

## ARTICULOS ORIGINALES

# ***Edad Óptima para el Despistaje Endoscópico de Cáncer Gástrico en Pacientes con Dispepsia sin Síntomas de Alarma***

Gerardo Uehara\*, Augusto Nago\*\*, Rodrigo Espinoza\*\*, Gloria Vargas\*\*, Magdalena Astete\*\*, Lucero Morán\*\*, Nora Nuñez\*\*, Corina Mayuri\*\*, Mario Valdivia\*\*, Miguel Chávez\*\*, Carlos Moreno\*\*

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la edad óptima de despistaje de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma.

**MÉTODO:** Estudio analítico, descriptivo y retrospectivo (2001-2005). Se analizó 285 casos de pacientes con dispepsia y cáncer gástrico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, calculándose la frecuencia acumulativa por edad y grupo étnico, así como también por estudio de percentiles, para determinar la edad óptima de despistaje endoscópico. Ambos grupos, con y sin signos de alarma fueron analizados con frecuencias relativas y absolutas, Chi-cuadrado y test de Student según la variable categórica o continua respectivamente. Se consideró valores significativos de  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS:** De 32,388 endoscopías realizadas en pacientes por motivo de dispepsia, se encontró 285 casos confirmados de cáncer gástrico, 45 de ellos sin signos de alarma. No hubo diferencia en la frecuencia acumulativa  $< 35$  y  $< 40$  años, con una pérdida de casos de cáncer gástrico de 0.29 y 0.30 por 1000 endoscopías, respectivamente. Al tomarse 40 años como edad óptima de despistaje, se perderían 4 casos (8.9%, aproximadamente 1 caso por año), de los cuales uno sería cáncer gástrico precoz. El percentil 5 fue 30.3 años y el 10 fue 39,4 años. Si se hubiera tomado una edad de 45 años se habrían perdido 6 casos (15%) y 12 (27%), si la edad se elevaba a 55 años. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el sexo, edad y duración de la dispepsia. Por el contrario, sí existió relación con el tipo de dispepsia (ulcerosa), tipo de lesión, localización, histología y el estadio del cáncer gástrico para ambos grupos.

**CONCLUSIÓN:** Se recomienda que la edad óptima para el despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma, sea a partir de los 40 años de edad para ambos sexos.

**PALABRAS CLAVES:** Dispepsia, cáncer gástrico, despistaje.

*Rev Gastroenterol Perú; 2007; 27: 339-348*

\* Médico Gastroenterólogo, Clínica Maison de Santé.

\*\* Servicio de Gastroenterología, Hospital Arzobispo Loayza.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the optimal age for screening endoscopy on patients with dyspepsia without alarm symptoms to avoid missing gastric cancer.

**Methods:** A Cross sectional study was performed (2001-2005). 285 cases of patients with dyspepsia and gastric cancer were found at Arzobispo Loayza National Hospital. Cumulative age frequencies and percentiles were used to determine the optimal age for screening endoscopy. Both groups, with and without alarm symptoms were compared using the chi-square test for categorical data. Continuous data was expressed as mean (SD) and was compared with the t- test. Significant values of p were specified as <0.05.

**Results:** A total of 32,388 upper endoscopic procedures in dyspeptic patients were performed and 285 cases of gastric cancer were diagnosed, 45 cases of them not featuring any alarm symptoms were found. There were no differences in cumulative frequency between the <35 and <40 years old, with a frequency of 0.29 and 0.20 per 1000 endoscopies, respectively. If the age of 40 had been taken as the optimal age for screening, 4 cases of gastric cancer (8.9%) would have been missed (one case per year approximately), one case would have been an early gastric cancer. The 5th percentile was 30.3 years old and the 10th was 39.4. If the age of 45 had been taken as the optimal age for screening, 6 (15%) cases of gastric cancer would have been missed and 12 (27%) cases if the age was 55 years old. There was no statistical difference between gender, age and duration of dyspepsia. On the other hand, relations between type of dyspepsia (ulcerative), type of lesion, position, histology and stage of gastric cancer for both groups were found.

**Conclusion:** It's recommended that the optimal age for endoscopic screening for gastric cancer in dyspeptic patients without alarm symptoms for both genders, should be over 40 years old.

**Key Words:** Dyspepsia, gastric cancer, screening.

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer gástrico es una de las neoplasias más frecuentes del mundo (4to lugar mundial en incidencia) y constituye la segunda causa de mortalidad debida al cáncer en hombres (superada sólo por el cáncer de pulmón) y la cuarta en mujeres (superada por cáncer de mama, cervix y colon-recto)<sup>1</sup>. En el año 2002 se ha estimado que la tasa de incidencia de cáncer gástrico en el mundo fue 22,0 por 100,000 habitantes en hombres, y 10,4 por 100,000 habitantes en mujeres; y la tasa de mortalidad fue de 16,3 por 100,000 habitantes en hombres, y 7,9 por 100,000 habitantes en mujeres de acuerdo a GLOBOCAN 2002<sup>2</sup>.

Además, el 66.3% de los casos ocurren en los países menos desarrollados con una tasa de supervivencia global mundial a 5 años de alrededor del 20% ó menos<sup>2</sup>. En nuestro país es la segunda patología neoplásica más frecuente en hombres y la tercera más frecuente en mujeres, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos<sup>3</sup>. Las tasas de incidencia estimadas para el Perú fueron de 19,8 por 100 000 habitantes en varones y 14,3 por 100 000 habitantes en mujeres según el Registro de Cáncer en Lima Metropolitana de 1968-1991<sup>5</sup>. Sin embargo, una publicación más reciente (1990-1997), encontró una tasa de incidencia anual de 24,3/100,000 habitantes en hombres y 17,6/100,000 habitantes en mujeres, y una tasa de mortalidad anual de 19,3/100,000 habitantes en hombres

y 14,2/100,000 habitantes en mujeres, ubicándonos como área de alto riesgo<sup>3</sup>. Se considera áreas de alto riesgo, aquellas que presentan una incidencia anual promedio de cáncer gástrico mayor de 20/100,000 habitantes, como en el este de Asia, China, Japón, Centro y Sudamérica; considerándose de bajo riesgo a aquellas áreas que presentan una incidencia menor de 10/100,000 habitantes en hombres y mujeres<sup>1</sup>. Lamentablemente, al momento de la admisión la mayoría de los pacientes tienen enfermedad avanzada (94%)<sup>5</sup> tal como lo demuestra las tasas de operabilidad y reseccabilidad de sólo 43,8% y 49,2%, respectivamente, comunicado por Payet y col. en 1983<sup>6</sup> y del 56,8% y 58,5% por Ruiz E. y col. en 1997<sup>7</sup>. Aún así, existe el riesgo postoperatorio con una morbilidad y mortalidad del 20% y 10%, respectivamente<sup>8</sup>.

