de los pólipos hiperplásicos en los años analizados (fig. 2). En la presente muestra, se recetó IBP como tratamiento para la dispepsia, hemorragia gastrointestinal superior, anemia, disfagia y síntomas de reflujo gastroesofágico, entre otras manifestaciones (tabla 1).

Se identificó un pólipo gástrico con una frecuencia de más de 7 veces en pacientes que usaban IBP (RM 7.7; intervalo de confianza 95%, 4.4-13.3) en comparación con pacientes que no lo usaban, y el fenotipo de PGF se observó

principalmente en pacientes que usaban al menos un IBP ( $p < 0.042$ ) o en pacientes que los usaron por más de un año ( $p = 0.003$ ). Estos hallazgos coinciden con los resultados de 2 metaanálisis previamente publicados que incluyen los hallazgos en 127,542 pacientes<sup>10,11</sup>. Ambos estudios mostraron una asociación entre los PGF y el uso de IBP (RM 2.45; intervalo de confianza 95%, 1.24-4.83 y OR 2.46, intervalo de confianza 95%, 42-4.27, respectivamente).

El tiempo de uso de IBP estuvo relacionado con el desenlace reportado. Las asociaciones más fuertes se han observado en casos de uso de IBP por 12 meses o más. Sin embargo, el tiempo de exposición para el desarrollo de PGF es variable, con algunos estudios que muestran que el uso de IBP durante 6 meses fue suficiente para el desarrollo de pólipos<sup>11</sup>. Además de la asociación de los IBP con PGF confirmada en el presente estudio, el uso de IBP se ha relacionado con enfermedades asociadas a *Clostridium difficile*, enteritis por *Campylobacter*, osteoporosis, nefritis intestinal aguda y fractura de cadera<sup>12,13</sup>. Aunque la presencia de factores confusos puede dificultar la



**Figura 2** Asociación temporal de fenotipos de pólipos gástricos. Se muestra la tendencia creciente del diagnóstico de pólipo de glándula fúndica comenzando en el año 2000 ( $p = 0.017$  para tendencia).

definición de una relación causal, una preocupación adicional es que los IBP se han usado excesivamente en distintos contextos<sup>14,15</sup>.

Además de la exposición a los IBP y el tiempo de uso, no pudimos encontrar una asociación con la administración de un IBP a una dosis de más de 20 mg. Sin embargo, el diseño retrospectivo del estudio limitó la evaluación de la adherencia de los pacientes al tratamiento. Por otro lado, es necesario relacionar prospectivamente un umbral morfológico para identificar cambios mínimos (expansión de foveolas, dilatación de glándulas y protuberancias citoplásmicas) como un pólipo en la mucosa oxíntica, con la apariencia endoscópica de la mucosa gástrica, para evitar el sobrediagnóstico.

En resumen, los pólipos gástricos estuvieron asociados con el uso de IBP en dosis regulares y se observó el fenotipo de glándula fúndica en pacientes con una historia de uso de al menos un IBP durante un año, con un incremento en la prevalencia a partir del año 2000.

## Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo/estudio.

## Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, et al. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:331–41.
2. Graham JR. Gastric polyposis: onset during long-term therapy with omeprazole. *Med J Aust.* 1992;157:287–8.
3. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, et al. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1524–32.
4. Santiago Gallo R, Rodríguez Hernández H, Elizondo Rivera J. Gastric polyps. Experience at the department of endoscopy of the Salvador Zubirán National Institute of Nutrition. *Rev Gastroenterol Mex.* 1990;55:51–4.
5. Montenegro-Molina W, Zamorano-Orozco Y, Martínez-García CL. Prevalence of gastric polyps and histological correlation at the 'Dr Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro' hospital. *Endoscopia.* 2011;23:23–8.
6. Velázquez-Dohorn ME, Lopez-Durand CF, Gamboa-Domínguez A. Changing trends in gastric polyps. *Rev Invest Clin.* 2018;70:40–5.
7. Peretz A, Fuchs T, Livovsky DM, et al. The changing histological pattern of gastric polyps in an ethnically heterogeneous population. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47: 907–13.
8. Cao H, Wang B, Zhang Z, et al. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24,121 northern Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:1175–80.
9. Fan NN, Yang J, Sun G, et al. Changes in the spectrum of gastric polyps in the Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2015;21:9758–64.
10. Watanabe N, Seno H, Nakajima T, et al. Regression of fundic gland polyps following acquisition of *Helicobacter pylori*. *Gut.* 2002;51:742–5.

11. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1706–19.
12. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:915–25.
13. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947–53.
14. Schmulson MJ, Frati-Munari AC. Síntomas intestinales en pacientes que reciben inhibidores de bomba de protones. Resultado de una encuesta multicéntrica en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84:44–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.02.008>.
15. Batuwitage BT, Kingham JCG, Morgan NE, et al. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*. 2007;83:66–8.