



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores relacionados a tumores neuroendocrinos gástricos



R. Soto-Solís^{a,b,*}, A.F. Romano-Munive^c, K. Santana de Anda^b y R. Barreto-Zuñiga^c

^a Departamento de Endoscopia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad Social y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, México

^b Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México

^c Departamento de Endoscopia, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMSZ), Ciudad de México, México

Recibido el 18 de octubre de 2017; aceptado el 6 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 26 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Tumores neuroendocrinos;
Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos;
Inhibidor de la bomba de protones;
Gastritis atrófica

Resumen

Introducción y objetivo: Se ha reportado una asociación entre el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el desarrollo de tumores neuroendocrinos gástricos (TNE-G), la cual aún es controversial. El objetivo fue determinar esta asociación en nuestra población e identificar los factores de riesgo para el desarrollo de los TNE-G.

Material y métodos: Estudio de casos y controles, se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de TNE-G, los controles fueron pacientes evaluados con endoscopia superior pareados por edad, sexo e indicación del estudio endoscópico. Se consideró uso prolongado de IBP cuando se utilizó por más de 5 años.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 33 pacientes con TNE-G y 66 controles. En el grupo de casos 18 (54.5%) son mujeres y en el grupo control 39 (59%). La mediana de edad es de 55 (rango mínimo-máximo: 24-82) años en el grupo de casos y 54 (rango mínimo-máximo: 18-85) años en el grupo control. En el grupo de los TNE-G se encontró una proporción mayor de pacientes con atrofia gástrica ($p < 0.0001$) y gastritis atrófica autoinmune ($p = 0.0002$) con respecto al grupo control. En el análisis univariado no se encontró asociación entre los TNE-G y el uso de IBP de forma prolongada, sexo, consumo de tabaco, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori*, diabetes mellitus ni enfermedades autoinmunes.

Conclusiones: No se encontró asociación entre el uso de IBP por más de 5 años y el desarrollo de TNE-G. La presencia de atrofia gástrica y gastritis atrófica autoinmune se asociaron al desarrollo de TNE-G.

© 2018 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. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México. Teléfono: +52 1 55 54079548. Correo electrónico: rodrigosotomd@hotmail.com (R. Soto-Solís).

KEYWORDS

Neuroendocrine tumors;
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors;
Proton pump inhibitor;
Atrophic gastritis

Factors related to gastric neuroendocrine tumors**Abstract**

Introduction and aims: An association between long-term use of proton pump inhibitors and the development of gastric neuroendocrine tumors has been reported, but it is still a subject of debate. The aims of the present study were to determine the presence of this association in a Mexican population and to identify the risk factors for developing gastric neuroendocrine tumors.

Materials and methods: A case-control study was conducted, in which the cases were patients with a histopathologic diagnosis of gastric neuroendocrine tumor and the controls were patients evaluated through upper endoscopy. The controls were paired by age, sex, and endoscopic examination indication. Proton pump inhibitor use was considered prolonged when consumption was longer than 5 years.

Results: Thirty-three patients with gastric neuroendocrine tumor and 66 controls were included in the study. Eighteen (54.5%) patients in the case group were women, as were 39 (59%) of the patients in the control group. The median age of the patients in the case group was 55 years (minimum-maximum range: 24-82) and it was 54 years (minimum-maximum range: 18-85) in the control group. A greater number of patients in the gastric neuroendocrine tumor group presented with gastric atrophy ($p < 0.0001$) and autoimmune atrophic gastritis ($p = 0.0002$), compared with the control group. No association between gastric neuroendocrine tumor and prolonged proton pump inhibitor use, sex, smoking, gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori* infection, diabetes mellitus, or autoimmune diseases was found in the univariate analysis.

Conclusions: The results of our study showed no association between proton pump inhibitor use for more than 5 years and the development of gastric neuroendocrine tumor. The presence of gastric atrophy and autoimmune atrophic gastritis was associated with gastric neuroendocrine tumor development.

© 2018 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 objetivos

Los tumores neuroendocrinos gástricos (TNE-G) son neoplasias poco frecuentes¹. Estos tumores proceden de las células similares a las enterocromafines del estómago y se han clasificado en 4 tipos de acuerdo a su fisiopatología y comportamiento biológico. Los tipos 1 y 2 se asocian a hipergastrinemia y son de bajo grado de malignidad, el tipo 2 se relaciona con el síndrome de Zollinger-Ellison y la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1). Los tipos 3 y 4 son independientes de gastrina y son más agresivos, generan metástasis de forma temprana y muestran un índice de proliferación (Ki-67) elevado^{1,2}. En un análisis epidemiológico de más de 50 años realizado en los Estados Unidos de América (EUA) se demostró que la incidencia de los TNE-G ha aumentado en décadas recientes, esto se ha explicado por el advenimiento y la mejora de los equipos endoscópicos^{3,4}.