El cáncer gástrico tiene gran importancia a nivel mundial no sólo por ser uno de los más frecuentes, sino porque los intentos para poder detectarlo en forma precoz para que el paciente pueda recibir un tratamiento oportuno y poder mejorar su supervivencia, aún no son suficientes. Solamente Japón, gracias a su programa de despistaje masivo de cáncer gástrico que viene realizando desde 1960, ha logrado este objetivo. Japón es uno de los países con la tasa de incidencia de cáncer gástrico más alta en el mundo (62.0 por 100,000 habitantes en varones y 26.1 por 100,000 habitantes en mujeres)<sup>4</sup> y gracias a su programa antes mencionado, ha logrado diagnosticar el mayor número de casos de cáncer gástrico precoz, siendo el promedio de detección del 50% y en sus mejores series llega a ser incluso >80%, comparado con las tasas de occidente que no superan el 10% en promedio.

La dispepsia es un motivo de consulta frecuente y representa el 1-5% de todas las consultas en medicina de atención primaria y el 40% de las referencias al gastroenterólogo<sup>9,10</sup>. Según los criterios consensuados en la segunda reunión internacional de Roma (Roma II), la dispepsia se define como cualquier dolor o molestia localizado en la parte central de la mitad superior del abdomen. La duración de los síntomas no está especificada. Este dolor puede estar asociado a una sensación de plenitud en la región abdominal superior, saciedad precoz, distensión, eructos, náusea y/o vómito<sup>11,12</sup>. Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes, y no guardan necesariamente relación con la ingesta. Cabe resaltar que actualmente se han establecido los Criterios de Roma III (2006) en los que la dispepsia funcional se define como la presencia de por lo menos 3 meses de actividad, con inicio previo de al menos 6 meses, de uno o más de las siguientes molestias: malestar post-prandial, llenura precoz, dolor epigástrico, ardor epigástrico y ausencia de enfermedad orgánica (incluyendo el estudio endoscópico) que pueda explicar los síntomas<sup>13</sup>. Las etiologías más comunes de la dispepsia son: la dispepsia funcional (60%), seguida de la úlcera péptica (15-25%), la esofagitis por reflujo (5-15%) y el cáncer de esófago o de estómago (< 2%)<sup>14,15,16</sup>.

Se estima que el 1-3,4% de casos con dispepsia están asociados con cáncer gástrico por lo que muchas estrategias han sido propuestas para el manejo de la dispepsia de acuerdo al riesgo de malignidad gastroesofágica<sup>17</sup>. Las Guías de la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva (ASGE) recomiendan que la endoscopia debería ser reservada para pacientes con signos de alarma, incluyendo una edad mayor a 45 años, individuos positivos a *Helicobacter pylori* quienes fallaron al tratamiento "probar y tratar", y a aquellos con una respuesta inadecuada al uso empírico de terapia anti-secretores (AGA, 1998). El Grupo Europeo para el estudio del *Helicobacter pylori* (EHSG) y la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomiendan la endoscopia en dispepsia para pacientes mayores de 45 años y en  $\leq 45$  años con síntomas de alarma<sup>9,18</sup>, mientras que estudios británicos recomiendan la endoscopia subiendo el punto de corte a 55 años<sup>19,20,21,22</sup>. En Europa y en los Estados Unidos, 90% de los adenocarcinomas gástricos son avanzados en el momento del diagnóstico y la dispepsia es el síntoma más común tanto en el cáncer temprano como avanzado<sup>23,24</sup>.

Esta realidad obliga a adoptar medidas preventivas con fines de aumentar la tasa de detección en estadios más precoces a fin de mejorar el pronóstico de vida del paciente.

Se han elaborado diversas guías para el manejo de la dispepsia, y en ellas el establecimiento de la edad óptima para el despistaje de cáncer gástrico varía dependiendo de la frecuencia de esta patología en cada área. Todo paciente que tiene dispepsia con algún síntoma de alarma debe ser sometido a una endoscopia pronta no sólo por la posibilidad de encontrar una etiología maligna, sino porque en general nos brinda un diagnóstico causal, y en los casos de cáncer gástrico precoz nos permite brindar un tratamiento oportuno y mejorar la sobrevida del paciente. Sin embargo, en aquellos pacientes que tienen dispepsia sin síntomas de alarma, la decisión de llevar a cabo la endoscopia puede tomarse según guías de dispepsia existentes, o queda al criterio del médico tratante.

El presente estudio tiene como finalidad determinar la edad óptima de corte para el despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma, ya que esta determinación es aún motivo de controversia.

La determinación de la edad óptima va a evitar la pérdida de casos de cáncer gástrico que pudieran beneficiarse de una detección precoz y tratamiento oportuno, mejorando el pronóstico y la sobrevida del paciente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, descriptivo y retrospectivo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, recopilándose información durante el período de Enero del 2001 a Diciembre del 2005 (5 años) de los Servicios de Gastroenterología, Patología y con la revisión de las historias clínicas. Para la muestra se consideraron todos los casos de diagnóstico endoscópico y confirmados por anatomía patológica de adenocarcinoma gástrico, considerándose los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico y dispepsia (sin y con síntomas de alarma)

### **Criterios de exclusión:**

- Diagnóstico previo de cáncer gástrico.
- Diagnóstico de otra neoplasia maligna gástrica que no sea adenocarcinoma. Ej.: linfoma.
- Estómago operado o recurrencia de cáncer gástrico.
- Cuadro clínico de ERGE (pirosis y regurgitación).
- Cuadro de dispepsia con síntomas de ERGE (pirosis y regurgitación).
- Recolección incompleta de datos.

