



UNIVERSIDAD CES
Un compromiso con la excelencia

**ÍNDICE PEPSINÓGENO I/II PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LESIONES
PREMALIGNAS GÁSTRICAS: OVERVIEW**

Autores

Juan Esteban Rodríguez Oyuela

Natalia Johnson Arciniegas

Director

Ana María Barragán

Tesis para optar por el título de magister en Epidemiología

**Escuela de medicina y ciencias de la salud
Maestría en Epidemiología**

**UNIVERSIDAD CES
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

Bogotá - Colombia

2023

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Universidad del Rosario y su instrucción a lo largo de estos 6 años que sentó en nosotros las bases del conocimiento para formular nuestra tesis de grado y a los docentes de Maestría en Epidemiología por darnos las herramientas para plantearla de la mejor manera posible.

A nosotros mismo por el esfuerzo y trabajo que hemos logrado en este tiempo de trabajo, a nuestra familia, amigos y compañeros, que han estado presentes durante el desarrollo personal y profesional.

Un especial agradecimiento a nuestros padres por apoyarnos en esta etapa y permitirnos abrir nuestro conocimiento para seguir crecimiento como profesionales y personas. Sin duda alguna agradecemos a nuestras queridas mascotas (Dante y Pinky), por acompañarnos todas las noches de trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1 ANTECEDENTES	3
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo Primario	7
2.2 Objetivos secundarios	7
3 METODOLOGÍA	8
3.1 Enfoque metodológico de la investigación	8
3.2 Tipo y diseño general del estudio	8
3.3 Pregunta de investigación	8
3.4 Criterios de elegibilidad	8
3.4.1 Tipos de revisiones	9
3.4.2 Participantes o población	9
3.4.3 Intervenciones/fenómeno de interés	9
3.4.4 Comparador	9
3.4.5 Desenlaces	9
3.5 Identificación, búsqueda de los estudios y recolección de la información	10
3.5.1 Estrategia de búsqueda	10
3.5.2 Búsqueda adicional	10
3.5.3 Selección de estudios y extracción de la información	10
3.5.4 Plan de análisis	11
3.5.5 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	11
3.5.6 Metaanálisis	12
4 CONSIDERACIONES ETICAS	12
5 RESULTADOS	12
5.1 Resultados de la búsqueda	12
5.2 Características de los estudios incluidos	14
5.3 Participantes	15
5.5 Estudios excluidos	23
5.6 Riesgo de sesgo y calidad de los estudios incluidos	23

5.7	Hallazgos índices de pepsinógeno I/II	25
5.7.1	Sensibilidad	25
5.7.2	Especificidad	25
5.8	Grado de superposición	28
5.9	Análisis de heterogeneidad	28
6	DISCUSIÓN	30
7	LIMITACIONES	32
8	CONCLUSIONES	33
9	REFERENCIAS	34
10	ANEXOS	1

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Información extraída de los artículos recuperados	11
Tabla 2 Reporte de búsqueda electrónica #1	13
Tabla 3 Reporte de búsqueda electrónica #2	13
Tabla 4 Reporte de búsqueda electrónica #3	13
Tabla 5 Reporte de búsqueda electrónica #4	14
Tabla 6 Reporte de búsqueda electrónica #4	14
Tabla 7 Característica principales de los estudios	17
Tabla 8 ROBIS para evaluación del riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas incluidas.	23
Tabla 9 QUADAS-2 para la calidad metodológicas de los estudios primarios incluidos.	24

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Forest plots de la sensibilidad del índice de pepsinógeno I/II para el diagnóstico de lesiones premalignas gástrica de los estudios primarios incluidos:	24
Gráfico 2 Forest plots de la especificidad del índice de pepsinógeno I/II para el diagnóstico de lesiones premalignas gástrica de los estudios primarios incluidos.	25
Gráfico 3 Representación gráfica del solapamiento de estudios primarios en las 4 revisiones sistemáticas incluidas.	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama PRISMA 2020:	15
--------------------------------------	----

LISTA DE ANEXOS

<i>Anexo A. Términos de búsqueda</i>	<i>1</i>
<i>Anexo B. Diagrama de flujo revisión sistemática.....</i>	<i>2</i>
<i>Anexo C. Tabla consolidada de sensibilidad por punto de corte</i>	<i>3</i>
<i>Anexo D. Tabla consolidada de especificidad por punto de corte</i>	<i>4</i>

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer gástrico es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. La detección temprana de lesiones premalignas gástricas mejora el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad. Uno de los biomarcadores estudiados para la detección temprana de lesiones premalignas gástricas es el índice de pepsinógeno I/II (PGI/II). El PGI/II es un marcador de la actividad de la célula parietal debido a que variación en sus niveles refleja la morfofisiología gástrica. Sin embargo, la evidencia disponible sobre el valor diagnóstico del PGI/II como biomarcador de lesiones premalignas gástricas en pacientes con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico es contradictoria y necesita ser sintetizada.

