



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**

**FACULTAD DE LA SALUD HUMANA**

**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**Revisión sistemática. Utilidad clínica del pepsinógeno I/ II en el diagnóstico de la atrofia gástrica y cáncer gástrico.**

**Trabajo de Integración Curricular  
previo a la obtención del título de  
Licenciada en Laboratorio Clínico.**

**AUTORA:**

Paola Lisette García Vélez

**DIRECTORA:**

Lcda. Iliana Alicia Delgado Mg.Sc.

Loja-Ecuador

2024

## Certificación de Directora



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

**Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF**

### **CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

Yo, **DELGADO ILIANA ALICIA**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **REVISIÓN SISTEMÁTICA. UTILIDAD CLÍNICA DEL PEPSINÓGENO I/ II EN EL DIAGNÓSTICO DE ATROFIA GÁSTRICO Y CÁNCER GÁSTRICO**, perteneciente al estudiante **PAOLA LISSETTE GARCIA VELEZ**, con cédula de identidad N° **0705838936**.

**Certifico:**

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 26 de Julio de 2024



Formado electrónicamente por:  
**ILIANA ALICIA  
DELGADO**

F) .....  
**DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR**



Certificado TIC/TT.: UNL-2024-001375

1/1  
*Educamos para Transformar*

## **Autoría**

### **Autoría**

Yo, **Paola Lissette García Vélez**, declaro ser autora del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular, en el Repositorio Digital Institucional-Biblioteca Virtual.

**Firma:**



**Autora:** Paola Lissette García Vélez

**Cédula de identidad:** 0705838936

**Fecha:** Quince de agosto de dos mil veinticuatro

**Correo electrónico:** [paola.l.garcia@unl.edu.ec](mailto:paola.l.garcia@unl.edu.ec)

**Teléfono:** 0969199162

## Carta de Autorización

**Carta de autorización de trabajo de integración curricular por parte de la autora para la consulta de producción parcial o total, y publicación electrónica de texto completo**

Yo, **Paola Lissette García Vélez**, declaro ser autora del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Revisión sistemática. Utilidad clínica del pepsinógeno I/ II en el diagnóstico de la atrofia gástrica y cáncer gástrico**, como requisito para optar por el título de **Licenciada en Laboratorio Clínico**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tengan convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los quince días del mes de agosto de dos mil veinticuatro.

**Firma:**



**Autora:** Paola Lissette García Vélez.

**Cédula de identidad:** 0705838936

**Dirección:** Calle Benjamín Pereira y Alfredo Mora Reyes

**Correo electrónico:** paola.l.garcia@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0969199162

**Datos complementarios:**

**Directora del Trabajo de Integración Curricular:** Lcda. Iliana Alicia Delgado, Mg.Sc.

## **Dedicatoria**

A Dios, por ser mi guía y fortaleza en cada paso de este camino, por brindarme la luz y el amor que necesitaba para alcanzar este logro.

A mi amada madre, Mireya, tus palabras de aliento, tu fuerza inquebrantable y tu amor han sido mi roca en momentos de incertidumbre y desafío. Tu sacrificio y dedicación han sido la luz que ha guiado cada paso de mi camino académico.

A mi querido padre, Fernando, tu presencia amorosa, tu sabiduría y tu apoyo han sido un regalo invaluable en mi vida. Tu compromiso y aliento constante me han inspirado a superar obstáculos y a alcanzar mis metas.

A mi amado hermano, Oscar Luis, por ser mi compañero de aventuras, por compartir risas, sueños y por estar siempre a mi lado con su apoyo.

A mi adorado novio, Michael, por ser mi roca, mi confidente y mi mayor motivación. Gracias por tu amor, por ser mi compañero de vida y por estar siempre presente en cada paso de este viaje.

Este logro es el resultado del amor, el sacrificio y el apoyo incondicional de cada uno de ustedes. Gracias por ser mi familia, mi soporte y mi mayor bendición.

*Paola Lissette García Vélez.*

## **Agradecimiento**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja por brindarme la oportunidad de cursar mis estudios universitarios en sus aulas. A los profesores de la carrera de Laboratorio Clínico, quiero agradecerles por impartirme sus conocimientos, por su paciencia, compromiso y dedicación que fueron fundamentales para mi éxito durante mi tiempo en la universidad.

Agradezco especialmente a la Lcda. Iliana Alicia Delgado Mg.Sc, mi directora de tesis, por su valiosa orientación, apoyo y dedicación a lo largo de este proceso. Su experiencia, sabiduría y paciencia fueron clave en el desarrollo de mi trabajo de investigación.

También quiero reconocer a la Dra. Alicia Villavicencio, docente de trabajo de integración curricular, por su invaluable colaboración, asesoramiento y disposición para guiarme en esta etapa final de mi formación académica.

Por último, a mi familia, amigos y seres queridos, les agradezco su amor, comprensión y apoyo incondicional a lo largo de esta travesía académica.

*Paola Lissette García Vélez.*

## Índice de Contenidos

<b>Portada</b> .....	i
<b>Certificación de Directora</b> .....	ii
<b>Autoría</b> .....	iii
<b>Carta de Autorización</b> .....	iv
<b>Dedicatoria</b> .....	v
<b>Agradecimiento</b> .....	vi
<b>Índice de Contenidos</b> .....	vii
<b>Índice de Figuras</b> .....	ix
<b>Índice de Tablas</b> .....	x
<b>Índice de Anexos</b> .....	xii
<b>1. Título</b> .....	1
<b>2. Resumen</b> .....	2
Abstract.....	3
<b>3. Introducción</b> .....	4
<b>4. Marco Teórico</b> .....	7
4.1 Cáncer Gástrico.....	7
4.2 Epidemiología del Cáncer Gástrico.....	7
4.3 Helicobacter pylori.....	8
4.3.1 Infección por Helicobacter pylori.....	8
4.4 Atrofia Gástrica Severa como Lesión Precancerosa.....	9
4.5 Síntomas de la Atrofia Severa y Cáncer Gástrico.....	10
4.6 Biomarcador Pepsinógeno I/II.....	10
4.7 Técnica de Laboratorio Clínico para la Evaluación del Pepsinógeno I /II.....	11
4.7.1 Técnica de ELISA.....	11
4.7.1.1. ELISA Directo.....	11
4.7.1.2. ELISA Indirecto.....	11

4.7.1.3. ELISA Competitivo .....	11
4.7.1.4. ELISA Sándwich .....	12
4.8. El Inmunoensayo Quimioluminiscente (CLIA).....	12
4.9. Sensibilidad y Especificidad .....	12
4.10. Área bajo de la curva (AUC) .....	13
<b>5. Metodología .....</b>	<b>14</b>
5.1. Diseño de Estudio .....	14
5.2. Criterios de Elegibilidad .....	14
5.3 Fuentes de Información.....	15
5.4 Estrategia de Búsqueda y Selección del Estudio .....	15
5.5 Proceso de Recopilación y Extracción de Datos.....	17
5.6 Listado de Datos .....	17
5.7 Evaluación de la Calidad .....	17
5.8 Síntesis de Resultados.....	18
5.9 Difusión de resultados.....	18
<b>6. Resultados.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Discusión .....</b>	<b>23</b>
7.1. Limitaciones.....	27
<b>8. Conclusiones .....</b>	<b>28</b>
<b>9. Recomendaciones .....</b>	<b>29</b>
<b>10. Bibliografías.....</b>	<b>30</b>
<b>11. Anexos .....</b>	<b>37</b>



## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> La teoría de Correa sobre la carcinogénesis gástrica humana: un proceso multifactorial y de múltiples pasos.....	9
<b>Figura 2.</b> Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de Prisma. ....	16
<b>Figura 3.</b> Sensibilidad y especificidad del pepsinógeno I/II en la atrofia gástrica. ....	20
<b>Figura 4.</b> Sensibilidad y especificidad del pepsinógeno I/II en el cáncer gástrico. ....	21
<b>Figura 5.</b> AUC del pepsinógeno I/II para la evaluación del biomarcador en la atrofia gástrica y cáncer gástrico. ....	22

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Sensibilidad y especificidad del pepsinógeno I/II en la atrofia gástrica y cáncer. ....	19
<b>Tabla 2.</b> Evaluación del cociente pepsinógeno I/II como biomarcador de la atrofia gástrica y cáncer gástrico. ....	22

## Índice de Anexos

<b>Anexo 1.</b> Matriz de características de los estudios incluidos .....	37
<b>Anexo 2.</b> Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI.....	40
<b>Anexo 3.</b> Evaluación de la calidad de la revisión sistemática .....	41
<b>Anexo 4.</b> Certificado de asignación de directora de tesis. ....	42
<b>Anexo 5.</b> Certificado de traducción del resumen.....	43

## **1. Título**

Revisión sistemática. Utilidad clínica del pepsinógeno I/ II en el diagnóstico de la atrofia gástrica y cáncer gástrico.

## 2. Resumen

La atrofia gástrica aumenta el riesgo de cáncer gástrico debido a cambios en las glándulas gástricas y la función secretora. El cáncer gástrico es una preocupación global, especialmente en regiones como América del Sur y Asia oriental. En Ecuador, es la principal causa de muerte, lo que lo convierte en un problema de salud pública importante. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad clínica del cociente pepsinógeno I/II como biomarcador no invasivo para detectar tanto la atrofia gástrica como el cáncer estomacal, analizando su sensibilidad, especificidad y valor diagnóstico de apoyo. Para ello, se llevó a cabo una revisión sistemática de las bases de datos Pubmed, Scielo, Lilacs y la Biblioteca Cochrane, utilizando el método PRISMA para la selección de publicaciones entre 2012 y 2022, excluyendo la literatura gris. Se incluyeron trece estudios en esta revisión sistemática, evaluados con la herramienta JBI, que mostraron un sesgo moderado a bajo. Estos estudios indicaron que el cociente pepsinógeno I/II tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83% para detectar la atrofia gástrica, y una sensibilidad 80% y especificidad del 77% para el cáncer gástrico. Además, doce estudios demostraron su eficacia como prueba diagnóstica mediante la medida AUC, con valores de 0,71 para la atrofia gástrica y 0,80 para el cáncer. Por tanto, el cociente pepsinógeno I/II muestra una sensibilidad regular y una buena especificidad en la detección de la atrofia gástrica, y una sensibilidad buena y especificidad regular en el caso del cáncer gástrico. El cociente pepsinógeno I/II tiene una eficacia regular para diagnosticar la atrofia gástrica y buena para el cáncer gástrico, pero su eficiencia puede verse afectada por varios factores relacionados con la diversidad y las diferencias entre las poblaciones y los estudios realizados.

**Palabras clave:** sensibilidad, especificidad, biomarcador, pepsinógeno I/II.

## **Abstract**

Gastric atrophy increases the risk of gastric cancer due to changes in gastric glands and secretory function. Gastric cancer is a global concern, especially in regions such as South America and East Asia. In Ecuador, it is the leading cause of death, which makes it a major public health problem. The aim of this study is to evaluate the clinical utility of the pepsinogen I/II ratio as a noninvasive biomarker to detect both gastric atrophy and stomach cancer, analyzing its sensitivity, specificity and supportive diagnostic value. For this purpose, a systematic review of the Pubmed, Scielo, Lilacs and Cochrane Library databases was carried out, using the PRISMA method for the selection of publications between 2012 and 2022, excluding gray literature. Thirteen studies were included in this systematic review, evaluated with the JBI tool, which showed moderate to low bias. These studies indicated that the pepsinogen I/II ratio has a sensitivity of 71% and specificity of 83% for detecting gastric atrophy, and a sensitivity of 80% and specificity of 77% for gastric cancer. In addition, twelve studies demonstrated its efficacy as a diagnostic test using the AUC measure, with values of 0.71 for gastric atrophy and 0.80 for cancer. Thus, the pepsinogen I/II ratio shows fair sensitivity and good specificity in the detection of gastric atrophy, and good sensitivity and fair specificity in the case of gastric cancer. The pepsinogen I/II ratio has a regular efficacy for diagnosing gastric atrophy and good for gastric cancer, but its efficiency may be affected by several factors related to diversity and differences between populations and studies performed.

**Key words:** sensitivity, specificity, biomarker, pepsinogen I/II.

### 3. Introducción

El cáncer de estómago es una enfermedad heterogénea donde las células cancerosas se forman en los tejidos del revestimiento del estómago. Estas células cancerosas crecen de manera descontrolada invadiendo y destruyendo los tejidos cercanos, con el tiempo las células cancerosas pueden desprenderse y diseminarse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o sanguíneo. Por lo general, el cáncer gástrico suele afectar a personas de edad avanzada, especialmente a hombres mayores de 65 años (Muñoz et al., 2021).