Se revisó los libros de informes endoscópicos del servicio de gastroenterología, obteniéndose los casos con sospecha de cáncer gástrico precoz o avanzado durante los años 2001 al 2005 de aquellas endoscopias con motivo de dispepsia, y se realizó la confirmación histológica en el servicio de anatomía patológica. Se consideró cáncer gástrico precoz (CGP) si sólo invadía la mucosa o hasta la submucosa (T1) sin importar el compromiso ganglionar, de acuerdo a la Sociedad Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica<sup>25,33</sup>. Los casos de cáncer gástrico avanzado (CGA) fueron todos aquellos cuyo compromiso en profundidad sobrepasaba la submucosa. De los casos confirmados con adenocarcinoma gástrico, se solicitó las respectivas historias clínicas donde según los síntomas y signos se determinó los casos con dispepsia con y sin síntomas de alarma (se consideró signos y síntomas de alarma a la baja de peso no explicada >4 Kg, disfagia, anemia si Hb<12.0g/dL para ambos sexos, vómito persistente, sangrado digestivo (hematemesis, melena o thevenon positivo), masa abdominal e ictericia)<sup>26</sup>. El estadio se determinó en base a la clasificación del sistema TNM del AJCC (American Joint Committee on Cancer) en aquellos casos que fue factible. De los casos con cáncer gástrico y dispepsia sin síntomas de alarma se calculó la frecuencia acumulada por edad para determinar la edad óptima de corte.

Asimismo se realizó un estudio comparativo entre los casos con y sin signos de alarma con cáncer gástrico, según las características del cáncer gástrico (tipo de lesión [precoz o avanzado], grado de diferenciación, ubicación y estadio), el tiempo de enfermedad y tipo de dispepsia.

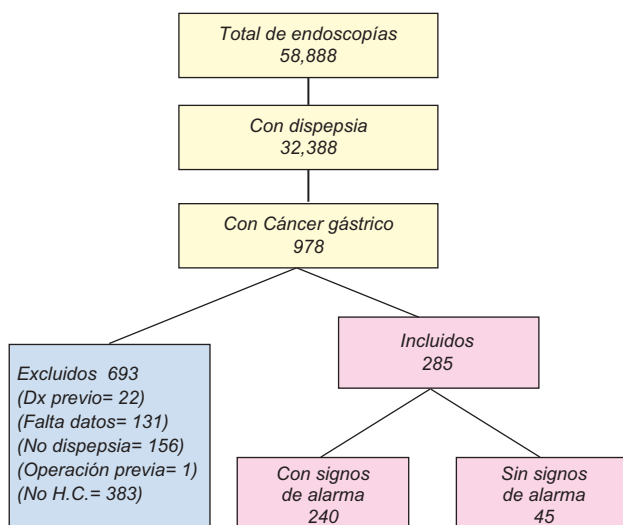
El cálculo de la muestra para el estudio resultó en 200 casos con cáncer gástrico y dispepsia. Para el estudio se realizó un muestreo intencional con la incorporación de todos los casos con cáncer gástrico y dispepsia diagnosticados en un período de 5 años (2001 al 2005) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, obtuviéndose 285 casos totales, los cuales entraron al estudio.

Los resultados se presentan en tablas cruzadas y gráficos de barras y lineales. Se empleó estadística de frecuencias para todas las variables, la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas, la prueba de t de Student para las variables continuas, y la prueba de Kolmogorov-Smirnov según su necesidad, usándose el programa estadístico SPSS v10 para Windows y Excel 2003, considerando como nivel de significancia valores de  $p < 0.05$ .

Se consideró motivo de indicación endoscópica de dispepsia a los casos referidos para endoscopia por epigastralgia, gastritis, síndrome ulceroso y dispepsia en general, debido a que el síntoma principal y común es el dolor o malestar centrado en el hemiabdomen superior, según los criterios de Roma II. Para la determinación de la edad óptima para el despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma se realizó un estudio de frecuencia acumulada por edad, por grupo etáreo, así como también de percentiles.

## RESULTADOS

Proceso de obtención de selección de casos

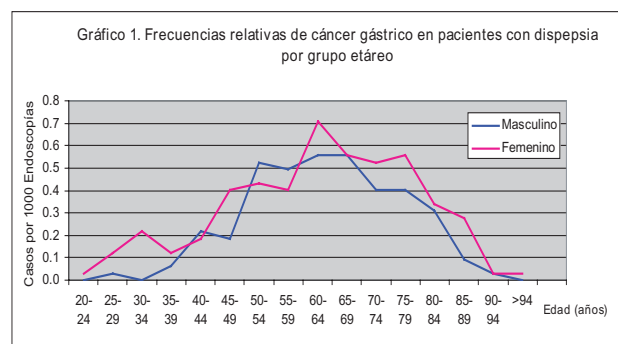


### Cáncer gástrico en pacientes referidos para endoscopia

Un total de 58,888 endoscopías altas fueron realizadas durante el período de Enero del 2001 a Diciembre del 2005 (5 años); un total de 978 casos de cáncer gástrico (adenocarcinoma) fueron confirmados histológicamente, con una relación hombre/mujer cerca de 1:1 (hombres 464 y mujeres 524). De los pacientes con cáncer gástrico, 13.5% (132/978) y 9.5% (93/978) tuvieron edades menores a 45 y 40 años, respectivamente. En pacientes con cáncer gástrico y edad menor de 45 años y 40 años, la relación hombre/mujer fue de 17:27 y 12:19, respectivamente.

### Cáncer gástrico con dispepsia

Durante el período de 5 años, un total de 32,388 (55%) casos, 9,889 hombres y 22,499 mujeres, fueron referidos para endoscopia por dispepsia no investigada. Se revisó 595 historias clínicas de pacientes con cáncer gástrico, encontrándose cáncer gástrico con dispepsia en 285 pacientes (47.9%), 125 hombres y 160 mujeres. De ellos, 41 (14.4%) pacientes tuvieron menos de 45 años, mientras que 22 (7.7%) tuvieron menos de 40 años. La frecuencia relativa de cáncer gástrico (que fueron referidos para endoscopia alta por dispepsia no investigada) estratificado por grupo etáreo y género se muestra en el Gráfico 1. Estos datos revelaron que la ocurrencia de cáncer gástrico se incrementa con la edad alcanzando la mayor incidencia entre los 50 y 79 años de edad, con una frecuencia máxima entre los 60 y 64 años (14.4%). La frecuencia relativa de cáncer gástrico fue 8.8 casos por 1000 endoscopías (285/32,388) para dispepsia.