Metodología: Revisión tipo overview para pruebas diagnósticas. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos primarios publicados relacionados con el objeto de estudio. Se realizó la búsqueda en 4 bases de datos y google scholar, no se hizo restricción por idioma o tiempo; cada fase de la revisión se desarrolló por dos revisores de forma independiente y paralela (NJ y JR) haciendo uso de la herramienta Ryyan y un formulario predeterminado en Excel para extraer los datos. Se evaluó el riesgo de sesgo y calidad de la evidencia haciendo uso de la herramienta ROBIS y QUADAS-2. Se reportó solapamiento de artículos primarios incluidos dentro de las revisiones sistemáticas (RS). No se hizo metaanálisis por la heterogeneidad de los artículos.

Resultados: Se incluyeron 18 artículos, 4 revisiones sistemáticas y 14 artículos primarios en esta revisión, en total se incluyeron 327.554 pacientes provenientes de 21 países con una mediana promedio para la edad de 57 años. El riesgo de sesgo fue moderado en las revisiones sistemáticas y la calidad de la evidencia en los artículos primarios. El solapamiento de artículos citados fue moderado. La mediana de sensibilidad fue del 50% valor mínimo de 6% y máximo de 100%, para especificidad fue de 74% con un valor máximo del 95% y un valor mínimo del 22,5%. Se encontró un alto grado de heterogeneidad en los estudios incluidos que permaneció posterior a la segmentación por puntos de corte.

Discusión: El índice de pepsinógeno I/II (PGI/II) es un biomarcador que ha sido estudiado para la detección temprana de lesiones premalignas gástricas. No existe evidencia suficiente o estudios homogéneos para recomendar su uso como única prueba diagnóstica. Sin embargo, se ha empleado con éxito como prueba complementaria de los estudios endoscópicos con el fin de descartar por completo la presencia o progresión de lesiones premalignas.

Conclusiones: Los estudios incluidos presentan alta heterogeneidad debido a la variedad en la población estudiada, utilización de diferentes puntos de corte y técnicas de detección de pepsinógeno utilizadas. Adicionalmente, describimos un riesgo de sesgo alto relacionado con la selección de pacientes, tiempo de toma de la muestra e interpretación de la prueba índice. Teniendo en cuenta la evidencia disponible, se sugiere el uso de los niveles de pepsinógeno I/II en poblaciones sintomáticas con factores de riesgo para gastritis atrófica en edades comprendidas entre los 59-74 años como estrategia complementaria al estándar de referencia.

Palabras clave: Pepsinógeno I, Pepsinógeno II, Adenocarcinoma gástrico, cáncer gástrico, tamizaje, prevención, atrofia gástrica, Overview

ABSTRACT

Background: Gastric cancer is one of the leading causes of death worldwide. Early detection of premalignant gastric lesions improves the prognosis of patients with this disease. One of the biomarkers studied for the early detection of premalignant gastric lesions is the pepsinogen I/II (PGI/II) index. PGI/II is a marker of parietal cell activity because variations in its levels reflect gastric morphophysiology. However, the available evidence on the diagnostic value of PGI/II as a biomarker for premalignant gastric lesions in patients with clinical suspicion and risk factors for gastric cancer is contradictory and needs to be synthesized.

Methodology: Overview type review for diagnostic tests. Systematic reviews, meta-analyses, and primary articles related to the study object were included. The search was conducted in 4 databases and Google Scholar, without language or time restriction; each phase of the review was developed by two independent and parallel reviewers (NJ and JR) using the Ryyan tool and a predetermined form in Excel to extract the data. The risk of bias and quality of evidence were evaluated using the ROBIS and QUADAS-2 tools. Overlap of primary articles included in the systematic reviews (RS) was reported. No meta-analysis was performed due to the heterogeneity of the articles.

Results: 18 articles, 4 systematic reviews, and 14 primary articles were included in this review, a total of 327,554 patients from 21 countries with an average median age of 57 years. The risk of bias was moderate in the systematic reviews and the quality of evidence in the primary articles. The overlap of cited articles was moderate. The median sensitivity was 50%, with a minimum value of 6% and a maximum of 100%, for specificity it was 74% with a maximum value of 95% and a minimum value of 22.5%. A high degree of heterogeneity was found in the included studies that remained after segmentation by cut-off points.