El cáncer gástrico progresivo se asocia con atrofia progresiva de las glándulas de la mucosa gástrica, que implica la pérdida gradual de las glándulas que secretan ácido en el revestimiento del estómago, llamadas glándulas oxínticas, o de las glándulas que producen mucosidad en la parte inferior del estómago, conocidas como glándulas mucosas pilóricas, lo que conlleva a cambios en la función secretora y está asociado con un proceso inflamatorio crónico. Como consecuencia, se produce un espacio que puede ser ocupado por glándulas consideradas inadecuadas, dando lugar a una condición conocida como metaplasia intestinal y, eventualmente, al desarrollo de cáncer (Wang et al., 2020).

En este contexto, se han identificado diversos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de cáncer gástrico, como la dieta en la que se destaca el consumo de comidas ahumadas y altas en sal, antecedentes familiares de neoplasia, edad avanzada, género masculino, bajo estatus socioeconómico, consumo de tabaco, alcohol y presencia de bacterias como *Helicobacter pylori* y el virus de *Epstein Barr* (Karimi et al., 2014; Yusefi et al., 2018). Actualmente, la detección de gastritis atrófica y cáncer gástrico se realiza mediante biopsia gástrica durante la endoscopia digestiva alta, un procedimiento invasivo que puede tener riesgos y complicaciones para el paciente. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar métodos de detección no invasivos para identificar pacientes con mayor riesgo de atrofia y cáncer gástrico (Sarem & Corti, 2020).

En términos epidemiológicos, el cáncer gástrico es una carga significativa a nivel mundial, ya que solo en 2020 se han registrado más de 1 millón de nuevos casos, resultando en 768793 muertes donde las tasas más altas se observan en América del Sur, Asia oriental, Europa central y oriental (Lordick et al., 2022).

En el año 2018 en Ecuador, el cáncer gástrico ocupó el tercer lugar con 2589 casos en todo el país. Se reportó que el cáncer gástrico es la primera causa de muerte de todos los tipos de cánceres según SOLCA y el Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC). En la provincia de Pichincha se registró el mayor número de casos con 944, seguida de Guayas con 428 casos, Manabí con 329 casos, Azuay con 322 casos y Loja presentó 275 casos. El cáncer gástrico plantea una problemática significativa debido a su incidencia global, sus altas tasas de morbilidad y la complejidad en su detección temprana (Muñoz et al., 2021).

Bajo esta premisa, el uso potencial de la determinación de los niveles de pepsinógeno I (PGI) y pepsinógeno II (PGII) en la sangre ha surgido como una técnica diagnóstica no invasiva y rentable para la detección temprana de atrofia gástrica y cáncer gástrico. Este biomarcador refleja la forma y el estado funcional de la mucosa gástrica, lo que los convierte en indicadores relevantes para evaluar la salud gástrica (Martínez et al., 2014). Precisamente, la determinación del pepsinógeno I/II como apoyo a la evaluación de la atrofia gástrica y cáncer gástrico es de gran relevancia debido a la necesidad de métodos diagnósticos más precisos y menos invasivos que la endoscopia y biopsias para detectar estas condiciones (Barreno, 2018). La utilidad de medir los niveles séricos de pepsinógeno I y II radica en su capacidad para reflejar alteraciones en la mucosa gástrica, particularmente en la presencia de atrofia y cambios precancerosos. Este biomarcador ofrece una alternativa prometedora a los métodos invasivos actuales, como la endoscopia con biopsia, que conllevan riesgos y molestias para los pacientes (Cruz, 2018).

La investigación previa ha señalado que el pepsinógeno I y II son producidos en diferentes partes del estómago y su relación puede alterarse con la progresión de la enfermedad. A medida que avanza la atrofia gástrica, se observa una disminución en los niveles de PGI/PGII, lo que sugiere su importancia como marcadores para evaluar la salud gástrica (Pilco et al., 2012). La evaluación de la utilidad clínica del cociente pepsinógeno I/II como indicador de atrofia gástrica y cáncer gástrico es esencial para validar su inclusión en las guías clínicas y mejorar la práctica médica. Por lo tanto, surge la pregunta de investigación: ¿La determinación del pepsinógeno I/II sirve como apoyo a la evaluación de la atrofia gástrica y cáncer gástrico?

Para responder a esta interrogante, se ha propuesto realizar una revisión sistemática sobre el tema en cuestión, con el propósito de reconocer la utilidad de pepsinógeno I/II para el diagnóstico de atrofia gástrica y cáncer gástrico, indicando la probabilidad de sensibilidad y



especificidad del pepsinógeno I/II y evaluar su efectividad en el diagnóstico de estas dos patologías.

La motivación para llevar a cabo este estudio radica en explorar otras opciones de herramientas diagnósticas potenciales, como la medición de los biomarcadores pepsinógeno I/II, que son más accesibles y menos invasivas debido que se realiza mediante niveles séricos, con una sensibilidad y especificidad de acuerdo al método empleado para el diagnóstico de atrofia gástrica y cáncer gástrico tanto en etapa temprana como progresiva, con estudios previos (Cruz, 2018). La presente investigación sistemática permite evaluar de manera integral y objetiva la evidencia disponible, determinando la validez y utilidad clínica de esta prueba diagnóstica. Los resultados sobre la utilidad del pepsinógeno I/II en el diagnóstico de atrofia gástrica y cáncer gástrico podrían proporcionar información relevante para la comunidad científica, profesionales de salud y estudiantes universitarios de la salud humana. Si se encuentra una asociación clara entre el pepsinógeno I/II y el cáncer gástrico, esto podría respaldar su inclusión en las pautas clínicas como una herramienta de detección o diagnóstico complementaria.

## 4. Marco Teórico

### 4.1 Cáncer Gástrico

El cáncer gástrico es una enfermedad heterogénea en la cual las células malignas se desarrollan en los tejidos que recubren el estómago. Estas células cancerosas experimentan un crecimiento descontrolado, invadiendo y dañando los tejidos circundantes. Con el transcurso del tiempo, estas células cancerosas pueden desprenderse y propagarse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o sanguíneo (Muñoz et al., 2021).

### 4.2 Epidemiología del Cáncer Gástrico

El cáncer gástrico contiene una serie de agentes y condiciones que pueden predisponer al individuo a desarrollar esta enfermedad. Según Karimi et al. (2014) existen diversos factores de riesgo asociados al cáncer gástrico que son considerados relevantes como; la alimentación, el consumo de tabaco y otras drogas, así como infecciones virales o bacterianas. En cuanto a la alimentación, se destaca la ingesta de comidas ahumadas y una dieta alta en sal como factores de riesgo. En términos genéticos, tener antecedentes familiares de neoplasia es un factor significativo. Entre los factores demográficos de riesgo se encuentran la edad avanzada, el género masculino y un bajo estatus socioeconómico. Por su parte, Muñoz et al. (2021) en su estudio realizado en Ecuador indica que el cáncer gástrico suele afectar a personas de edad avanzada, especialmente a hombres mayores de 65 años.

En relación a los estilos de vida, el consumo de tabaco y alcohol se asocia con un mayor riesgo. Además, se ha observado que la presencia de infecciones como *Helicobacter pylori* y el virus de *Epstein Barr* también están asociadas al desarrollo de esta enfermedad (Yusefi et al., 2018).

En 2020, se registraron más de 1 millón de nuevos casos de cáncer de estómago en todo el mundo, lo cual resultó en 768 793 fallecimientos. Estas cifras continuarán en aumento debido al envejecimiento de la población y al incremento de los grupos con mayor riesgo. En cuanto a las estadísticas globales, se estima que Europa tuvo 136 038 casos y 96 997 muertes relacionadas con esta enfermedad. La incidencia del cáncer gástrico presenta variaciones significativas a nivel mundial, siendo las tasas más altas en Asia oriental, Europa central y oriental, así como América del Sur (Lordick et al., 2022).

El estudio de Sierra et al. (2016) destaca la importancia de la infección por *H. pylori* en América del Sur y América Central como factor determinante de la neoplasia, mientras que el

tabaquismo se relaciona con aproximadamente el 10% de las muertes por cáncer gástrico en varios países de América Latina.

En el año 2018 en Ecuador, el cáncer gástrico ocupó el tercer lugar con 2589 casos en todo el país. En términos de sexo, en el caso de hombres, ocupó el segundo lugar con 1364 casos; mientras que en mujeres ocupó el cuarto lugar con 1225 casos. Se reportó que el cáncer gástrico es la primera causa de muerte de todos los tipos de cánceres según SOLCA y el Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC). En la provincia de Pichincha se registró el mayor número de casos con 944, seguida de Guayas con 428 casos, Manabí con 329 casos, Azuay con 322 casos y Loja presentó 275 casos (Muñoz et al., 2021).

En Ecuador, se ha encontrado que residir en zonas de altitud y zonas costeras es uno de los factores más relevantes asociados a la alta incidencia de cáncer gástrico. Además, la etnicidad, la alimentación, la respuesta inflamatoria frente a *H. pylori* y la exposición a metales pesados provenientes de entornos volcánicos también se consideran factores importantes en el desarrollo de la enfermedad (Montero et al., 2017).

### **4.3 *Helicobacter pylori***

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria con características Gram negativas, y tiene de 3 a 5 flagelos. Tiene la capacidad de colonizar de forma selectiva el epitelio del estómago humano. A pesar de encontrarse en un entorno desafiante, esta bacteria tiene la habilidad de persistir en dicho ambiente, principalmente debido a la producción de ureasa, que crea un microambiente favorable para su supervivencia. La vía de adquisición más importante es la oral-oral y la primo infección suele darse en la infancia. La bacteria posee varios factores de virulencia que incrementan su capacidad de movilidad, adaptación al ambiente adverso y adherencia a la mucosa gástrica, aumentando su patogenicidad (Brito et al., 2019).

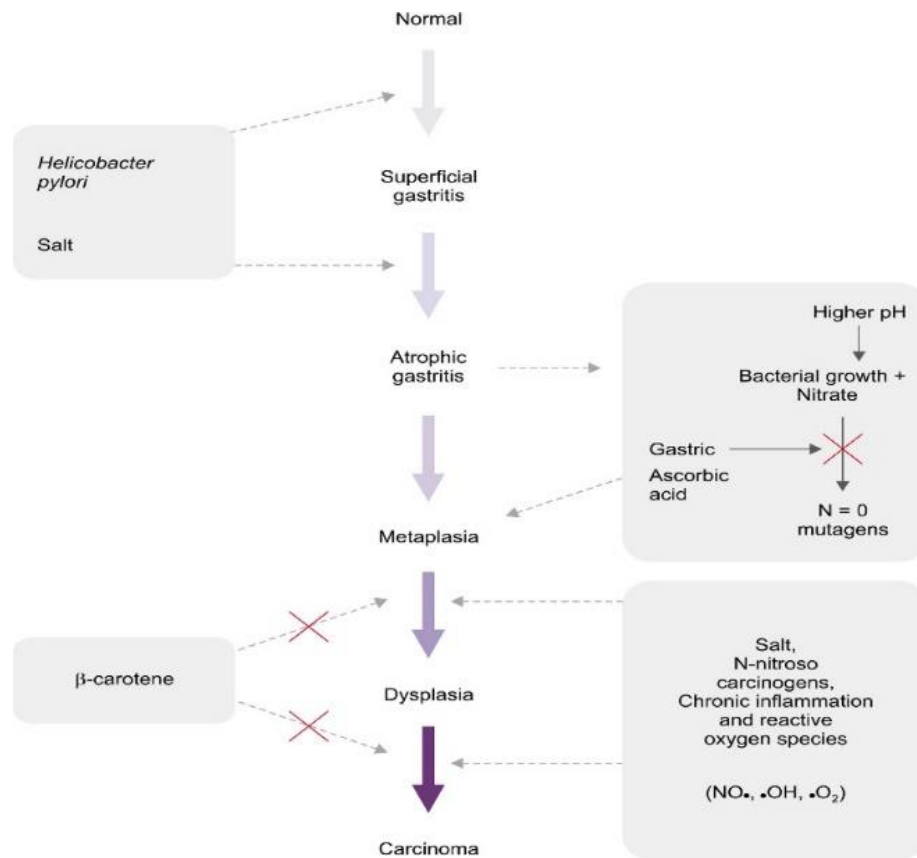
#### **4.3.1 *Infección por Helicobacter pylori***

La presencia de la bacteria *Helicobacter pylori* es considerada el factor de riesgo más significativo en el desarrollo del cáncer gástrico de tipo intestinal y difuso (Wild et al., 2020).

La existencia del *H. pylori* en el estómago provoca una inflamación crónica en el antro y/o píloro, lo cual conduce al desarrollo de gastritis atrófica. Esta condición lleva a un aumento del pH y a una reducción o supresión de la producción de ácido clorhídrico en el estómago. Estos cambios crean un entorno propicio para la colonización y proliferación de la bacteria *H. pylori* (Ishaq & Nunn, 2015).