Al estratificar las frecuencias relativas de cáncer gástrico por sexo fueron 7.11x1000 y 12.64x1000 endoscopías en mujeres y hombres, respectivamente. La relación hombre/mujer fue 0.8:1. Interesantemente, cuando las frecuencias de cáncer gástrico se estratificaron por edad y sexo, se encontró una predominancia del sexo femenino en pacientes mayores de 60 años y además no se encontró casos en varones <35 años de edad, como lo muestra el Gráfico 1. Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.38$ ).

### Cáncer gástrico y síntomas de alarma

Los pacientes con cáncer gástrico y dispepsia fueron analizados de acuerdo a la presencia o no de síntomas de alarma. Un total de 240 pacientes (84.2%) tuvieron síntomas de alarma, mientras que 45 (15.8%) pacientes tuvieron dispepsia sin síntomas de alarma. En la tabla 1 se aprecia las principales

**Tabla 1. Características demográficas según la presencia de síntomas de alarma**

	Síntomas de alarma		Valor p
	Presente	Ausente	
Casos	240	45	
Sexo (M:F)	13:16	7:8	0.38
Edad Promedio (años)	62.96 ± 14.75	59.76 ± 13.87	0.18
TE promedio (meses)	8.32 ± 12.02	12.27 ± 16.89	0.14
PPM promedio(Kg/mes)	4.80 ± 4.77		
Estadio: CGP:CGA	2:238	6:39	

TE: Tiempo de enfermedad, PPM: Pérdida de peso mensual, CGP: Cáncer gástrico precoz, CGA: Cáncer gástrico avanzado

características demográficas de los pacientes que presentaron cáncer gástrico con dispepsia según síntomas de alarma.

No hubo diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad, sexo y tiempo de enfermedad con la presencia de dispepsia con y sin síntomas de alarma. Un total de 8/285 (2.8%) casos de cáncer gástrico precoz (CGP) con confirmación anatomopatológica (6/45 casos sin síntomas de alarma y 2/240 casos con síntomas de alarma fueron encontrados.

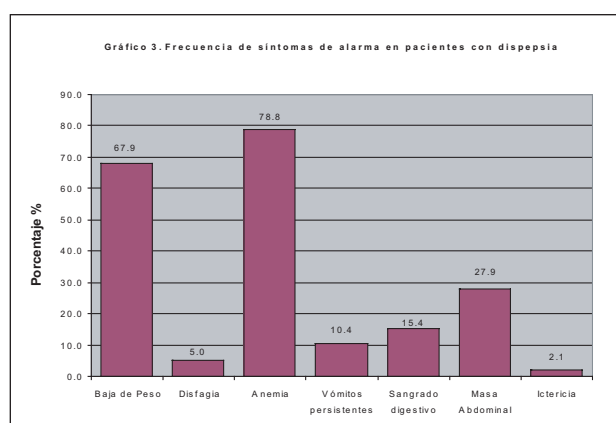
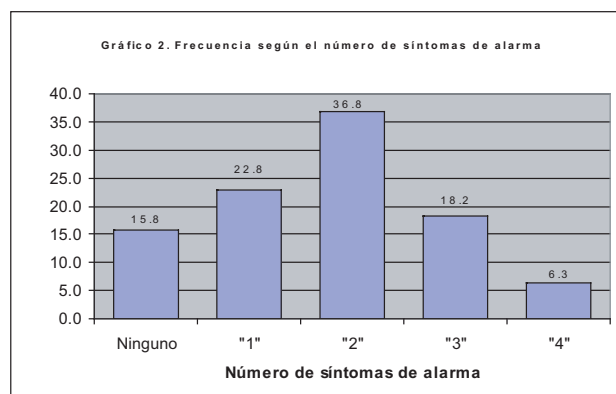
Al analizar los síntomas de alarma, el 84.2% de casos por lo menos presentaron un síntoma de alarma; la mayor frecuencia fue de 36.8% en pacientes con 2 síntomas de alarma. Destacó la baja de peso (67.9%) con pérdida promedio de 4.8 ± 4.77 Kg/mes y anemia (78.8%) con un valor de hemoglobina promedio de 9.39 ± 3.01 g/dL. La hemoglobina promedio del grupo sin síntomas de alarma fue de 13.21 ± 0.98 g/dL. (Gráficos 2 y 3)

En cuanto al tipo de dispepsia hubo un claro predominio significativo de casos con dispepsia ulcerosa en ambos grupos (p=0.015, sin síntomas de alarma; y <0.001, con síntomas de alarma) Tabla 2. Se comparó además la presencia o no de síntomas de alarma con los diferentes estadios de cáncer gástrico.

**Tabla 2. Tipo de dispepsia según presencia o no de síntomas de alarma en cáncer gástrico**

Indicación endoscópica	Dispepsia	Presencia de síntomas de alarma				Total	
		con signos de alarma		sin signos de alarma		Casos	%
		Casos	%	Casos	%		
Ulcerosa		126	44.2	24	8.4	150	52.6
Dismotora		51	17.9	12	4.2	63	22.1
No especificada		63	22.1	9	3.2	72	25.3

El diagnóstico endoscópico también mostró variación en ambos grupos, siendo las lesiones avanzadas las predominantes para ambos, pero con predominio de los tipos Borrmann II, III y IV, 20%, 26.7% y 20%, respectivamente para el grupo sin síntomas de alarma, y la lesión Borrmann III (68.8%) fue la predominante en el grupo con síntomas de



alarma (Tabla 3) (p<0.001). En cuanto a la ubicación del cáncer gástrico, el grupo con síntomas de alarma presentó con mayor frecuencia localización en el cuerpo, antro y cuerpo-antro, 35.8%, 27.5% y 27.5%, respectivamente, mientras que el grupo sin síntomas de alarma, presentó un 62.2% de ubicación a nivel del cuerpo (Tabla 4) (p<0.001).