Se ha reportado una asociación entre el uso prolongado de inhibidores de bomba de protones (IBP) y el desarrollo de TNE-G, la cual parece ser secundaria a la hipergastrinemia que ocasionan estos fármacos; además se ha observado regresión neoplásica al suspenderlos⁵⁻⁹. Brunner et al. publicaron un estudio de 142 pacientes en tratamiento con pantoprazol (40-160 mg/d) durante 15 años y no encontraron aumento en el riesgo de desarrollar TNE-G¹⁰. El objetivo de este estudio consiste en determinar la asociación entre el

uso prolongado de IBP y los TNE-G e identificar los factores de riesgo para su desarrollo.

Material y métodos

Es un estudio de casos y controles realizado en un centro de tercer nivel, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) fue autorizado por el comité de investigación y el comité de ética en investigación de esta institución. Se incluyeron los pacientes con TNE-G atendidos en el período comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2014, se recolectó información del expediente clínico y de los archivos de patología y endoscopia gastrointestinal. El diagnóstico definitivo se basó en el resultado histopatológico e inmunohistoquímico. Se excluyeron los pacientes con expedientes incompletos.

Los controles fueron pacientes del INCMNSZ evaluados con endoscopia superior y sin TNE-G, recolectados en el mismo período de tiempo que los casos. Los controles se parearon por edad, sexo e indicación del estudio endoscópico. Se utilizaron 2 controles por cada caso.

Se consideró uso prolongado de IBP cuando se utilizó por más de 5 años, sin importar el tipo de IBP, la dosis o si el uso fue continuo o intermitente. Se recolectaron las características demográficas de los participantes, antecedente de tabaquismo, diagnóstico de diabetes mellitus, enfermedad

por reflujo gastroesofágico o enfermedades autoinmunes, presencia de atrofia gástrica o infección por *Helicobacter pylori*, tipo y etapa del TNE-G, así como el tratamiento empleado.

Análisis estadístico

Los datos son expresados como medianas y rango mínimo-máximo o proporciones. Se utiliza la prueba de U de Mann-Whitney para comparar medianas y χ^2 o prueba exacta de Fisher para comparar proporciones, se considera una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Se realizó análisis univariado para determinar los factores asociados al hallazgo de TNE-G. Se utilizó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS®, versión 20.0, Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

De un total de 162 pacientes potencialmente elegibles para el diagnóstico de TNE-G se excluyeron 124 por localización diferente a la gástrica y 5 por expediente incompleto, se incluyeron en el estudio 33 pacientes con TNE-G (fig. 1). Se recolectaron 66 controles. En el grupo de casos 18 (54.5%) son mujeres y en el grupo control 39 (59%) pertenecen al sexo femenino, la mediana de edad es de 55 (rango mínimo-máximo: 24-82) años en el grupo de casos y 54 (rango mínimo-máximo: 18-85) años en el grupo control.

La principal indicación para la endoscopia superior en ambos grupos fue la dispepsia y el reflujo gastroesofágico. En el grupo de los TNE-G se encontró una proporción mayor de pacientes con atrofia gástrica ($p < 0.0001$) y gastritis atrófica autoinmune ($p = 0.0002$) con respecto al grupo control. En el análisis univariado no se encontró asociación entre los TNE-G y el uso de IBP de forma prolongada, sexo, consumo de tabaco, enfermedad por reflujo gastroesofágico,

infección por *Helicobacter pylori*, diabetes mellitus ni enfermedades autoinmunes (tabla 1).

En el grupo de los TNE-G, 14 (42%) pacientes correspondieron al tipo 1, 6 (18%) al tipo 2 y 5 (15%) al tipo 3; en 8 (25%) casos el tipo no fue determinado. No se presentaron pacientes con tipo 4. En 30 (91%) pacientes se encontró etapa clínica I y en 3 (9%) etapa clínica II. En 23 (70%) pacientes el tratamiento fue endoscópico, en 12 (37%) fueron tratados en una sesión y en 11 (33%) en varias sesiones, 9 (27%) requirieron tratamiento quirúrgico y uno (3%) no recibió tratamiento (fig. 2).