Como consecuencia de esto, se produce un incremento en la apoptosis de las células epiteliales infectadas, lo que resulta en atrofia, cambios fenotípicos y el desarrollo de lesiones en el estómago. Estas alteraciones pueden llevar a la aparición de displasia intestinal y, eventualmente, a la formación de un tumor maligno (Díaz et al., 2018). Este proceso se ilustra en la figura 1.

**Figura 1.** La teoría de Correa sobre la carcinogénesis gástrica humana: un proceso multifactorial y de múltiples pasos.



**Nota:** La gastritis se inicia como una gastritis superficial y evoluciona hacia una gastritis atrófica, metaplasia, displasia y finalmente cáncer gástrico. Tomada de (Park & Kim, 2015).

#### 4.4 Atrofia Gástrica Severa como Lesión Precancerosa

La atrofia gástrica severa es una condición caracterizada por una inflamación crónica de la mucosa gástrica, que resulta en el adelgazamiento de dicha mucosa, pérdida de las glándulas gástricas y la sustitución de las células epiteliales gástricas por otros tipos celulares, proceso conocido como metaplasia, que puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (Manzano & Morillas, 2012).

También se evidencia una disminución en los niveles de vitamina C y un incremento compensatorio en la secreción de gastrina, una hormona que estimula el crecimiento de las células epiteliales gástricas (Villarreal, 2019).

#### **4.5 Síntomas de la Atrofia Severa y Cáncer Gástrico**

Lamentablemente, los síntomas clínicos asociados no son específicos, lo que dificulta el diagnóstico temprano del cáncer gástrico. En la mayoría de los pacientes con atrofia gástrica, se pueden observar signos como pérdida de peso, falta de apetito, fatiga, síndrome anémico, malestar en la parte superior del abdomen, sensación de saciedad después de comer, sangrado gastrointestinal, presencia de una masa palpable y, en algunos casos, dolor abdominal agudo debido a la perforación gástrica (Canseco et al., 2019).

#### **4.6 Biomarcador Pepsinógeno I/II.**

El pepsinógeno sérico es un biomarcador utilizado como una forma de diagnóstico serológico no invasivo para la detección temprana de la gastritis atrófica y la evaluación del riesgo de atrofia severa que precede al cáncer gástrico en diferentes poblaciones (Martínez et al., 2014).

El pepsinógeno (PG) es una molécula compuesta por una cadena de polipéptidos que contiene 375 aminoácidos y tiene un peso molecular promedio de 42 KDa. El PG son formas inactivas de las enzimas pepsinas que son liberadas a la sangre por el revestimiento interno del estómago. Se dividen en dos tipos inmunológicos: pepsinógeno I (PG I) y pepsinógeno II (PG II). El PG I se origina en la glándula fúndica, mientras que el PG II proviene de la glándula fúndica, las glándulas cardíacas, las glándulas pilóricas y las glándulas de Brunner (Miftahussurur et al., 2020). Un pequeño porcentaje de PG puede llegar a la sangre a través de los capilares del revestimiento estomacal, y los niveles sanguíneos de PG pueden reflejar el estado de la mucosa gástrica, como infección, inflamación, úlcera, sangrado o atrofia.

Generalmente se reconoce que, en presencia de lesiones en la mucosa gástrica, las concentraciones séricas de PG I y PG II experimentan cambios simultáneos. Se ha observado que un descenso del punto de corte en la relación sérica (PG I/II) debajo de 3 sugiere una atrofia moderada o grado 2 positivo, mientras que una relación inferior a 2,0 sugiere una atrofia severa o grado 3 positivo. La determinación de los valores para atrofia y cáncer dependerá de la técnica utilizada para realizar los cálculos del punto de corte. Por ende, la cociente PG I/II pueden ser utilizados para monitorear la gravedad de la atrofia en la mucosa gástrica que precede al cáncer gástrico (Haejin et al., 2022).

## **4.7. Técnica de Laboratorio Clínico para la Evaluación del Pepsinógeno I /II**

Existen dos técnicas de análisis del pepsinógeno que son: ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA) y, inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA), siendo la primera la más utilizadas según en la búsqueda de estudios científicos.

### **4.7.1 Técnica de ELISA**

El método ELISA implica la interacción entre un antígeno y un anticuerpo, seguido de una reacción enzimática que conduce a una lectura colorimétrica. Existen cuatro tipos de métodos de ELISA (Tamasaukas et al., 2017):

#### **4.7.1.1. ELISA Directo.**

En este ensayo, la muestra del paciente se añade directamente al soporte, permitiendo que, si el antígeno de interés está presente, se adhiera a dicho soporte. Luego, se lleva a cabo un lavado para eliminar cualquier material no unido al soporte. Seguidamente, se introduce el anticuerpo específico conjugado con una enzima, el cual se unirá al antígeno si este se ha adsorbido al soporte en el paso anterior. Después de una segunda fase de lavado para eliminar el conjugado no unido, se incorpora un sustrato incoloro, que se convierte en un producto detectable si el conjugado sigue presente (Ríos et al., 2012).

#### **4.7.1.2. ELISA Indirecto.**

Esta técnica de ELISA facilita la identificación de anticuerpos al introducir el antígeno específico en un soporte. La muestra del paciente se coloca primero y, si hay anticuerpos presentes, se adhieren al antígeno en el soporte. Después, se limpia el soporte para eliminar cualquier material no unido. A continuación, se introduce un anticuerpo antiinmunoglobulina humana conjugado con una enzima, que se une únicamente si hay anticuerpos en la muestra. Después de otra limpieza para eliminar el anticuerpo no unido, se añade un sustrato incoloro que produce un producto visible si el anticuerpo conjugado permanece presente (García et al., 2014).

#### **4.7.1.3. ELISA Competitivo.**

En el ELISA competitivo, se mezcla el antígeno viral de la muestra con un anticuerpo primario. Esta mezcla se agrega luego a un pocillo recubierto con un anticuerpo secundario. Al mismo tiempo, se añade un antígeno conjugado con enzima, compitiendo con el antígeno de la muestra por unirse al anticuerpo primario. La cantidad de antígeno viral determina la cantidad de antígeno conjugado que se une al anticuerpo primario. A mayor concentración de antígeno viral,

menor es la unión del antígeno conjugado al anticuerpo primario, resultando en una señal detectada más débil (Ochoa, 2012).

#### **4.7.1.4. ELISA Sándwich.**

Los ensayos ELISA sándwich emplean dos anticuerpos específicos para capturar el antígeno entre dos capas en una placa de detección. En la primera etapa, el antígeno se une a un anticuerpo primario en la placa. En una segunda etapa, se añade otro anticuerpo al complejo formado. Este segundo anticuerpo puede tener una enzima que activa un sustrato o un marcador que requiere un compuesto adicional. Al agregar un sustrato cromogénico, las muestras con más antígeno producen una señal más fuerte, proporcionando una medida directa de la concentración de antígeno (Gonzales et al., 2016).

#### **4.7.2 El Inmunoensayo Quimioluminiscente (CLIA).**

El CLIA, un método de análisis inmunológico, emplea una molécula luminiscente como marcador, que es clave para señalar la reacción analítica. En términos generales, la luminiscencia se refiere a la emisión de radiación visible o casi visible que ocurre cuando un electrón se mueve de un estado excitado a un estado fundamental, liberando energía en forma de luz. Los inmunoensayos quimioluminiscentes son altamente eficaces para cuantificar concentraciones bajas de analitos específicos en mezclas complejas, siendo una de las mejores opciones en la industria del diagnóstico in vitro (Feng et al., 2018).

Este método de CLIA habitual implica el uso de una enzima, generalmente la peroxidasa de rábano picante (HRP) o la fosfatasa alcalina (AP), que se une a un anticuerpo secundario. Luego, este complejo de anticuerpo secundario con HRP o AP cataliza la conversión de sustratos quimioluminiscentes, como el luminol y el reactivo CSPD, respectivamente. Estos sustratos, al oxidarse, proporcionan una forma simple de detectar y cuantificar señales debido a la emisión prolongada de luz (López, 2012).

### **4.8 Sensibilidad y Especificidad**

La sensibilidad se refiere a la precisión de una prueba para identificar correctamente a individuos que están enfermos, lo que significa que es la probabilidad de que la prueba arroje un resultado positivo para un individuo que realmente está enfermo. Por otro lado, la especificidad se refiere a la precisión de una prueba para identificar correctamente a individuos que están sanos, es decir, es la probabilidad de que la prueba arroje un resultado negativo para un individuo que realmente está sano. Por ende, una prueba diagnóstica se categoriza en diferentes niveles de

calidad: excelente ( $\geq 95\%$ ), buena (entre 80% y 94%), regular (entre 50% y 79%) y mala ( $<50\%$ ) (Vizcaíno, 2017).

#### **4.9 Área bajo de la curva (AUC)**

El AUC (área bajo la curva) es una medida estadística única e independiente que permite valorar la eficacia de una prueba diagnóstica al evaluar su capacidad de discriminación. Asimismo, sirve para contrastar distintas pruebas y determinar cuál resulta más efectiva. Representa la probabilidad de que la prueba identifique correctamente a un paciente enfermo y a otro sano (Cerdeira & Cifuentes, 2012). El AUC varía en un rango de 0.5 a 1, por lo tanto, cuando un AUC es cercano a 1 indica que la prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad, lo que significa que tiene una buena capacidad discriminativa. En cambio, un AUC con un rango  $\leq 0,5$  indica una falta de capacidad discriminativa (Valle, 2017).



## 5. Metodología

### 5.1. Diseño de Estudio

Revisión sistemática de literatura.

### 5.2. Criterios de Elegibilidad

Los criterios de elegibilidad se llevaron a cabo siguiendo el formato PICO (P. Población, I. Intervención, C. Comparación, O. Resultado) en relación a la interrogante de investigación propuesta, quedando así delineados:

**Población:** pacientes con atrofia gástrica y cáncer gástrico

**Intervención:** pepsinógeno I/II séricos para evaluar la utilidad en diagnosticar la presencia de atrofia y cáncer gástricos.

**Comparación:** utilidad del pepsinógeno I/II en pacientes con cáncer gástrico y en pacientes con atrofia gástrica.

**Resultados:** determinar si el pepsinógeno I/II sérico es de utilidad para evaluar la atrofia y cáncer gástricos.

Pregunta de investigación: ¿La determinación del pepsinógeno I /II sirve como apoyo a la evaluación de la atrofia gástrica y cáncer gástrico?

#### Criterios de Inclusión

- Documentos relacionados en el tema de revisión sistemática sobre la utilidad clínica del pepsinógeno I/II en el diagnóstico de la atrofia gástrica y el cáncer gástrico.
- Artículos publicados en el periodo 2012 hasta 2022.
- Artículos que aborden investigaciones realizadas en poblaciones que sufren de atrofia gástrica y cáncer gástrico.
- Artículos científicos en inglés y español de libre acceso.
- Artículos con texto completo.
- Investigaciones de tipo análisis transversales, cohorte, estudios de casos y controles.
- Investigaciones que proporcionen datos relevantes para alcanzar los objetivos definidos en el estudio.

#### Criterios de Exclusión

- Artículos que no tienen acceso o cuyos datos no podían ser obtenidos.
- Artículos que estaban escritos en otros idiomas que no fueran inglés o español.
- Investigaciones que no estén relacionadas con el tema de interés.

- Documentos que hayan sido publicados fuera del plazo establecido.
- Estudios realizados en animales.
- Literatura gris.

### **5.3 Fuentes de Información**

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos: Pubmed, Scielo, Lilacs y Biblioteca Cochrane, La búsqueda se ejecutó a partir del 2012 hasta 2022. No se consideró el cribado de literatura gris para esta revisión.