**Tabla 3. Diagnóstico endoscópico de cáncer gástrico y presencia o no de signos de alarma en dispepsia**

	Presencia de signos/síntomas de alarma					Total	
	con signos de alarma		sin signos de alarma		Casos	%	
	Casos	%	Casos	%			
BI	4	1.7	2	4.4	6	2.1	
BII	18	7.5	9	20.0	27	9.5	
BIII	165	68.8	12	26.7	177	62.1	
BIV	45	18.8	9	20.0	54	18.9	
Tipo 5*	2	0.8	1	2.2	3	1.1	
Diagnóstico endoscópico	Early I	0	0.0	2	4.4	2	0.7
	Early IIa	0	0.0	1	2.2	1	0.4
	Early IIc	1	0.4	3	6.7	4	1.4
	Early IIa+IIc	2	0.8	0	0.0	2	0.7
	Early IIa+III	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Early IIc+III	2	0.8	3	6.7	5	1.8
	Early IIc+IIa	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Early III	1	0.4	2	4.4	3	1.1
	Early III+IIc	0	0.0	1	2.2	1	0.4
	TOTAL	240	100.0	45	100.0	285	100.0

\* Tipo 5 corresponde según la clasificación japonesa, a carcinomas gástricos no clasificables en ninguno de los otros grupos (46).

**Tabla 4. Ubicación del cáncer gástrico según presencia o no de signos de alarma dispepsia**

		Presencia de signos/síntomas de alarma				Total	
		con signos de alarma		sin signos de alarma			
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
Localización del tumor	Subcardial	6	2.5	2	4.4	8	2.8
	Fondo	5	2.1	1	2.2	6	2.1
	Cuerpo	86	35.8	28	62.2	113	39.8
	Antro	66	27.5	9	20.0	75	26.4
	antro y cuerpo	66	27.5	5	11.1	71	25.0
	Fondo y cuerpo	1	0.4	0		1	0.4
	Todo	5	2.1	0		5	1.8
	Infiltr. esófago	5	2.1	0		5	1.8
		240	100.0	45	100.0		100.0

En los pacientes con cáncer de estómago con dispepsia sin síntomas de alarma se encontró una predominancia del carcinoma indiferenciado 19/45 con un 42.2%, mientras que en el grupo con síntomas de alarma el adenocarcinoma pobremente diferenciado fue el más frecuente 98/240 con un 40.8%, seguido del moderadamente diferenciado (30.8%) y el carcinoma indiferenciado (26.3%) ( $p < 0.001$ ). Sólo en este último grupo se encontró 2 casos con carcinoma mixto (Tabla 5).

**Tabla 5. Grado de diferenciación de cáncer gástrico según la presencia o no de síntomas de alarma en dispepsia**

		Presencia de síntomas de alarma				Total	
		sin signos de alarma		con signos de alarma			
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
Diagnóstico patológico	AdenoCa bien diferenciado	5	11.1	3	1.3	8	2.8%
	AdenoCa moderadamente diferenciado	10	22.2	74	30.8	84	29.5%
	AdenoCa pobremente diferenciado	11	24.4	98	40.8	109	38.2%
	Carcinoma Indiferenciado	19	42.2	63	26.3	82	28.8%
	Carcinoma mixto	0	0.0	2	0.8	2	0.7%
		45	100.0	240	100.0	285	100.0%

Se observó también estadios más precoces en el grupo sin síntomas de alarma. El estadio 4 fue claramente más frecuente en el grupo con síntomas de alarma con un 73.2%. (Tabla 6).

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos de enfermedad en el grupo con cáncer gástrico y dispepsia sin síntomas de alarma ( $p=0.30$ ). Por el contrario se halló una predominancia en el rango de 1 a 3 meses en el grupo con cáncer gástrico y dispepsia con síntomas de alarma (35%,  $p < 0.001$ ). (Tabla 7).

Frecuencias acumulativas para cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma.

**Tabla 6. Estadio del cáncer gástrico en relación con la presencia o no de síntomas de alarma en dispepsia**

		Presencia de síntomas de alarma				Total	
		sin signos de alarma		con signos de alarma			
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
Estadio	Estadio 0	3	14.3	1	0.8	4	2.7
	Estadio IA	3	14.3	1	0.8	4	2.7
	Estadio IB	3	14.3	7	5.5	10	6.8
	Estadio II	3	14.3	6	4.7	9	6.1
	Estadio IIIA	1	4.8	11	8.7	12	8.1
	Estadio IIIB	1	4.8	8	6.3	9	6.1
	Estadio IV	7	33.3	93	73.2	100	67.6
		21	100.0	127	100.0	148	100.0

**Tabla 7. Tiempo de enfermedad según presencia o no de síntomas de alarma en pacientes con cáncer gástrico y dispepsia**

		Presencia de síntomas de alarma			
		sin signos de alarma		con signos de alarma	
		Casos	%	Casos	%
Tiempo de Enfermedad	<1 mes	8	17.8	32	13.3
	1 a 3 meses	12	26.7	84	35.0
	3 a 6 meses	9	20.0	46	19.2
	6 a 12 meses	4	8.9	47	19.6
	>12 meses	12	26.7	31	12.9
	Total	45	100	240	100

La frecuencia relativa de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma fue 1.4 casos por 1000 endoscopías para dispepsia no investigada.

La distribución de frecuencia acumulada para cáncer gástrico de acuerdo a edad en pacientes sin síntomas de alarma se muestra en la tabla 8. En ella se evidencia una frecuencia acumulada de 0.36 x 1000 endoscopías en pacientes menores de 45 años y 0.53 x 1000 en menores de 55 años. Si se tomara como punto de corte <45 años, se hubieran dejado de diagnosticar 6 (13.3%) casos de cáncer gástrico (5 avanzados y 1 precoz) y si se hubiera tomado como punto de corte <55 años, se hubieran perdido 12 (26.7%) casos de cáncer gástrico (11 avanzados y 1 precoz). Sin embargo si se hubiera considerado <40 años como edad de corte sólo se habrían perdido 4/45 casos (8.9%) o 1 caso por año aproximadamente.

Al compararse la frecuencia de cáncer gástrico x 1000 endoscopías en pacientes con cáncer gástrico y dispepsia sin síntomas de alarma por grupo etáreo, se encuentra una mayor frecuencia de casos entre los 55 a 64 años y 70 a 79 años de edad (Tabla 9).

Cuando se realizó la tabla de percentiles, mostró que si la edad de corte hubiera sido 45 años, se hubieran perdido el 15% de casos de cáncer gástrico y dispepsia sin síntomas de alarma. Al bajar la edad de corte a 40 años, se perdería el 10% de casos (Tabla 10).