Discusión

En este reporte se evaluaron 33 casos de TNE-G atendidos en un centro de referencia. No se encontró asociación entre el uso prolongado de IBP y los TNE-G, lo cual coincide con los resultados de estudios previos. La presencia de atrofia gástrica y gastritis atrófica autoinmune se asoció a un aumento en el riesgo de desarrollar TNE-G. Existen 2 estudios publicados con anterioridad de esta misma población, ambos tuvieron como objetivo identificar las características clínicas de estos pacientes. El primero fue publicado en 2005 e incluyó 13 pacientes y se determinó que la mayoría de estos tumores fueron del tipo 1 y de bajo grado de malignidad^{11,12}. El segundo se publicó en 2012, incluyó 31 casos con TNE-G, la localización gástrica se documentó en 12 (38.7%) pacientes, siendo la más frecuente^{9,13}.

La atrofia gástrica y la gastritis atrófica autoinmune, disminuyen el número de células parietales y la producción de ácido, causando un estado de hipergastrinemia. De forma similar, los IBP inhiben la producción de ácido, provocando hipergastrinemia, hiperplasia y displasia de las células similares a las enterocromafines, formación de microcarcinoides y, finalmente, aparición de TNE-G, lo que se conoce como la hipótesis de la gastrina^{14,15}.

Una revisión reciente de Cochrane documentó que el tratamiento a largo plazo con IBP se asocia a hiperplasia de

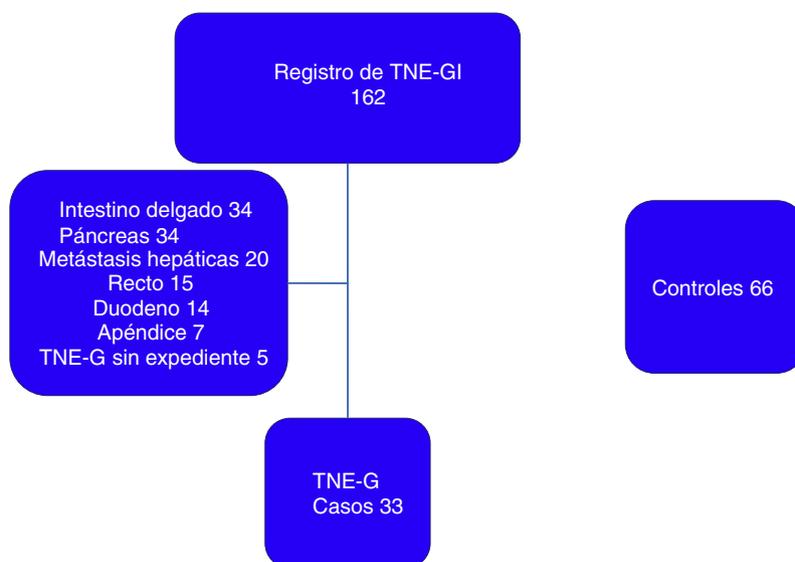
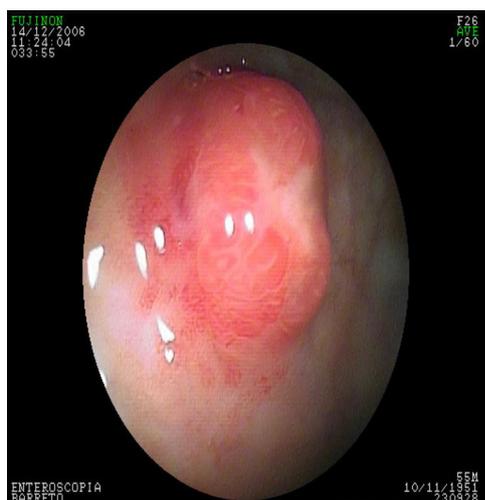


Figura 1 Pacientes incluidos en el estudio. TNE-G: tumores neuroendocrinos gástricos; TNE-GI: tumores neuroendocrinos gastro-intestinales.

Tabla 1 Variables de comparación entre casos y controles

Indicación	Casos N= 33 (%)	Controles N= 66 (%)	Valor de p
Sexo femenino	18 (54.5)	39 (59)	0.666
Edad (mediana, rango min-máx)	55 (24-82)	54 (18-85)	0.726
Tabaco	18 (55)	25 (38)	0.114
ERGE	7 (21)	17 (26)	0.618
IBP > 5 años	6 (18)	17 (26)	0.400
Diabetes mellitus	5 (15)	14 (21)	0.470
<i>Helicobacter pylori</i>	8 (24)	20 (30)	0.527
Gastritis atrófica autoinmune	8 (24)	1 (2)	0.0002
Atrofia gástrica	24 (73)	4 (6)	< 0.0001
Otros autoinmunes	13 (39)	23 (35)	0.657
Dispepsia/ERGE	19 (58)	38 (58)	> 0.05
Hemorragia digestiva	4 (12)	8 (12)	> 0.05
Anemia	8 (24)	16 (24)	> 0.05
Pérdida ponderal	1 (3)	2 (3)	> 0.05
Poliposis gástrica	1 (3)	2 (3)	> 0.05

IBP: inhibidores de la bomba de protones; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.
Negrita: significa que la diferencia es estadísticamente significativa.