### **5.4 Estrategia de Búsqueda y Selección del Estudio**

Para llevar a cabo esta revisión sistemática, se siguió el enfoque recomendado por la Guía PRISMA. Con el fin de buscar publicaciones científicas relevantes, se diseñó una estrategia de búsqueda que incluyó diferentes combinaciones de términos MeSH (Medical Subject Heading); “pepsinogens”, stomach neoplasms, “biomarkers”, “gastritis atrophic” “sensitivity and specificity”, y los Descriptores en Ciencia de la Salud (DeCS). “sensibilidad y especificidad”, “pepsinógenos”, “gastritis atrófica”, “estómago”, “biomarcadores”, “neoplasias gástricas”. Estos términos fueron asociados utilizando operadores booleanos como AND junto con los siguientes términos:

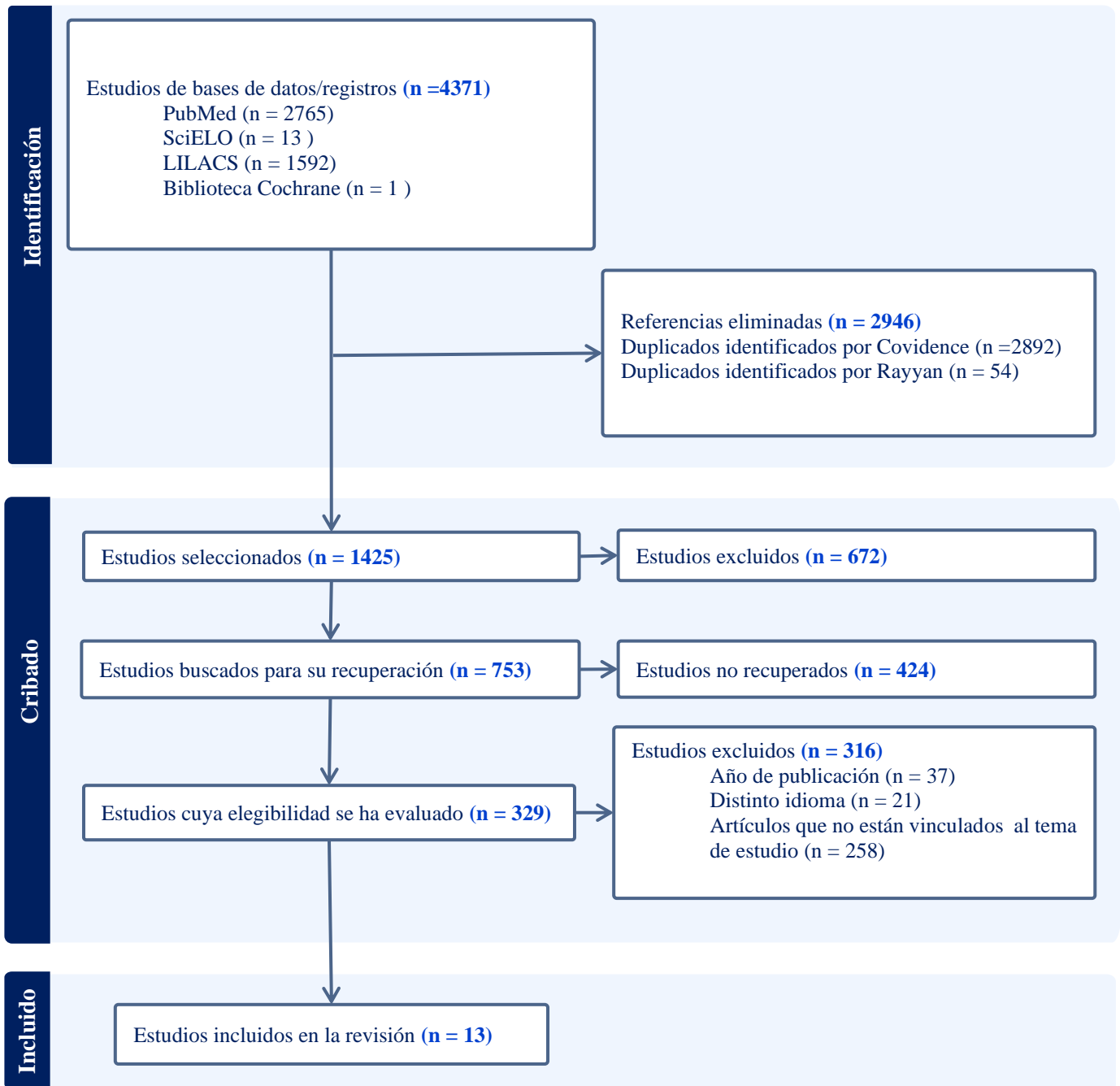
- ((Pepsinogens) AND (Gastritis, Atrophic))
- ((Pepsinogens) AND (Stomach Neoplasms))
- ((Sensitivity and Specificity) AND (Pepsinogens)) AND (Gastritis, Atrophic)
- ((Sensitivity and Specificity) AND (Pepsinogens)) AND (Stomach Neoplasms)
- (Biomarkers) AND (Pepsinogens) AND (Stomach Neoplasms) AND (Gastritis, Atrophic)
- non-invasive pepsinogen I II serological test for gastric atrophy and gastric cancer
- pepsinogen I II and gastric cancer
- pepsinogen I II and gastric atrophy

Para esta revisión sistemática, se seleccionaron los textos en inglés y español publicados en el año 2012 al 2022.

Se obtuvo un total de 4371 estudios mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed= 2765, SciELO= 13, Lilacs= 1592, Biblioteca Cochrane= 1). Se llevó a cabo un proceso de cribado inicial utilizando las herramientas Covidence (<https://www.covidence.org/>) para la eliminación de duplicados y Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) para verificar que no hubiera quedado ningún duplicado, además de realizar las demás etapas de cribado. Después de depurar y

eliminar los duplicados, se determinaron 1425 estudios. Posteriormente, se recuperó un total de 753 artículos relevantes que fueron seleccionados de acuerdo con el título y/o resumen; después, se obtuvo un total de 329 estudios a texto completo que se analizaron para la elegibilidad. Después de examinar los artículos completos, 316 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión; finalmente, los artículos restantes (n = 13) fueron seleccionados para esta revisión (**Figura 2**).

**Figura 2.** *Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de Prisma.*



## **5.5 Proceso de Recopilación y Extracción de Datos**

Del listado final de artículos seleccionados se obtuvo la información más relevante para cada estudio, con la finalidad de dar una respuesta a los objetivos planteados en esta revisión. Primeramente, se elaboró una tabla (**Anexo 1**) con las características más importantes de los estudios seleccionados, como: título, autor, año, tipo de estudio, población, metodología y URL/DOI. Todos los estudios seleccionados en esta revisión sistemática se publicaron en inglés y español. El año de publicación varió en los 13 artículos entre los años 2012 al 2022. Precisamente tres de estos estudios se publicaron en 2014, 2021 y 2022, y un estudio en 2013, 2016, 2017 y 2019. Así mismo, el desarrollo de cada uno se dio en diferentes partes del mundo, predominando China con 4 estudios, seguido de Irán con tres, Mongolia, Rusia, EEUU, Finlandia, Colombia y Francia con uno. Con respecto al tipo de estudio, seis fueron de casos y controles, cinco analítico de cohorte transversal, uno cohorte, uno transversal.

## **5.6 Listado de Datos**

Las variables seleccionadas en cada uno de los estudios para responder a los objetivos planteados fueron: Indicar la sensibilidad y especificidad del pepsinógeno I/II en la atrofia gástrica y cáncer gástrico, y valorar el cociente pepsinógeno I/II como biomarcador de atrofia gástrica y cáncer gástrico.

## **5.7 Evaluación de la Calidad**

- **Riesgo de Sesgo entre los Estudios**

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta JBI (Jhoanna Briggs Institute) para estudios transversales, cohorte, sistemática, casos y controles. La JBI ofrece una metodología para evaluar la credibilidad, pertinencia y resultados de los documentos publicados. Esta herramienta utiliza una serie de preguntas para determinar si un estudio es aplicable, no aplicable, poco claro o no corresponde (Santos et al., 2018).

De estos artículos, seis fueron de casos y controles, cinco analítico de cohorte transversal, uno cohorte, uno transversal, los cuales fueron evaluados mediante un cuestionario compuesto por 11, 8 y 10 preguntas, respectivamente, con opciones de respuesta que incluían: Sí, No, Poco Claro y No aplica, seguidamente se calcula el porcentaje de sesgo dividiendo este conteo por el número total de preguntas con respuestas “Si” y multiplicándolo por 100, teniendo en cuenta que un porcentaje  $\geq 70\%$  representa un sesgo bajo, 50-69 % sesgo moderado y  $< 50\%$  sesgo alto. Dentro de la evaluación todos los artículos presentaron un resultado  $\geq 50\%$  que representa un riesgo de

sesgo moderado y bajo, garantizando así la integridad, validez y fiabilidad en sus resultados y hallazgos obtenidos en esta revisión (**Anexo 2**).

- **Evaluación de Calidad de Revisión Sistemática**

En la presente revisión sistemática se evaluaron la calidad y la presencia de sesgos (**Anexo 3**). En donde se empleó la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), la cual nos proporciona una orientación sobre los componentes que debe contar en una revisión sistemática (Page et al., 2021). Para esta evaluación se revisaron los 27 ítems que conforman el PRISMA, que abarcan título, resumen, metodología, resultados, discusión y otra información adicional. Luego de la calificación para cada apartado antes mencionado, se pudo obtener un resultado del 74.07 %, que se clasifica dentro de un riesgo de sesgo bajo. Por lo tanto, la metodología empleada dentro de esta investigación es eficiente y de la misma los resultados obtenidos son confiables.

## **5.8 Síntesis de Resultados**

De los artículos seleccionados se presentaron los resultados obtenidos en tablas respecto a las variables que se identificaron durante la revisión sistemática, analizando la sensibilidad, especificidad y la valoración del pepsinógeno I/II en el diagnóstico de la atrofia gástrica y cáncer gástrico las cuales se ordenaron en relación a los objetivos planteados.

## **5.9 Difusión de resultados**

Se pretende difundir los resultados obtenidos mediante la publicación en revistas científicas, luego de la sustentación ante el tribunal designado para la obtención del título de Licenciada en Laboratorio Clínico.

## 6. Resultados

A continuación, se presentan los resultados de los 13 estudios revisados en esta investigación, los cuales utilizaron muestras serológicas para evaluar los niveles de pepsinógeno I/II. Respecto a las técnicas de análisis empleadas en estos estudios, se utilizaron ELISA y CLIA. Estos resultados están estructurados de acuerdo con los objetivos específicos del estudio, con el propósito de abordar la pregunta de investigación planteada y proporcionar una comprensión más clara de los hallazgos presentados en las tablas y figuras siguientes.

En la **Tabla 1** se presentan los resultados de sensibilidad y especificidad del biomarcador PG I/II serológico para detectar la atrofia gástrica y cáncer gástrico.

En el contexto de la atrofia gástrica, los resultados de varios estudios muestran diferentes niveles de sensibilidad y especificidad del PG I/II como se ilustra en la (**Figura 3**). Según Chapelle et al. (2022), la sensibilidad mínima fue del 45%, mientras que Koivurova et al. (2021) reportaron una sensibilidad máxima del 100%, resultando una mediana general del 71%. En cuanto a la especificidad, Dondov et al. (2022) encontraron un mínimo del 45%, mientras que Koivurova et al. (2021) mostraron un máximo del 99%, por lo tanto, se obtuvo una mediana aproximada del 83%.

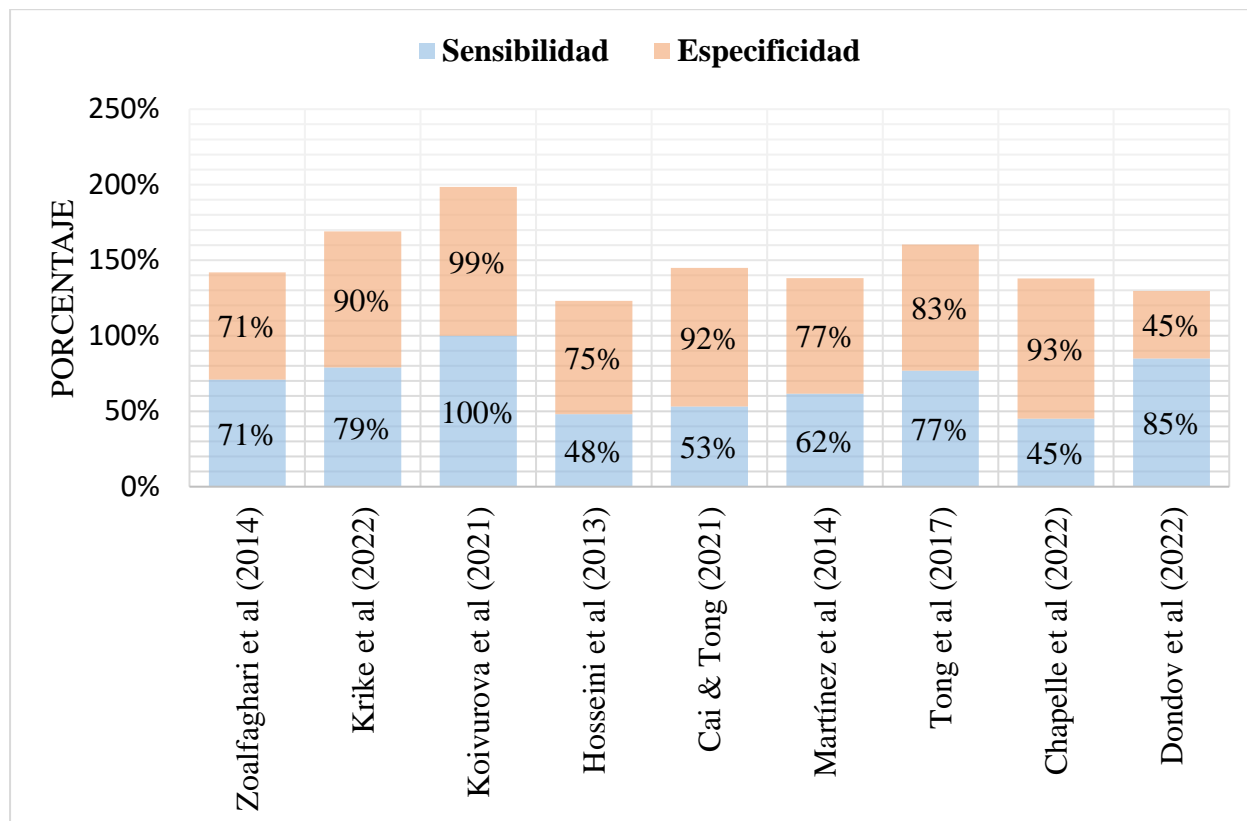
En el análisis del cáncer gástrico, los estudios han revelado una gama variada de sensibilidad y especificidad del marcador PG I/II, como se observa en la (**Figura 4**). Kurilovich et al. (2016) revela una sensibilidad mínima del 39%, mientras que Mansour et al. (2019) reportan una sensibilidad máxima del 90%, resultando en una mediana aproximada del 80%. Respecto a la especificidad, Shen et al. (2021) destacan un mínimo del 48%, mientras que Mansour et al. (2019) un máximo del 94%, obteniéndose una mediana cercana al 77%.