Tabla 8. Distribución de frecuencia acumulativa de edad para cáncer gástrico en dispepsia sin síntomas de alarma

Años	<25	<30	<35	<40	<45	<50	<55	<60	<65	<70	<75	<80	Todos
No.proced. edoscópicos	4,242	7,365	10,452	13,403	16,549	19,784	22,551	25,170	27,232	29,187	30,544	31,498	32,388
No. CGP	0	0	1	1	1	1	1	2	5	5	6	6	6
No. CGA	0	1	2	3	5	7	11	20	25	29	33	36	38
No CGTot	0	1	3	4	6	8	12	22	30	34	40	43	45
No CG SSA x 1000 endosc	0	0.13	0.29	0.30	0.36	0.40	0.53	0.87	1.10	1.16	1.31	1.37	1.39

CGP: cáncer gástrico precoz, CGA: cáncer gástrico avanzado, CGTot: cáncer gástrico total, CG: cáncer gástrico, SSA: sin síntomas de alarma, endosc: endoscopías por dispepsia

Tabla 9. Distribución de frecuencia por grupo etáreo para cáncer gástrico en dispepsia sin síntomas de alarma

Años	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-90
No.proced. edoscópicos	3,123	3,087	2,951	3,146	3,235	2,767	2,619	2,062	1,955	1,357	954	557	284
No. CGP	0	1	0	0	0	0	1	3	0	1	0	0	0
No. CGA	1	1	1	2	2	4	9	5	4	4	3	1	2
No CGTot	1	2	1	2	2	4	10	8	4	6	3	1	2
No CG SSA x 1000 endosc	0.32	0.65	0.34	0.64	0.62	1.45	3.82	3.39	2.05	4.42	3.14	1.79	7.04

CGP: cáncer gástrico precoz, CGA: cáncer gástrico avanzado, CGTot: cáncer gástrico total, CG: cáncer gástrico, SSA: sin síntomas de alarma, endosc: endoscopías por dispepsia

Tabla 10. Percentiles de edad en cáncer gástrico y dispepsia sin síntomas de alarma

	Edad (años)	
PERCENTILES	5	30.3
	10	39.4
	15	44.7
	20	50.2
	25	52
	30	55.8
	35	56.1
	40	57.4
	45	58.7
	50	60
	55	62
	60	63
	65	64.8
	70	69
	75	70
80	71	
85	74.1	
90	76.4	
95	83.8	

## DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es la neoplasia maligna que ocupa el cuarto lugar en frecuencia a nivel mundial, es la segunda causa de mortalidad en varones y cuarta en mujeres. A nivel de Lima metropolitana ocupa el segundo lugar en varones después del cáncer de próstata y tercero en mujeres luego del cáncer

de mama y cervix, sin embargo constituye la primera causa de mortalidad para ambos sexos. Según el último reporte de cáncer de Lima-Metropolitana, nos consideramos un área de alto riesgo debido a la tasa de incidencia de 24,3/100,000 casos en varones (> 20/100,000 son áreas de alto riesgo). La falta de una cultura preventiva y programas de despistaje masivo no permite el diagnóstico precoz del cáncer, siendo en el >90% estadios avanzados con una tasa de detección de cáncer temprano o precoz <8% lo que dificulta el tratamiento oportuno y empobrece el pronóstico del paciente.

La dispepsia ha sido reconocida como un conjunto de síntomas gastrointestinales altos, y en el 1-3,4% se encuentra asociado al cáncer gástrico. Se ha establecido guías para el manejo y tratamiento de la dispepsia y en ellas se recomienda el empleo de la endoscopia como método de despistaje en aquellos que tienen >45 años con dispepsia aún así no tengan síntomas de alarma. Debido a que la frecuencia de cáncer gástrico varía en cada región o país, muchos países han modificado esta edad de corte ya sea elevándola o disminuyéndola según la tasa de incidencia que presentan. Por ejemplo, en Inglaterra, es >55 años por su baja incidencia de cáncer gástrico, ocurriendo lo contrario con los países asiáticos, como Japón, Hong Kong, quienes establecen la edad >40 años por su alta frecuencia de cáncer gástrico y en gente joven. Solamente Japón ha podido demostrar la eficacia de los programas de despistaje masivo de cáncer gástrico, con la detección de la tasa más alta de cáncer gástrico precoz alrededor del 50% y 60%<sup>27,28</sup>.

Encontrar la mejor edad para realizar el despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma es un intento para diagnosticar la enfermedad en estadios más tempranos y así poder mejorar el pronóstico del paciente con un tratamiento oportuno y adecuado.

Nuestro estudio analizó un grupo de pacientes con cáncer gástrico y dispepsia, mostrando una diferencia significativa entre los pacientes que tienen cáncer y dispepsia sin síntomas de alarma respecto a aquellos que sí tienen síntomas de alarma (16% y 84%, respectivamente). Christie J. y col. en 1997, encontraron en su estudio que en pacientes <55 años, 1/25 (4%) casos con cáncer y dispepsia no tenían síntomas de alarma<sup>16</sup>; así también, Canga y Vakil en el 2002, encontraron en forma similar en <45 años 1/21 (4.8%) casos y en <55 años 5/65 (7.7%) casos<sup>29</sup>. En nuestro estudio la frecuencia de casos en este grupo de pacientes fue mayor para ambos límites: <45 años 6/32 (18.8%) casos y en <55 años 12/82 (14.6%) casos. Además sólo un 15.8% de casos (45/285) no tuvieron síntomas de alarma, lo cual discrepa significativamente con el estudio de Jyh-Ming Liou, quien encontró un 50.7% (114/225) de casos con cáncer gástrico y dispepsia sin síntomas de alarma<sup>30</sup>.

A diferencia de la mayoría de estudios de cáncer gástrico a nivel nacional e internacional, hemos encontrado una mayor frecuencia, aunque leve, en el sexo femenino (56.1%) pero que sin embargo no fue estadísticamente significativa. El Hospital Loayza tiene un predominio de camas hospitalarias para el sexo femenino y antiguamente no había hospitalización para pacientes varones. Cuando se comparan las frecuencias relativas de los casos de cáncer gástrico y dispepsia en relación al total de endoscopías con motivo de dispepsia en ambos sexos, se observa un predominio en el sexo masculino con una relación hombre/mujer de 1.8/1. Sin embargo, es posible que en nuestra población, la dispepsia predomine en la población femenina, como mostró el estudio de Berrios, Recavarren y col. en el 2000, quienes encontraron mayor frecuencia de mujeres 36/12 al estudiar el uso de famotidina en pacientes con dispepsia no ulcerosa (funcional)<sup>31</sup>. En forma similar a nuestro estudio, Breslin y col. en el 2005, encontraron un predominio del 56% de casos de cáncer gástrico en pacientes mujeres con dispepsia<sup>10</sup>; otros estudios contradicen estos hallazgos e incluso proponen que al combinar la edad y el sexo se mejora la predicción del cáncer del tracto gastrointestinal superior en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma<sup>22</sup>.