Discussion: The pepsinogen I/II (PGI/II) index is a biomarker that has been studied for the early detection of gastric premalignant lesions. There is not enough evidence or homogeneous studies to recommend its use as a single diagnostic test. However, it has been successfully used as a complementary test to endoscopic studies in order to completely rule out the presence or progression of premalignant lesions.

Conclusions: The included studies show high heterogeneity due to the variety in the studied population, utilization of different cutoff points, and techniques for pepsinogen detection. Additionally, we describe a high risk of bias related to patient selection, timing of sample collection, and interpretation of the index test. Considering the available evidence, the use of pepsinogen I/II levels is suggested as a complementary strategy to the standard reference in symptomatic populations with risk factors for atrophic gastritis aged between 59-74 years.

Keywords: Pepsinogen I, Pepsinogen II, Gastric Adenocarcinoma, Gastric cancer, Screening, Prevention, Gastric Atrophy, Overview

1 ANTECEDENTES

Epidemiología y factores de riesgo del cáncer gástrico

Para el año 2020 el cáncer gástrico se ubicaba en el quinto lugar en incidencia a nivel mundial con un total de 1089103 nuevos casos registrados y una tasa cruda de mortalidad de 9.9 casos por cada 1000 habitantes (768793 casos) siendo la quinta neoplasia más común y la tercera en mortalidad alrededor del mundo según estadísticas de la OMS y GLOBOCAN (1); en Colombia para el año 2018 el cáncer gástrico era el tercer más común en incidencia en hombres (11,2%)(2). Para el año 2020 la tasa de mortalidad por 100000 personas año era de 57,1 en pacientes de ambos sexos a lo largo del país para pacientes entre 70-74 años (3)

Su edad promedio de aparición se estima en 69 años para el hombre y 73 años en la mujer, el 95% de los casos de cáncer gástrico son de tipo adenocarcinoma gástrico el cual, puede clasificarse según la clasificación histológica de Lauren en tipo intestinal, difuso y mixto (4). La sintomatología derivada de este tipo de lesiones produce manifestaciones constitucionales (sudoración nocturna y pérdida no intencionada de peso), inespecíficas (náuseas, dolor abdominal y saciedad precoz), mecánicas (disfagia) y en el 20% de los casos puede debutar con un síndrome anémico derivado del sangrado crónico por la ulceración de la lesión (4).

En la población general, se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico, la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico varían significativamente según la región geográfica teniendo las tasas más altas en regiones como Europa del Este, Sudamérica, China y Japón (> 20 casos x cada 10000 habitantes) (4–7) . Además, se ha observado una mayor incidencia en la población hispánica. Entre los riesgos ocupacionales se incluyen la minería de carbón, la extracción de níquel y caucho, mientras que entre los hábitos alimenticios se destaca la alta ingesta de sal y alimentos con compuestos nitrogenados. Además, las intervenciones quirúrgicas gástricas y los hábitos como el tabaquismo también se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico. Estos factores pueden predisponer a la hipergastrinemia y a la formación de radicales libres de oxígeno, lo cual contribuye a la carcinogénesis (4–7).

En cuanto a factores genéticos, enfermedades como la polipomatosis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz Jeghers, Li Fraumeni y síndrome de Lynch se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal (4). Además, se ha identificado que la mutación de la E cadherina 1 está relacionada con el carcinoma gástrico difuso hereditario (5). Por otro lado, la infección por el virus de Epstein-Barr, un herpes virus de ADN bicatenario, se ha relacionado con un subtipo específico similar a un linfopitelioma con presencia de masas ulceradas y engrosamiento de la pared debido a la mutación de p53 asociada a su infección (8,9).

La infección crónica por *Helicobacter pylori* se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico; se ha descrito en el 89% de los cánceres gástricos predominantemente del antro gástrico (10). Esta bacteria, de tipo bacilo gram negativo y microaerófila, ha evolucionado para sobrevivir en el ambiente ácido del lumen gástrico (10). La infección crónica produce una banda densa de infiltrados linfocitarios y células plasmáticas que desencadenan la atrofia gástrica y aumentan el riesgo de cáncer gástrico a futuro. Además, la presencia de citotoxinas como la asociada al gen A (CagA) y la vacuolizante (VacA) en *H. pylori* confieren un mayor grado de inflamación y afectación de la mucosa. Esto se ve potenciado por

polimorfismos en proteínas como la interleucina 1, 10 y el factor de necrosis tumoral alfa, lo que facilita la carcinogénesis (11–13).