**Tabla 1.** *Sensibilidad y especificidad del pepsinógeno I/II en la atrofia gástrica y cáncer.*

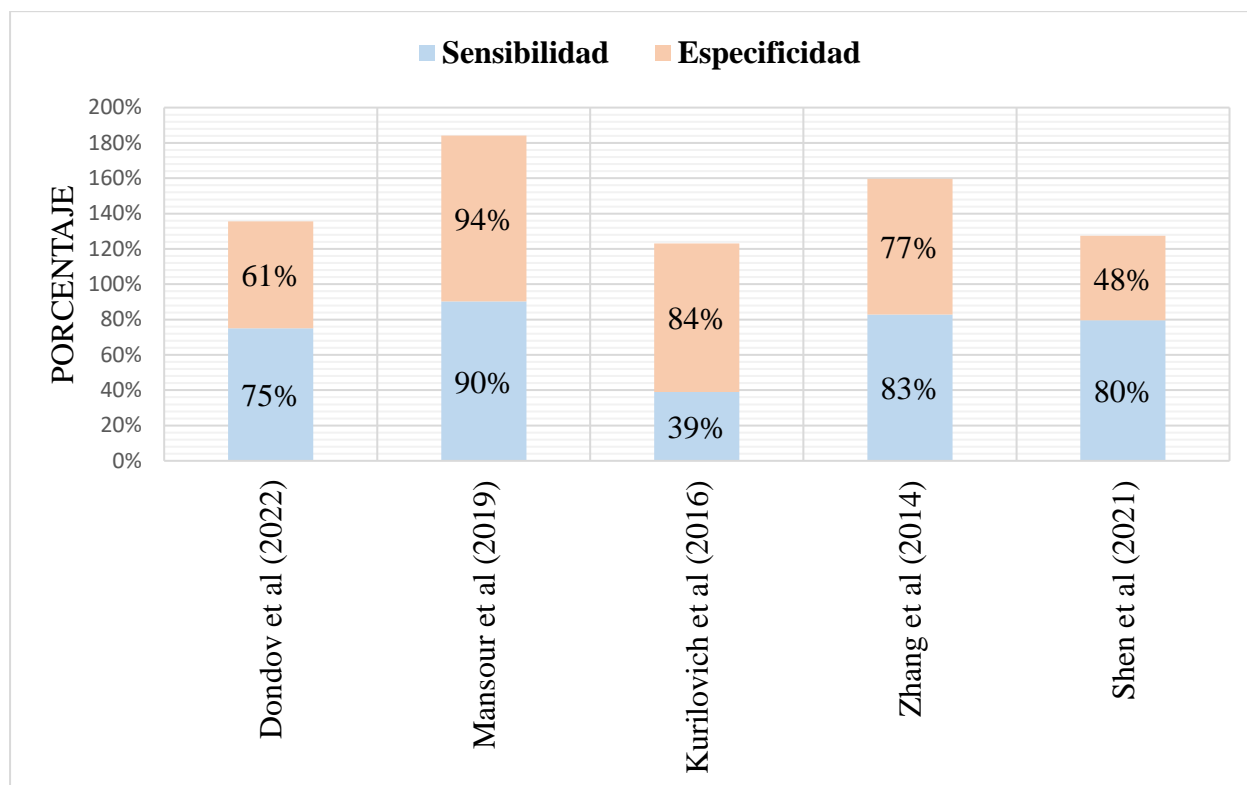
N°	Autor	Año	Tipos de Patologías	Sensibilidad	Especificidad
1	Zoalfaghari et al	2014	Atrofia gástrica	71%	71%
2	Krike et al	2022	Atrofia gástrica	79%	90%
3	Koivurova et al	2021	Atrofia gástrica	100%	99%
4	Hosseini et al	2013	Atrofia gástrica	48%	75%
5	Cai & Tong	2021	Atrofia gástrica	53%	92%
6	Martínez et al	2014	Atrofia gástrica	62%	77%

7	Tong et al	2017	Atrofia gástrica	77%	83%
8	Chapelle et al	2022	Atrofia gástrica	45%	93%
9	Dondov et al	2022	Atrofia gástrica	85%	45%
			Cáncer gástrico	75%	61%
10	Mansour et al	2019	Cáncer gástrico	90%	94%
11	Kurilovich et al	2016	Cáncer gástrico	39%	84%
12	Zhang et al	2014	Cáncer gástrico	83%	77%
13	Shen et al	2021	Cáncer gástrico	80%	48%

**Figura 3.** Sensibilidad y especificidad del pepsinógeno I/II en la atrofia gástrica.



**Figura 4.** Sensibilidad y especificidad del pepsinógeno I/II en el cáncer gástrico.



Para cumplir con el segundo objetivo, se seleccionaron 12 artículos, los cuales formaban parte de los 13 artículos estudiados en la presente revisión sistemática. En este sentido, es importante destacar que no todos los estudios incluyen la medida de la AUC del biomarcador. No obstante, el análisis se ha llevado a cabo con la información disponible. En la **Tabla 2** presenta la evaluación del cociente pepsinógeno I/II como biomarcador de la atrofia gástrica y cáncer gástrico, donde indica los valores del AUC una medida estadística que permite valorar la eficacia de una prueba diagnóstica al evaluar su capacidad de discriminación y determina su efectividad.

En cuanto a la atrofia gástrica representada en la (**Figura 5**), el estudio de Hosseini et al. (2013) muestra un AUC mínimo de 0,61, mientras que Koivurova et al. (2021) señala un AUC máximo de 1,00, resultando en una mediana de aproximadamente 0,71. En relación al cáncer gástrico, el PG I/II en la misma figura exhibe un AUC mínimo de 0,72 según Dondov et al. (2022), mientras que Mansour et al. (2019) indica un AUC máximo de 0,91, generando una mediana general de 0,80.

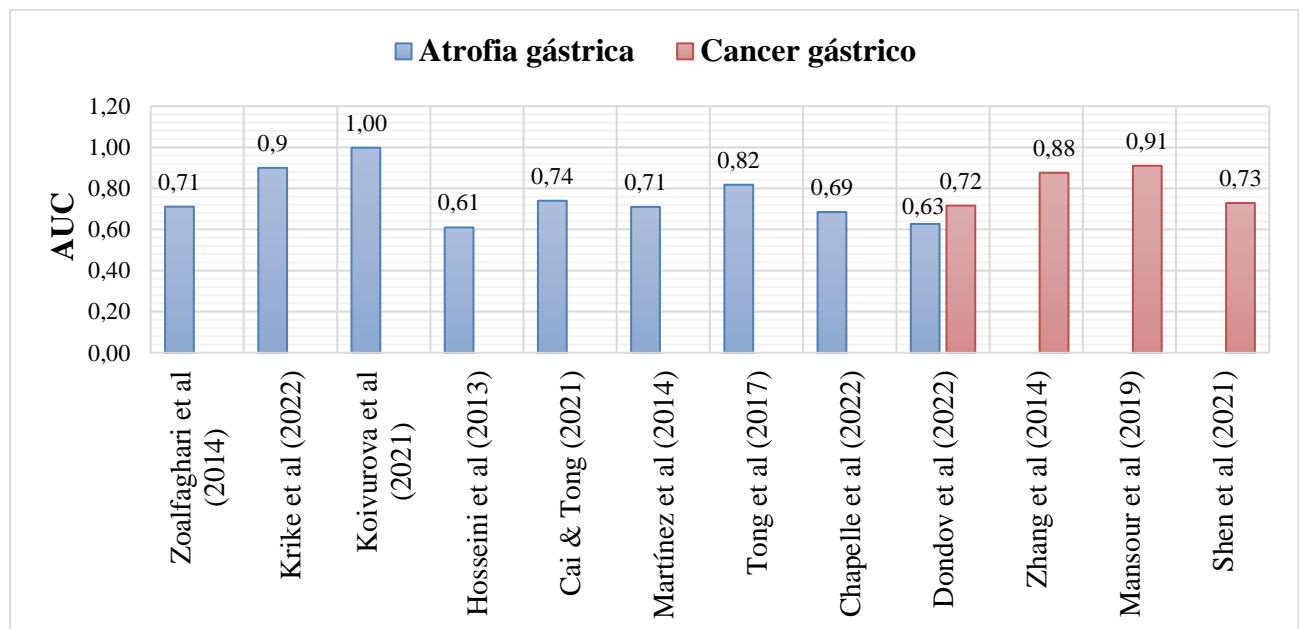


**Tabla 2.** Evaluación del cociente pepsinógeno I/II como biomarcador de la atrofia gástrica y cáncer gástrico.

N°	Autor	Año	Tipos de patologías	AUC
1	Zoalfaghari et al	2014	Atrofia gástrica	0,71
2	Krike et al	2022	Atrofia gástrica	0,90
3	Koivurova et al	2021	Atrofia gástrica	1,00
4	Hosseini et al	2013	Atrofia gástrica	0,61
5	Cai & Tong	2021	Atrofia gástrica	0,74
6	Martínez et al	2014	Atrofia gástrica	0,71
7	Tong et al	2017	Atrofia gástrica	0,82
8	Chapelle et al	2022	Atrofia gástrica	0,69
9	Dondov et al	2022	Atrofia gástrica	0,63
			Cáncer gástrico	0,72
10	Mansour et al	2019	Cáncer gástrico	0,91
11	Zhang et al	2014	Cáncer gástrico	0,88
12	Shen et al	2021	Cáncer gástrico	0,73

Nota: Área bajo de la curva (AUC).

**Figura 5.** AUC del pepsinógeno I/II para la evaluación del biomarcador en la atrofia gástrica y cáncer gástrico.



## 7. Discusión

La atrofia gástrica es una condición precancerosa que aumenta el riesgo de cáncer gástrico, la progresión de este cáncer está asociada con la atrofia progresiva de las glándulas gástricas y cambios en la función secretora, lo que puede llevar al desarrollo de cáncer (Manzano & Morillas, 2012). El cáncer gástrico es una carga significativa a nivel mundial, con altas tasas de incidencia y mortalidad, especialmente en regiones como América del Sur y Asia oriental. En Ecuador, el cáncer gástrico es una preocupación de salud pública importante, siendo la primera causa de muerte por cáncer (Lordick et al., 2022; Muñoz et al., 2021).

En el presente trabajo donde se analiza la eficiencia del marcador pepsinógeno I/II; tenemos que para la atrofia gástrica se evidenció, que el PG I/II presentó una sensibilidad mediana aproximadamente del 71% lo que significa que es una prueba diagnóstica regular que puede identificar correctamente casos de atrofia gástrica. En relación al estudio de Tong et al. (2017), se observa una aproximación en los valores de sensibilidad, alcanzando el 77%, lo que sugiere una cierta consistencia entre los resultados de ambas investigaciones. Respecto a la especificidad, se evidenció una mediana aproximadamente del 83%, indicando que es un biomarcador bueno para identificar correctamente a los pacientes que no sufren de atrofia gástrica.

En un estudio realizado por Koivurova et al. (2021), se informó una sensibilidad máxima del 100% y una especificidad del 99%, lo que indica que el biomarcador utilizado fue muy eficaz tanto para identificar a todos los individuos con atrofia gástrica como para excluir a la mayoría de las personas sin la enfermedad. Este resultado se logró mediante la aplicación de criterios específicos, como la suspensión de la medicación con inhibidores de la bomba de protones (IBP) una semana antes de la prueba de pepsinógeno I/II para garantizar la precisión de los resultados, minimizando el riesgo de resultados falsos positivos y negativos. Los IBP, que reducen la producción de ácido en el estómago, pueden alterar los niveles de pepsinógeno, lo que puede llevar a resultados inexactos (Aguilera et al., 2016).