No se encontró diferencia estadística entre la edad y sexo entre los pacientes con dispepsia con y sin síntomas de alarma, similar al estudio de Ming Liou y col. La no presencia de signos de alarma se correlacionó con estadios más tempranos de cáncer gástrico, mientras que aquellos casos con presencia de signos de alarma predomina el estadio IV, limitándose el tratamiento quirúrgico en muchos casos. El tiempo de enfermedad (duración de la dispepsia) tampoco tuvo diferencia estadística, hallazgo también encontrado por el estudio Shmidt N. y col. 2005.

Si bien el tipo de dispepsia (ulcerosa, dismotora e inespecífica) no tiene relevancia para el tratamiento de la dispepsia según las actuales guías para el manejo de la dispepsia, se encontró una predominancia de la dispepsia tipo ulcerosa en el grupo con y sin síntomas de alarma, estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Al observar la frecuencia de los síntomas de alarma, se observa gran predominancia de la baja de peso ( $>4\text{Kg}$ ) y

anemia ( $\text{Hb} < 12.0 \text{ g/dL}$ ). Sin embargo, cabe recalcar que la náusea y el vómito también fueron frecuentes en los pacientes estudiados (observación del autor), sin llegar a ser vómito persistente como síntoma de alarma.

El estadio del cáncer gástrico, es avanzado al momento del diagnóstico como lo demuestran múltiples estudios y este hallazgo fue corroborado, encontrándose en total 8/285 casos de cáncer gástrico precoz (2.8%) de los cuales 6 fueron del grupo sin síntomas de alarma (2.1%). Espejo y Navarrete (2005), en un artículo especial sobre el cáncer gástrico precoz, mencionan su baja tasa de detección, que en el mejor de los casos llega al 7.58% en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en la última década (Payet, 1990-2000) y en el Hospital E. Rebagliatti del 21.9% (1998-2002), pero sigue siendo muy por debajo de la tasa de detección de los japoneses ( $>50\%$  de detección) quienes han aplicado programas de despistaje masivo desde el año 1960. Sin embargo, la detección del cáncer gástrico y de las formas precoces muestra una tendencia creciente<sup>32</sup>.

Al realizar la evaluación de los casos perdidos según la frecuencia acumulativa y con el empleo de percentiles, se determinó que si se tomara como punto de corte la edad <45 años se perderían 6 casos de cáncer gástrico (1 precoz y 5 avanzados) con un percentil de 15, pero al analizar por grupo etáreo, entre los 40-44 años y 45-49 años la frecuencia es similar. Al bajar la edad a <40 años, se pierden 4 casos (1 precoz y 3 avanzados) con un percentil de 10 de 39.4 años. No hubo diferencia significativa en la frecuencia acumulada de cáncer gástrico y dispepsia sin síntomas de alarma en pacientes <35 y <40 años, 0.29 y 0.30 por 1000 endoscopías, respectivamente. Al extrapolar el número de casos de cáncer gástrico con dispepsia sin síntomas de alarma a los casos cuyas historias clínicas no fueron encontradas se hubieran recopilado un total de 74 casos probables o un caso por 438 endoscopias con indicación por dispepsia. Al compararse costos, considerándose US\$25 por endoscopia incluyéndose la biopsia (costo en el Hosp. A. Loayza), el costo para la detección de un cáncer gástrico en un paciente con dispepsia sin signos de alarma sería de US\$10,950, muy por debajo de lo hallado por Breslin y col., quienes para su estudio estimaron la inversión de US\$800,000 (US\$560 por endoscopia sin biopsia) para el mismo hallazgo. Por este motivo, siendo Lima metropolitana un área de alto riesgo, se debería considerar la edad de  $\geq 40$  años como edad óptima de corte para el despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma.

Como lo muestra el estudio, aun si se bajara la edad de despistaje endoscópico de cáncer gástrico, la gran mayoría de cáncer gástrico se encuentra en estadios avanzados al momento del diagnóstico lo que restringe el tratamiento quirúrgico, siendo éste sólo paliativo y pobre el pronóstico de sobrevida a 5 años. En nuestro medio en comparación con otros países, la endoscopia es un procedimiento que se encuentra más al alcance de la población de bajos recursos, con un costo aproximado de \$25 incluido la biopsia en hospitales públicos llegando hasta \$150 en clínicas privadas, por lo que el costo del procedimiento no debería ser impedimento para su realización. Sin embargo, la falta de una cultura preventiva respecto a las enfermedades no permite tomar



conciencia de la importancia del diagnóstico de enfermedades como el cáncer gástrico en etapas posibles de curación.

Debido a que Lima Metropolitana es considerada un área de alto riesgo para cáncer gástrico, para evitar la pérdida significativa de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin síntomas de alarma, el estudio recomienda considerar la edad óptima en 40 años de edad ( $\geq 40$  años), para el despistaje endoscópico y en todos aquellos que tengan cualquier signo de alarma sin importar la edad, con lo cual sólo se perdería cerca de 1 cáncer gástrico por año o 0.3 casos por 1000 endoscopias o menos del 10% de casos.

Sin embargo, aún tomando estas medidas, el diagnóstico de cáncer gástrico en estadios precoces o tempranos que puedan beneficiarse de un tratamiento oportuno y mejorar la supervivencia a los 5 años, es muy bajo (sólo 8 casos de 285 pacientes) por lo que una cultura preventiva es necesaria para mejorar esta situación.

En vista de los datos estadísticos en los que se muestra una curva ascendente de casos de cáncer gástrico a partir de los 50 años de edad, que el estadio ya es avanzado en la gran mayoría de ellos ( $>90\%$ ) y según la historia natural del cáncer gástrico, de realizarse una endoscopia 5 años antes (45 años de edad) en una persona asintomática, se incrementaría la posibilidad de encontrar estadios precoces de cáncer gástrico, por lo que toda persona  $\geq 45$  años asintomática y más aun con factores de riesgo (antecedente familiar, tabaquismo, ingesta incrementada de sal y otros) debería ser sometida a un despistaje endoscópico de cáncer gástrico y de ser el resultado negativo, repetirse cada 3 a 5 años según lo considere su médico.