**Figura 2** Tumor neuroendocrino gástrico ulcerado.

las células similares a las enterocromafines (RM: 5.01: IC 95%: 1.54-16.26; $p=0.007$); sin embargo, no encontró relación con la aparición de neoplasias. Estudios previos han reportado hallazgos similares, lo cual puede ser secundario al tamaño de la muestra o al seguimiento de los pacientes. Los TNE-G tienen una prevalencia muy baja, reportada en 0.17/10,000 habitantes, por lo que se requieren estudios con una muestra muy grande para hallar asociaciones. En los casos reportados, la aparición de los TNE-G ha ocurrido después de 12 o más años de tratamiento con IBP, la mayor parte de los estudios publicados no cuentan con un seguimiento tan largo¹⁶.

Las 2 principales limitaciones de este estudio son su diseño retrospectivo y su muestra pequeña. Numerosos sesgos pueden alterar los resultados debido al diseño; en particular, la prevalencia de los TNE-G puede haber sido infraestimada. Se consideró uso prolongado de IBP cuando se empleó por más de 5 años, sin importar el IBP específico, la dosis o si el uso fue continuo o intermitente, lo que produce

una muestra heterogénea. Por otro lado, este manuscrito incluye 14 años de estudio de una rara enfermedad y reporta una de las muestras más grandes que existen en la población mexicana^{17,18}.

En conclusión, en este estudio no se encontró una asociación entre el uso de IBP por más de 5 años y los TNE-G. La presencia de atrofia gástrica y gastritis atrófica autoinmune se asociaron al desarrollo de TNE-G.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

- Li TT, Qiu F, Qian ZR, et al. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2014;20:118–25.

2. Christopoulos C, Papavassiliou E. Gastric neuroendocrine tumors: Biology and management. *Ann Gastroenterol*. 2005;18:127–40.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934–59.
4. Medrano R, Valle A, Alvarado I, et al. Actualización de las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos y Gastroenteropancreáticos del Grupo de Trabajo en NET-GEP de México. *GAMO*. 2011;10:3–16.
5. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:190–200.
6. Haga Y, Nakatsura T, Shibata Y, et al. Human gastric carcinoid detected during long-term antiulcer therapy of H2 receptor antagonist and proton pump inhibitor. *Dig Dis and Sci*. 1998;43:253–7.
7. Jianu CS, Lange OJ, Viset T, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:64–7.
8. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:644–9.
9. Camacho Escobedo JA, Téllez Avila FI, Cervera M, et al. La localización gástrica es la más frecuente de los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal: Análisis de 12 años de experiencia en un centro de tercer nivel. *Endoscopia*. 2012;24: 98–101.
10. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:37–47.
11. Angeles Angeles A. Tumores endocrinos del estómago: análisis de 13 casos. *Gac Med Mex*. 2005;141:207–13.
12. Angeles Angeles A. Neoplasias endocrinas del estómago. *Rev Invest Clin*. 2005;57:76–81.
13. Sánchez Ramón A, Cerino Palomino V, Medina Franco H. Tumores de intestino delgado: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77:181–5.
14. Klöppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med*. 1996;69:69–74.
15. Ko Y, Tang J, Sanagapalli S, et al. Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: Review of literature and pathophysiological mechanism. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:53–63.
16. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. CD010623.
17. Alvarado Cabrero I, de Anda González J, Hernández Hernández B, et al. Características clínico-patológicas de 127 casos de neoplasias neuroendocrinas del aparato gastrointestinal y páncreas (NNE-GEP) estudiadas en un hospital de oncología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77:174–80.
18. Bellacettin Figueroa O, Membrillo Romero A, González Ortiz B, et al. Tumores neuroendocrinos enteropancreáticos: diagnóstico y evaluación por ultrasonido endoscópico; análisis de 5 años en el servicio de endoscopia del hospital de especialidades CMN Siglo XXI. *Endoscopia*. 2016;28:114–8.