En el estudio realizado por Chapelle et al. (2022), se reportó una sensibilidad mínima del 45% similar a la especificidad mínima del 45% encontrada en el estudio de Dondov et al. (2022). Esto se debe a que no contaban con suficientes pacientes con atrofia gástrica. Con pocos pacientes que realmente padecen esta condición, la capacidad de la prueba para identificar correctamente a aquellos con la enfermedad disminuye. Esto ocurre porque, con menos casos positivos, es más difícil establecer un patrón claro que permita a la prueba distinguir entre pacientes con y sin atrofia

gástrica. Los estudios con muestras pequeñas son más susceptibles a la variabilidad y al sesgo aleatorio. La falta de suficientes casos positivos puede llevar a estimaciones inexactas de la sensibilidad, subestimando la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en una población más grande y diversa (Zagari et al., 2017).

Además, el estudio de Chapelle et al. (2022), no consideró criterios de exclusión adecuados, por lo que incluyó a pacientes con condiciones o factores que pueden afectar los niveles de pepsinógeno, como el uso de medicamentos gástricos, infecciones concomitantes o enfermedades inflamatorias. Estas interferencias pueden causar fluctuaciones en los niveles de biomarcadores, llevando a resultados falsos negativos y disminuyendo la sensibilidad de la prueba.

Al analizar la variedad de resultados, la mayoría de los autores destacan la utilidad diagnóstica del cociente pepsinógeno I/II en sus estudios sobre la atrofia gástrica, donde presentan una sensibilidad regular del 71%, 79%, 53%, 62% y 77% (Zoalfaghari et al., 2014; Krike et al., 2022; Cai & Tong., 2021; Martínez et al., 2014; Tong et al., 2017), una especificidad buena del 90%, 92%, 93%. 83% (Krike et al., 2022; Cai & Tong., 2021; Chapelle et al., 2022; Tong et al., 2017) y con una especificidad excelente del 99% (Koivurova et al., 2021).

Cabe mencionar que, en el estudio de Hosseini et al., 2013 menciona que una combinación de anticuerpo anti-Helicobacter sérico, gastrina y pepsinógeno mejora la sensibilidad y especificidad de la prueba en la atrofia gástrica.

En el ámbito del diagnóstico del cáncer gástrico, el biomarcador pepsinógeno I/II muestra una sensibilidad mediana del 80%, lo que indica que es una prueba buena y puede identificar adecuadamente casos de cáncer gástrico. Un estudio realizado por Zhang et al. (2014) revela una similitud en los valores de sensibilidad, alcanzando el 83%, lo que sugiere una coherencia entre los resultados de ambas investigaciones. En cuanto la mediana de la especificidad, es del 77%, indicando que el biomarcador es regular para distinguir correctamente a los pacientes que no padecen cáncer.

Sin embargo, el estudio realizado por Mansour et al. (2019) reportó una sensibilidad máxima del 90% y una especificidad del 94%, destacando el biomarcador como excelente para la detección del cáncer gástrico. Este alto desempeño se debe a que el estudio aplicó criterios de exclusión rigurosos, eliminando pacientes con antecedentes de cirugía gástrica o tratamientos previos para cáncer gástrico, como quimioterapia o radioterapia. Estos tratamientos pueden alterar los niveles de pepsinógeno I/II, por lo que, al excluir a estos pacientes, el estudio asegura que los

niveles medidos reflejen con mayor precisión el estado real del cáncer gástrico sin interferencias adicionales (Mansour et al, 2019).

Además, realizó una lista de verificación para todos los pacientes, que incluía factores como edad, sexo y tabaquismo, que pueden influir en los niveles de pepsinógeno. Se observó que los niveles de pepsinógeno I/II eran más bajos en hombres en comparación con mujeres, atribuido principalmente a diferencias hormonales. La variabilidad en los niveles del biomarcador puede ser mayor en poblaciones de edad avanzada debido a diferencias biológicas y estado de salud general. El tabaquismo también se identificó como un factor de riesgo relevante; los participantes sanos que eran fumadores mostraron un cociente pepsinógeno I/II más bajo en comparación con los no fumadores este factor puede influir en los niveles de biomarcadores como el pepsinógeno I/II, afectando así la precisión de la prueba diagnóstica. (Mansour et al, 2019).

El estudio de Kurilovich et al. (2016) reportó una sensibilidad mínima del 39%, lo cual se debe en parte a la falta de datos sobre la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori* en los sujetos lo que puede afectar la precisión en la evaluación del riesgo de enfermedad, reduciendo así la sensibilidad de la prueba.

Además, los resultados positivos del PGI/PGII en poblaciones asiáticas no se han replicado consistentemente en poblaciones caucásicas, lo que sugiere que la efectividad de esta prueba varía según la población. Factores geográficos, étnicos, genéticos, ambientales y de estilo de vida pueden influir en los niveles del biomarcador y en la precisión de la prueba. Por lo tanto, es fundamental realizar estudios específicos en cada nueva población antes de aplicar una prueba de biomarcador para garantizar su efectividad y precisión (Kurilovich et al., 2016).

Por otro lado, el estudio de Hosseini et al. (2013) mostró una especificidad mínima del 48%. Esto es debido a que los niveles séricos del biomarcador estudiado fueron superiores a los niveles esperados proporcionados por el fabricante del kit de prueba. Esto puede deberse a diferencias nutricionales o genéticas entre la población estudiada. Si los niveles séricos en la población estudiada son consistentemente más altos que los niveles de referencia establecidos, la especificidad de la prueba puede disminuir, ya que se pueden producir más falsos positivos.

Adicionalmente, todos los pacientes en el estudio presentaban inflamación gástrica, lo cual puede alterar los niveles de los biomarcadores y contribuir a la disminución de la especificidad. También, la falta de consideración de factores como la edad, el género y el tabaquismo, que pueden

influir significativamente en los niveles de pepsinógeno, introduce variabilidad en los resultados y reduce aún más la especificidad de la prueba (Hosseini et al, 2013).

Por lo tanto, se observa que en la mayoría de los estudios el biomarcador muestra una capacidad positiva de detección del cáncer gástrico, con valores de sensibilidad buenos del 90%, 83% y 80% (Krike et al., 2022; Tong et al., 2017; Shen et al., 2021), 61%, 77%, 94% y 84% (Dondov et al., 2022; Martínez et al., 2014; Mansour et al., 2019; Kurilovich et al., 2016).

Para la evaluación del cociente pepsinógeno I/II como biomarcador de la atrofia gástrica se muestra AUC mediana aproximadamente del 0,71, lo que indica una capacidad de discriminación regular. Según el estudio de Hosseini et al (2013) señala un AUC mínima de 0,61 que es menor que 0,71, lo que sugiere una discriminación regular en el diagnóstico de atrofia gástrica. Mientras el autor Koivurova et al (2021) indica un AUC máxima de 1,00 valor que refiere a una predicción perfecta. Los resultados de los diferentes estudios sugieren que el pepsinógeno I/II tiene una capacidad regular como biomarcador en el diagnóstico de atrofia gástrica.

Mientras que, respecto al cáncer gástrico se presenta un AUC mediana de 0,80, lo que significa que tiene una capacidad buena de discriminación por lo que es útil en el diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, en el estudio realizado por Dondov et al. (2022), informó un valor mínimo de AUC de 0,72, que sugiere una capacidad de discriminación regular. Por otro lado, Mansour et al. (2019) encontró un valor máximo de AUC de 0,91, que indica una capacidad buena de predicción por parte del biomarcador.

Las variaciones en el AUC pueden deberse a que los estudios evaluados utilizan diferentes diseños de investigación, como estudios de cohorte, transversales y de caso-control, cada uno con configuraciones que afectan la medición del AUC. La manera en que se recopilan y analizan los datos puede introducir variabilidad en los resultados (Zagari et al., 2017).

Además, los kits de pruebas de pepsinógeno de distintos fabricantes pueden tener diferentes metodologías y, niveles de sensibilidad y especificidad, lo que también puede influir en el AUC reportado en diversos estudios. La disimilitud en los resultados también podría deberse a los distintos métodos empleados para seleccionar a los participantes (Hosseini et al ,2013).

El punto de corte empleado puede impactar el AUC debido a las diferencias entre las poblaciones estudiadas, el método de medición y los enfoques estadísticos utilizados para establecer dicho punto de corte. Estos factores pueden causar discrepancias en los resultados entre estudios (Huang et al, 2015).

Por lo tanto, la variación en los niveles de pepsinógeno I/II en términos de sensibilidad, especificidad y el AUC puede ser resultado de las distintas condiciones bajo las cuales se llevaron a cabo los estudios, tales como, la diversidad de la población entre países, las diferencias étnicas, la edad, el sexo, hábitos de fumar, el tamaño de la población estudiada, variabilidad en el diseño de estudio, kits de pruebas de pepsinógeno de distintos fabricantes y varios valores de punto de corte establecido en cada estudio, entre otros. (Huang et al., 2015; Terasawa et al., 2014; Tong et al., 2017).

A pesar de la variabilidad general en los niveles de pepsinógeno I/II, se ha podido determinar que este biomarcador no invasivo sirve como un respaldo en la utilidad diagnóstica tanto para la atrofia gástrica como para el cáncer gástrico. Por ende, puede ser una herramienta valiosa, siempre que se desarrollen estrategias adecuadas para la realización de la prueba (Huang et al., 2015).

## **7.1 Limitaciones**

Esta revisión sistemática fue realizada con algunas limitaciones, especialmente durante el proceso de selección de los estudios. Se encontraron dificultades debido a que algunos estudios relevantes no tenían acceso al texto completo, otros requerían pago para acceder a su información, y algunos estaban en idiomas diferentes al establecido. Además, algunos estudios estaban fuera del período de tiempo establecido para la revisión. También se observó que gran parte de los artículos revisados contenían información que no guardaba relación con el tema de investigación, especialmente en lo que respecta a la población estudiada. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, la información obtenida de los estudios incluidos fue de calidad y permitió describir adecuadamente la sensibilidad, especificidad y la evaluación del pepsinógeno I/II en relación al cáncer gástrico y la atrofia gástrica.

## 8. Conclusiones

- Mediante esta revisión sistemática se pudo indicar la precisión de los métodos utilizados en diversas investigaciones examinadas. En cuanto al pepsinógeno I/II en la atrofia gástrica, se observó una capacidad de detección del 71% (regular) y una capacidad de distinguir entre casos positivos y negativos del 83% (buena). Para el cáncer gástrico, la sensibilidad fue del 80% (buena) y la especificidad fue del 77% (regular). Por lo tanto, los niveles de sensibilidad y especificidad del pepsinógeno I/II no alcanzan los estándares de eficiencia establecidos debido a factores como la diversidad de la población entre países, las diferencias étnicas, la edad, el sexo, hábitos de fumar, el tamaño de la población estudiada, variabilidad en el diseño de estudio, kits de pruebas de pepsinógeno de distintos fabricantes y varios valores de punto de corte establecido en cada estudio, entre otros.
- Asimismo, al evaluar el valor discriminatorio del cociente pepsinógeno I/II mediante la medida estadística AUC, encontramos que presenta una mediana de 0,71 para atrofia gástrica y para el cáncer obtuvo una mediana de 0,80. Esto sugiere que el pepsinógeno I/II es una prueba diagnóstica buena más para la detección del cáncer gástrico que para la atrofia gástrica. Por lo tanto, los niveles del AUC del pepsinógeno I/II no alcanzan los estándares de eficiencia establecidos debido a los factores ya mencionados del punto anterior.

## 9. Recomendaciones

- Según lo evaluado en esta revisión sistemática, es crucial continuar investigando el diagnóstico de la atrofia gástrica, dado que se trata de una condición precancerosa que, si no se detecta a tiempo, puede evolucionar a cáncer gástrico a largo plazo, lo cual podría aumentar las tasas de mortalidad en las poblaciones afectadas. Además, se sugiere que los estudios se centren en la población latinoamericana, ya que el pepsinógeno I/II es un biomarcador relevante para identificar la enfermedad en etapas tempranas, lo que podría beneficiar especialmente a esta población. Es importante destacar que esta revisión se ha llevado a cabo desde una perspectiva global.
- Asimismo, es importante fomentar la investigación sobre biomarcadores como el pepsinógeno I/II, que pueden ser útiles en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con estas enfermedades y condiciones similares.
- Por último, se recomienda una estrategia de combinación de pruebas serológicas y biomarcadores junto con el PGI/II con el fin de potenciar el valor predictivo en el diagnóstico de ambas enfermedades e incluir criterios de exclusión para realizar la prueba.