El estudio tiene la debilidad de todo estudio retrospectivo, con la dificultad de obtención de datos lo que disminuye el número de casos para estudio. Siendo la investigación en un solo centro hospitalario, y no multicéntrico, es difícil extender la recomendación a nivel de Lima-metropolitana y menos aún a nivel nacional, por lo que otros estudios con mayores cantidades de muestra, multicéntricos y prospectivos deberían de realizarse con este fin. Este estudio debe servir de base e incentivo para la realización de otros con la finalidad de establecer a nivel nacional la edad óptima de despistaje endoscópico de cáncer gástrico en pacientes con dispepsia sin signos de alarma, motivo aún de controversia.

Contacto: geruehmy@hotmail.com

## REFERENCIAS

1. PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global Cancer Statistics, 2002. *Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base N°5 Versión 2.0 Lyon, France: IARC-Press; 2004.
3. PILCO P, PAYET E, CACERES G. Cáncer Gástrico en Lima Metropolitana. *Rev Gastroenterol Perú* 2006; 26: 377-385.
4. POQUIOMA ROJAS EC. Tendencias en la Incidencia del Cáncer en Lima Metropolitana 1968-1991. *Acta Cancerológica* 1995; 25:147-166.
5. PAYET E. Cáncer Gástrico Precoz. Tesis de Magister en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2004.
6. PAYET C, MONTALBETTI JA, CELIS J, SALAZAR F, SÁNCHEZ J, MORALES O, CONROY L, BENAVENTE V. Cáncer gástrico en el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas 1952-1977. Resúmenes del I Congreso Latino Americano de Oncología Clínica de la UICC. VIII Congreso Peruano de Cancerología. Lima, Perú. Septiembre 1983; 88.
7. RUIZ E, BERROSPI F, MORANTE C, PAYET E, CELIS J, MONTALBETTI JA. Operabilidad y Resecabilidad del Cáncer Gástrico: Análisis de 2280 casos en 15 años. *Rev Gastroenterol Perú*. 1997; 17(2)
8. BERROSPI F, RUIZ E, MORANTE C, CELIS J, MONTALBELTI J. Morbilidad y Mortalidad por gastroenteroanastomosis en cáncer gástrico avanzado. *Rev Gastroenterol Perú*. 1995;15 (1)
9. TALLEYN, SIVERSTEIN M, AGREUS L, SONNENBERG A and HOLTSMANN G. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;114:579-81.
10. BRESLIN NP, THOMSON ABR, BAILEY RJ, BLUSTEIN P K, MEDDINGS J, LALOR E, VANROSENDAAL G M A, VERHOEF M J, SUTHERLAND L R. Gastric cancer and other endoscopies diagnosis in patients with benign dyspepsia. *Gut* 2005;46:93-97.
11. AGREUS L. Natural history of dyspepsia. *Gut* 2002; 50 (Supl. 4): 2-9
12. TALLEY NJ, STANGHELLINI V, HEADING RC, KOCH KL, MALAGELADA JR, TYTGAT GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (Supple. 2): 37-42.
13. DROSSMAN DA, moderator. AGA Clinical Symposium – Rome III: New Criteria for the Functional GI Disorders. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California [Sp461-469]
14. BROWN C, REES WDW. Dyspepsia in general practice. *BMJ* 1990; 300: 829-30.
15. FISHER RS, PARKMAN HP. Management of non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.376-81.
16. TALLEY NJ, SILVERSTEIN MD, AGREUS L, NYREN O, SONNENBERG A, HOLTSMANN G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 1998; 114: 582-95.
17. TYTGAT GN. Role of endoscope and biopsy in the work up of dyspepsia. *Gut* 2002;50(Supple 4):iv13-6.
18. MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C, y col. European Helicobacter pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of

- Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
19. CHRISTIE J, SHEPHERD NA, CODLING BW, y col. Gastric cancer below the age of 55: implications for despistaje patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut* 1997; 41: 513-7.
  20. GILLEN D, MCCOLL KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55 (Letter)? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2329-30.
  21. GILLEN D, MCCOLL KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 75-9.
  22. MASON J M, DELANEY B, MOAYYEDI P, THOMAS M & WALT R. (For the North of England dyspepsia Guideline Development group). Managing dyspepsia without alarm signs in primary care: new national guidance of England and Wales. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1135-1143.
  23. EVERETT SM, AXON AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997; 41: 142-50.
  24. WANEBO HJ, KENNEDY BJ, CHMIEL J, y col. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-92.
  25. MURAKAMI T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res* 1971;11:53-5.
  26. MADSEN LG, BYTZER P. The value of alarm features in identifying organic causes of dyspepsia. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 713-720.
  27. INOUE M, TSUGANE S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005; 81: 419-424.
  28. KUNISAKI CH, ISHINO J, NAKAJIMA S, MOTOHASHI H, AKIYAMA H, NOMURA M, MATSUDA G, OTSUKA Y, ONO H & SHIMADA H. Outcomes of Mass Screening for Gastric Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2006; 13(2): 221-228.
  29. CANGA C and VAKIL N. Upper GI Malignancy, Uncomplicated Dyspepsia, and the Age Threshold for Early Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(3): 600-603.
  30. JYH-MING LIOU, JAW-TOWN LIN, HSIU-PO WANG, SHI-PEI HUANG, YI-CHIA LEE, CHIA-TUNG SHUN, MING-TSAN LIN, MING-SHIANG WU. The optimal age threshold for despistaje upper endoscopy for uninvestigated dyspepsia in Taiwan, an area with a higher prevalence of gastric cancer in young adults. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005; 61(7): 819-25.
  31. BERRIOS y RECAVARREN y col. Famotidina vs Placebo en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa. *Rev Gastroenterol Perú* 2000; 20 (3): 213-228.
  32. ESPEJO H. y NAVARRETE J. Cáncer Gástrico Temprano: Estudio de 371 lesiones en 340 pacientes en el Hospital E. Rebagliati Lima-Perú. *Rev Gastroenterol Perú* 2005; 25: 48-75.
  33. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24