## 10. Bibliografías

- Aguilera, L., Prados, A., Martín, C., Martínez, A., (2016). *Consideraciones Prácticas en el Manejo de los Inhibidores de la Bomba de Protones*. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 108(3), 145–153. [https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es\\_revision.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n3/es_revision.pdf)
- Barreno, R. (2018). *Validación de la relación pepsinógeno I/pepsinógeno II como test de screening en sujetos con atrofia gástrica* <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16398/1/T-UCE-0006-CME-067-P.pdf>
- Brito, B., Silva, F., Soares, A., Pereira, V., Cordeiro, M., Sampaio, M., Moreira, P., & Melo, F. (2019). *Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection*. *World Journal of Gastroenterology*, 25(37), 5578–5589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>
- Cai, H., & Tong, Y. (2021). *Association of serum pepsinogen with degree of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population*. *World J Clin Cases*, 9(31), 9431–9439. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9431>
- Canseco, L., Zamudio, F., Sánchez, R., Trujillo, M., Domínguez, S., & López, C. A. (2019). *Gastric cancer epidemiology in tertiary healthcare in Chiapas*. *Revista de Gastroenterología de Mexico*, 84(3), 310–316. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.06.006>
- Cerda, J., & Cifuentes, L. (2012). *Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos*. *Revista Chilena de Infectología*, 29(2), 138–141. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000200003>
- Chapelle, N., Osmola, M., Martin, J., Blin, J., Leroy, M., Jirka, I., Moussata, D., Lamarque, D., Olivier, R., Tougeron, D., Hay-Lombardie, A., Bigot-Corbel, E., Masson, D., Mosnier, J. F., & Matysiak-Budnik, T. (2022). *Serum Pepsinogens Combined with New Biomarkers Testing Using Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Non-Invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis: A Prospective, Multicenter Study*. *Diagnostics*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030695>
- Cruz, A. (2018). *Lesiones Premalignas Gástricas Y Helicobacter Pylori: Propuesta De Algoritmo De Manejo*. 14–14. <https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/1d12aa5e-32f0-466d-af4b-9652de5bc47f/content>

- Díaz, P., Valderrama, M., Bravo, J., & Quest, A. (2018). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Frontiers in Microbiology*, 9(JAN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00005>
- Dondov, G., Amarbayasgalan, D., Batsaikhan, B., Badamjav, T., Batbaatar, B., Tuvdenjamts, B., Tumurbat, N., Davaa, B., Purevdorj, E., Nyamaa, B., & Lonjid, T. (2022). Diagnostic performances of pepsinogens and gastrin-17 for atrophic gastritis and gastric cancer in Mongolian subjects. *PLoS ONE*, 17(10 October), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274938>
- García, R., Feraud, D., Lugo, S., Machado, H., & Abeledo, M. (2014). Comparación entre un ELISA indirecto y la técnica de aglutinación microscópica para la detección de anticuerpos antileptospirales en caninos. *Revista de Salud Animal*, 36(2), 118–123. <http://scielo.sld.cu/pdf/rsa/v36n2/rsa07214.pdf>
- Feng, W., Zhen, F., Yuan, Y., De-Bin, W., Natalia, V., Yu-Qi, Z., Jun, C., Hong, W., Yu-Dong, S., Zhen-Lin, X., & Bruce, H. (2018). Chemiluminescent Enzyme Immunoassay and Bioluminescent Enzyme Immunoassay for Tenuazonic Acid Mycotoxin by Exploitation of Nanobody and Nanobody-Nanoluciferase Fusion. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/doi:10.1021/acs.analchem.0c02338>
- Gonzales, L., Echevarria, R., Colona, E., Aguilar, L., & Amat, C. (2016). Desarrollo de ELISA sándwich indirecto para la determinación de antígenos de excreción-secreción de *Fasciola hepatica*. *Revista Peruana de Biología*, 23(1), 47–52. <https://www.redalyc.org/pdf/1950/195045766006.pdf>
- Haejin, I., Sarkar, S., Ward, J., Friedmann, P., Parides, M., Yang, J., & Epplein, M. (2022). Serum Pepsinogen as a Biomarker for Gastric Cancer in the United States: A Nested Case–Control Study Using the PLCO Cancer Screening Trial Data. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 31(7), 1426–1432. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1328>
- Hosseini, M., Amoueian, S., Attaranzadeh, A., Montazer, M., Soltani, G., Asadollahi, K., & Abangah, G. (2013). Serum gastrin 17, pepsinogen I and pepsinogen II in atrophic gastritis patients living in North-East of Iran. *J Res Med Sci*, 18(3), 225–229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732904>
- Huang, Y., Yu, J., Kang, W., Ma, Z., Ye, X., Tian, S., & Yan, C. (2015). Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: A systematic

- review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *10*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142080>
- Ishaq, S., & Nunn, L. (2015). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: A state of the art review. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, *8*(6), S6–S14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495426/>
- Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N., & Kamangar, F. (2014). *Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *23*(5), 700–713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
- Koivurova, O., Koskela, R., Blomster, T., Ala-Rämi, A., Lumme, H., Kettunen, O., Hukkanen, J., Karttunen, T., Mäkinen, M., Ronkainen, J., & Syrjänen, K. (2021). *Serological Biomarker Panel in Diagnosis of Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel(®) Test. Anticancer Res*, *41*(11), 5527–5537. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15366>
- Kriķe, P., Shums, Z., Poļaka, I., Kikuste, I., Vanags, I., Tolmanis, I., Isajevs, S., Liepniece, I., Santare, D., Tzivian, L., Rudzīte, D., Song, M., Camargo, M., Norman, G., & Leja, M. (2022). *The Diagnostic Value of Anti-Parietal Cell and Intrinsic Factor Antibodies, Pepsinogens, and Gastrin-17 in Corpus-Restricted Atrophic Gastritis. Diagnostics (Basel)*, *12*(11). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112784>
- Kurilovich, S., Belkovets, A., Reshetnikov, O., Openko, T., Malyutina, S., Ragino, Y., Scherbakova, L., Leja, M., Paloheimo, L., Syrjänen, K., & Voevoda, M. (2016). *Stomach-specific biomarkers (GastroPanel) can predict the development of gastric cancer in a Caucasian population: A longitudinal nested case-control study in Siberia. Anticancer Research*, *36*(1), 247–254.
- López, R. (2012). *Desarrollo de Métodos Inmunoquímicos para el Análisis de los Fungicidas Estrobilurínicos Kresoxim-methyl y Trifloxystrobin. <https://roderic.uv.es/bitstreams/708628c5-ee02-495c-8e92-158b6ad29e59/download>*
- Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., Vogel, A., & Smyth, E. C. (2022). *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology*, *33*(10), 1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
- Mansour, F., Joukar, F., Baghaee, M., Sepehrimanesh, M., & Hojati, A. (2019). *Only serum*

- pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio are specific and sensitive biomarkers for screening of gastric cancer. Biomol Concepts, 10(1), 82–90. <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0010>*
- Mansour, F., Joukar, F., Baghaee, M., Sepehrimanesh, M., & Hojati, A. (2019). *Only serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio are specific and sensitive biomarkers for screening of gastric cancer. Biomolecular Concepts, 10(1), 82–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0010>*
- Manzano, M . Morillas, J. (2012). *Gastritis atrófica , ¿ es útil el seguimiento endoscópico ? 44–46. [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/50042511/70000201\\_S300\\_es-libre.pdf?1478048982=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DGastritis\\_atrofica\\_es\\_util\\_el\\_seguimient.pdf&Expires=1690149114&Signature=Ylyu9ZtYZp6r-H2BZF7~0~Bsf7r0LLTerczQ2~QySjbNF](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/50042511/70000201_S300_es-libre.pdf?1478048982=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DGastritis_atrofica_es_util_el_seguimient.pdf&Expires=1690149114&Signature=Ylyu9ZtYZp6r-H2BZF7~0~Bsf7r0LLTerczQ2~QySjbNF)*
- Martínez, T., Bravo, M., Núñez, D., Hernández, G., & Camorlinga, M. (2014). *Niveles séricos de pepsinógeno y su capacidad diagnóstica de atrofia gástrica en diferentes poblaciones colombianas. Revista Colombiana de Cancerología, 18(4), 166–178. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2014.07.005>*
- Miftahussurur, M., Agung Waskito, L., Aftab, H., Vilaichone, R., Subsomwong, P., Nusi, I. A., Syam, A. F., Ratanachu-Ek, T., Doohan, D., Siregar, G., Rezkitha, Y. A. A., Fauzia, K. A., Mahachai, V., & Yamaoka, Y. (2020). *Pepsinogens as a gastric cancer and gastritis biomarker in South Sermand Southeast Asian populations. PLoS ONE, 15(4), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230064>*
- Montero, N., Núñez, S., & Simancas, D. (2017). *The remarkable geographical pattern of gastric cancer mortality in Ecuador. Cancer Epidemiology, 51(August), 92–97. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.10.014>*
- Muñoz, R., Martínez, P., Paullán, V., & Rodríguez, G. (2021). *Clinical, histological, and endoscopic characterization of gastric cancer at the hospital de especialidades dr. Abel gilbert pontón, ecuador. Revista Colombiana de Gastroenterología, 36(2), 163–171. <https://doi.org/10.22516/25007440.558>*
- Ochoa, F. (2012). *Técnicas Inmunoenzimáticas Para Ensayos Clínicos De Vacunas Y Estudios Inmunoepidemiológicos. Obtenido de <https://www3.paho.org/cub/dmdocuments/PubFINLAY-LIBROTecInmunoParaEClinVacunas2012.pdf>*

- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E., Mayo, E., McDonald, S., Alonso, S. (2021). *Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas*. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., Shamseer, L., Tetzlaff, J., Akl, E., Brennan, S., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E., Mayo, E., McDonald, S., & Moher, D. (2021). *Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas*. *Revista Espanola de Cardiologia*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Park, Y. H., & Kim, N. (2015). *Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer*. *Journal of Cancer Prevention*, 20(1), 25–40. <https://doi.org/10.15430/jcp.2015.20.1.25>
- Pilico, P., Payet, E., Sánchez, J., Barreda, F., Polleti, L. (2012). *Evaluación de la Concentración Sérica de Pepsinógeno como Método de Tamizaje para Lesiones Premalignas del Cáncer Gástrico en una Población de Alto Riesgo de Lima Metropolitana*. 21–29. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/equ-6669>
- Ríos, J., Mercadillo, P., Yuil, E., & Ríos, M. (2012). *ELISA and its applications in Dermatology*. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 10(3), 212–222. [http://www.finlay.sld.cu/publicaciones/investigaciones/Tecnicas inmunoenzimaticas para ensayos clinicos de vacunas y estudios inmunoepidemiologicos.pdf](http://www.finlay.sld.cu/publicaciones/investigaciones/Tecnicas_inmunoenzimaticas_para_ensayos_clinicos_de_vacunas_y_estudios_inmunoepidemiologicos.pdf)
- Santos, W., Secoli, S., & Araújo, V. (2018). *El enfoque del Joanna Briggs Institute para revisiones sistemáticas*. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 26, e3074. <https://doi.org/10.1111/scs.12327.3>.
- Sarem, M., & Corti, R. (2020). *¿Por qué es importante detectar la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal gástrica? ¿Cuál es la forma adecuada de hacerlo?* *Revista de Gastroenterologia Del Peru : Organo Oficial de La Sociedad de Gastroenterologia Del Peru*, 40(3), 260–266. <https://doi.org/10.47892/rgp.2020.403.1126>
- Shen, H., Xiong, K., Wu, X., Cheng, S., Lou, Q., Jin, H., & Zhang, X. (2021). *The Diagnostic Value of Serum Gastrin-17 and Pepsinogen for Gastric Cancer Screening in Eastern China*. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 6894248-. <https://doi.org/10.1155/2021/6894248>

- Sierra, M., Cueva, P., Bravo, L., & Forman, D. (2016). *Stomach cancer burden in Central and South America. Cancer Epidemiology*, 44, S62–S73. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.008>
- Svetlana, K., Anna, B., Oleg., R., Tatyana, O., Sofja, M., Ylija, R., Lilija, S., Marcis., L, Lea, P. (2016). *Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. Anticancer Res*, 36(1), 247–253. - <https://ar.iiarjournals.org/content/36/1/247.long>
- Tamasaukas, R., Tamasauskas, C., Cobo, M., & Rivera, S. (2017). *Evaluación en campo de un ELISA indirecto, desarrollado con productos antigénicos especie-específicos de Trypanosoma vivax para el diagnóstico de la tripanosomosis bovina. Fases: I-Preparación y rendimiento de los antígenos, y II-Validación del Ac-ELISA h. Publicaciones.Ucuenca.Edu.Ec*, 8, 29–35. <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/maskana/article/view/1481>
- Terasawa, T., Nishida, H., Kato, K., Miyashiro, I., Yoshikawa, T., Takaku, R., & Hamashima, C. (2014). *Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109783>
- Tong, Y., Wu, Y., Song, Z., Yu, Y., & Yu, X. (2017). *The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: A diagnostic clinical research. BMC Gastroenterology*, 17(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0641-6>
- Valle, A. (2017). *Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones*. 1–77. [https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63201/Valle Benavides Ana Rocío del TFG.pdf](https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63201/Valle%20Benavides%20Ana%20Roc%20del%20TFG.pdf)
- Villarroel, N. (2019). *Identificar la hiponatremia como factor pronóstico en cáncer gástrico estadio clínico II, III y IV en pacientes de Solca-Quito en el periodo 2014 – 2016*. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/19478>
- Vizcaíno, G. (2017). *Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. Medicina & Laboratorio*, 23, 365–386. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883697/importancia-calculo-sensibilidad-y-especificidad.pdf>

- Wang, Y., Zhu, Z., Liu, Z., Zhao, Z., Xue, X., Li, X., Li, P., Rong, G., & Ma, Y. (2020). *Diagnostic value of serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin-17 levels for population-based screening for early-stage gastric cancer*. *Journal of International Medical Research*, 48(3). <https://doi.org/10.1177/0300060520914826>
- Wild, C., Weiderpass, E., (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. In International Agency for Research on Cancer. [https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/IARC World Cancer Report 2020.pdf](https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/IARC_World_Cancer_Report_2020.pdf)
- Yusefi, A., Lankarani, K., Bastani, P., Radinmanesh, M., & Kavosi, Z. (2018). *Risk factors for gastric cancer: A systematic review*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(3), 591–603. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.591>
- Zagari, R., Rabitti, S., Greenwood, D., Eusebi, L., Vestito, A., & Bazzoli, F. (2017). *Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 46(7), 657–667. <https://doi.org/10.1111/apt.14248>
- Zhang, X., Li, J., Zhang, G., Li, X., & Gu, H. (2014). *The value of serum pepsinogen levels for the diagnosis of gastric diseases in Chinese Han people in midsouth China*. *BMC Gastroenterol*, 14, 3-. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-3>
- Zoalfaghari, A., Aletaha, N., Roushan, N., Taslimi, R., Foroutan, H., & Faridnia, B. (2014). *Accuracy of pepsinogens for early diagnosis of atrophic gastritis and gastric cancer in Iranian population*. *Med J Islam Repub Iran*, 28, 150. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322333>

## 11. Anexos

**Anexo 1. Matriz de características de los estudios incluidos**

<i>N°</i>	<i>Título</i>	<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de Estudio</i>	<i>Población de estudio</i>	<i>Metodología</i>	<i>URL/DOI</i>
1	Diagnostic performances of pepsinogens and gastrin-17 for atrophic gastritis and gastric cancer in Mongolian subjects	Dondov et al	2022	Mongolia	Casos y controles	En el estudio, se incluyeron un total de 120 pacientes, algunos de los cuales presentaban cáncer gástrico y atrofia gástrica crónica.	Emplearon la técnica de ELISA para analizar el biomarcador PGI/PGII.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9576095/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9576095/</a>
2	Only serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio are specific and sensitive biomarkers for screening of gastric cancer	Mansour et al	2019	Irán	Casos y controles	En el estudio, se incluyeron 41 pacientes con cáncer gástrico y 82 voluntarios sanos.	La determinación de los niveles séricos de PG I/ PG II fueron analizados mediante ELISA.	<a href="https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0010">https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0010</a>
3	Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia	Kurilovich et al	2016	Rusia	Estudio prospectivo (casos y controles)	En el estudio, se incluyeron 52 pacientes diagnosticados con cáncer gástrico.	Las concentraciones del PGI/PGII evaluaron en muestras de suero mediante el ensayo de ELISA.	<a href="https://ar.iijournals.org/content/36/1/247.long">https://ar.iijournals.org/content/36/1/247.long</a>
4	Accuracy of pepsinogens for early diagnosis of atrophic gastritis and gastric cancer in Iranian population	Zoalfaghari et al	2014	Irán	Casos y Controles	Un total de 132 pacientes consecutivos que experimentaban síntomas gastrointestinales superiores fueron admitidos en el estudio, dentro de los cuales se encontraban pacientes diagnosticados con gastritis atrófica.	Se analizaron el PGI/PGI utilizando kits ELISA comerciales.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322333/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322333/</a>
5	The Diagnostic Value of Anti-Parietal Cell and Intrinsic Factor Antibodies, Pepsinogens, and Gastrin-17 in Corpus-Restricted Atrophic Gastritis	Krike et al	2022	EEUU	Cohorte	En el estudio, participaron 1978 pacientes con gastritis atrófica crónica.	Utilizaron la técnica de ELISA para el análisis del biomarcador PGI/PGII.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9689963/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9689963/</a>



6	The value of serum pepsinogen levels for the diagnosis of gastric diseases in Chinese Han people in midsouth China	Zhang et al	2014	China	Casos y controles	En el estudio participaron 248 pacientes con enfermedades gástricas, entre los cuales se encontraban aquellos que padecían cáncer gástrico.	Las concentraciones de PGI/II se detectaron mediante el kit de ELISA.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893538/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893538/</a>
7	The Diagnostic Value of Serum Gastrin-17 and Pepsinogen for Gastric Cancer Screening in Eastern China	Shen et al	2021	China	Analítico de cohorte transversal	El estudio contó con la participación de 834 individuos, entre los cuales se encontraban aquellos que padecían cáncer gástrico.	Las concentraciones del PGI/PGII fueron determinadas cuantitativamente por el método de ELISA.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8055402/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8055402/</a>
8	Serological Biomarker Panel in Diagnosis of Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel® Test	Koivurova et al	2021	Finlandia	Analítico de cohorte transversal	En el estudio, se involucraron 522 individuos, entre los cuales se encontraban pacientes con atrofia gástrica moderado /grave.	Utilizaron la técnica de ELISA para el análisis del biomarcador PGI/PGII.	<a href="https://ar.iiarjournals.org/content/41/11/5527.long">https://ar.iiarjournals.org/content/41/11/5527.long</a>
9	Serum gastrin 17, pepsinogen I and pepsinogen II in atrophic gastritis patients living in North-East of Iran.	Hosseini et al	2013	Irán	Analítico transversal	Un total de 132 pacientes dispépticos consecutivos ingresaron al estudio, dentro de los cuales se encontraban pacientes con gastritis atrófica.	Analizaron el PGI/PGII utilizando el kit de ELISA	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732904/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732904/</a>
10	Association of serum pepsinogen with degree of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population.	Cai & Tong	2021	China	Analítico de cohorte transversal	En el estudio, participaron un total de 2256 pacientes, entre los cuales se incluyeron pacientes con atrofia gástrica y cáncer gástrico en etapa temprana.	Los niveles séricos de PGI/PGII fueron evaluados mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia basado en partículas.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8610848/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8610848/</a>
11	Niveles séricos de pepsinógeno y su capacidad diagnóstica de atrofia gástrica en diferentes poblaciones colombianas.	Martínez et al	2014	Colombia	Casos y controles	Se reclutaron 600 sujetos voluntarios sin síntomas gástricos, y se analizaron 544 muestras de suero de pacientes que presentaban sintomatología gástrica.	Las concentraciones de PGI/PGII fueron determinadas por ELISA.	<a href="https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/318">https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/318</a>

12	The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: a diagnostic clinical research	Tong et al	2017	China	Analítico de cohorte transversal	De un total de 1074 participantes incluidos en el estudio, se identificaron pacientes con gastritis atrófica grave y pacientes con gastritis atrófica de leve a moderada.	Se examinaron los niveles de PGI/PGII en suero utilizando el método de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520218/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520218/</a>
13	Serum Pepsinogens Combined with New Biomarkers Testing Using Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Non-Invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis: A Prospective, Multicenter Study	Chapelle et al	2022	Francia	Analítico de cohorte transversal	En el estudio, se recolectaron 397 muestras de suero de pacientes considerados de alto riesgo de cáncer gástrico.	Determinaron los niveles del biomarcador PGI/PGII con la técnica inmunoenzimático quimioluminiscente.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947400/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8947400/</a>

*Nota:* Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), Pepsinógeno I y II (PGI/PGII).

**Anexo 2.** *Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI*

<b>N°</b>	<b>AUTOR</b>	<b>%SI</b>	<b>RIESGO</b>
1	Dondov et al	90%	Bajo
2	Mansour et al	80%	Bajo
3	Kurilovich et al	100%	Bajo
4	Zoalfaghari et al	50%	Moderado
5	Krike et al	70%	Bajo
6	Zhang et al	70%	Bajo
7	Shen et al	82%	Bajo
8	Koivurova et al	73%	Bajo
9	Hosseini et al	75%	Bajo
10	Cai & Tong	73%	Bajo
11	Martínez et al	80%	Bajo
12	Tong et al	82%	Bajo
13	Chapelle et al	64%	Bajo

*Nota:* Elaboración propia.

**Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática**

<b>LISTA DE VERIFICACIÓN PRISMA 2020</b>		<b>SI</b>	<b>PARCIAL</b>	<b>NO</b>	
<b>TÍTULO</b>	1 Título	X			
<b>RESUMEN</b>	2 Resumen estructurado	X			
<b>INTRODUCCIÓN</b>	3 Justificación	X			
	4 Objetivos	X			
<b>MÉTODOS</b>	5 Criterios de elegibilidad	X			
	6 Fuentes de información	X			
	7 Estrategia de búsqueda	X			
	8 Proceso de selección de los estudios	X			
	9 Proceso de extracción de los datos	X			
	10 Lista de los datos	X			
	11 Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	X			
	12 Medidas del efecto				X
	13 Métodos de síntesis			X	
	14 Evaluación del sesgo en la publicación	X			
	15 Evaluación de la certeza de la evidencia	X			
<b>RESULTADOS</b>	16 Selección de estudios	X			
	17 Características del estudio	X			
	18 Riesgo de sesgo de los estudios individuales	X			
	19 Resultados de los estudios individuales	X			
	20 Resultados de la síntesis			X	
	21 Sesgos en la publicación				X
	22 Certeza de la evidencia				X
<b>DISCUSIÓN</b>	23 Discusión	X			
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>	24 Registro y protocolo			X	
	25 Financiación	X			
	26 Conflicto de intereses			X	
	27 Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	X			
<b>Total:</b>		20	2	5	
<b>Porcentaje:</b>		74,07%	7,4%	18,51%	

*Nota.* PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

**Anexo 4. Certificado de asignación de directora de tesis.**



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-22-M  
Loja, 16 de abril de 2024

**PARA: Licenciada**

Iliana Alicia Delgado

**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

**ASUNTO:** Designación de Directora del Trabajo de Integración Curricular

Por medio del presente, y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 27 de enero de 2021 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora para el Trabajo de Integración Curricular, titulado: **“REVISIÓN SISTEMÁTICA. UTILIDAD CLÍNICA DEL PEPSINÓGENO I/ II EN EL DIAGNÓSTICO DE ATROFIA GÁSTRICA Y CÁNCER GÁSTRICO”**, de autoría de la Srta. Paola Lissette García Vélez.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



Firmado digitalmente por:  
SANDRA ELIZABETH  
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

**Archivo** Cc. Paola Lissette García Vélez  
Secretaría de la Carrera  
SFC/ tsc.

**Anexo 5. Certificado de traducción del resumen.**

Lic. Andrea Sthefanía Carrión Mgs

0984079037

[andrea.s.carrion@unl.edu.ec](mailto:andrea.s.carrion@unl.edu.ec)

Loja-Ecuador

Loja, 18 de julio del 2024

La suscrita, Andrea Sthefanía Carrión Fernández, Mgs, **DOCENTE EDUCACIÓN SUPERIOR** (registro de la SENESCYT número: 1008-12-1124463), **ÁREA DE INGLÉS-UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**, a petición de la parte interesada y en forma legal.

**CERTIFICA:**

Que la traducción del resumen del documento adjunto, solicitado por la señorita: **Paola Lisette García Vélez** con cédula de ciudadanía No. **0705838936**, cuyo tema de investigación se titula: **“Revisión sistemática. Utilidad clínica del pepsinógeno I/ II en el diagnóstico de la atrofia gástrica y cáncer gástrico.”** ha sido realizado y aprobado por mi persona, Andrea Sthefanía Carrión Fernández, Mgs. en Pedagogía.

El apartado del Abstract es una traducción textual del Resumen aprobado en español.

Particular que comunico en honor a la verdad para los fines académicos pertinentes, facultando al portador del presente documento, hacer el uso legal pertinente.

**ANDREA  
STHEFANIA  
CARRION  
FERNANDEZ**

Firmado digitalmente  
por ANDREA STHEFANIA  
CARRION FERNANDEZ  
Fecha: 2024.07.18  
10:54:56 -06'00'

**Andrea Sthefanía Carrión Fernández. Mgs.**

**English Professor**