Pepsinógenos

El estómago se divide en cuatro partes: cardias, píloro, cuerpo y fondo. Cada una de estas partes cuenta con glándulas que se componen de dos tipos de células: células principales y células parietales (14). Durante la fase cefálica y gástrica del consumo de alimentos, las células parietales secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco para esterilizar la comida e iniciar la hidrólisis proteica, así como para unirse a la cobalamina para su posterior absorción intestinal. Por otro lado, las células principales secretan pepsinógenos, los cuales son precursores de la pepsina y tienen como función la digestión proteica (14).

Los pepsinógenos son una familia de enzimas proteasas gástricas aspárticas, conocidas como proenzimas polipeptídicas o zimógenos. Estas son sintetizadas principalmente por células principales en el estómago. Durante la digestión, estas enzimas son activadas en el lumen gástrico por ácido clorhídrico para convertirse en pepsinas y ejercer su acción en la desnaturalización de proteínas dietarias (15). Existen cinco diferentes fracciones de pepsinógenos producidos a nivel gastrointestinal, divididas en dos grupos: el pepsinógeno I, secretado por células parietales y glándulas oxínticas, y el pepsinógeno II, compuesto por iso zimógenos 6 y 7, que representa el 20% de la pepsina total producida en glándulas oxínticas, mucosa pilórica y glándulas duodenales de Brunner (15,16).

El desarrollo de adenocarcinoma de tipo intestinal ha sido relacionado con la desaparición y reemplazo de las glándulas del epitelio gástrico. Según el modelo secuencial de lesiones gástricas propuesto por Pelayo Correa et al. (17), la presencia de gastritis crónica contribuye al desarrollo de la atrofia gástrica multifocal, la cual puede transformarse en metaplasia intestinal y, consecuentemente, en displasia o neoplasia intraepitelial (17).

Según estudios previos, la presencia de gastritis atrófica se ha relacionado con una incidencia de 1-5 casos de cáncer gástrico por cada 1000 personas al año (18,19). Además, se ha observado que la presencia de metaplasia intestinal se asocia con un riesgo aumentado de desarrollo de cáncer gástrico, con una incidencia de 0.38-17 casos por cada 1000 personas al año (18,19). Esto se debe a que al reemplazar las glándulas mucosecretoras que mantienen el pH neutro del estómago (MUC1, MUC5A y MUC6) por células sialomucinas y sulfomucinas intestinales (MUC2) puede conducir a aclorhidria y, consecuentemente, a un aumento del pH, lo que aumenta el crecimiento de flora anaerobia y el metabolismo de nitrosaminas carcinogénicas. Se ha reportado que una metaplasia intestinal extensa se asocia a un riesgo aumentado de 5-7 veces de desarrollo de cáncer gástrico en comparación con la población general (18–22).

La importancia del diagnóstico temprano y oportuno de lesiones premalignas en relación a la promoción y prevención en salud es alta, debido a que, en el momento de presentar manifestaciones clínicas, estas lesiones suelen estar en estadios avanzados. El seguimiento endoscópico y la resección temprana de lesiones intraepiteliales pueden aumentar significativamente la supervivencia del paciente a 5 años en un 90%, sin embargo, actualmente solo el 10% de los casos de cáncer gástrico se detectan en estas etapas tempranas (23,24).

Estándar de oro para el diagnóstico: Endoscopia de vías digestivas altas con histopatología

Actualmente en Colombia se realiza la endoscopia convencional con luz blanca (más cromo endoscopia siempre que esté disponible) con biopsia según protocolo de Sídney actualizado en Houston y evaluación de las biopsias por un patólogo entrenado (25); este procedimiento se realiza mapear la mucosa mediante múltiples biopsias con el fin de evaluar la presencia tanto de glándulas oxínticas como mucosecretoras, se realiza la toma de cinco diferentes biopsias: A1 y A2 que corresponden a la curvatura mayor y menor del antro distal, A3 en la incisura angular de la curvatura menor donde se dan los primeros cambios de metaplasia intestinal y finalmente C1 y C2 las cuales son tomadas en la pared anterior y posterior del cuerpo proximal y son las únicas dos biopsias que evalúan la mucosa oxíntica (26).

La presencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal son condiciones precancerosas, que se caracterizan por cambios histológicos en el epitelio gástrico. El sistema OLGA permite clasificar histológicamente estas transformaciones según su severidad y ubicación (18,25). La gastritis atrófica se caracteriza por la desaparición o contracción de la lámina propia debido a la fibrosis, mientras que la metaplasia se caracteriza por el reemplazo de glándulas mucosecretoras apropiadas por estructuras glandulares que simulan criptas intestinales. El grado de compromiso de las glándulas apropiadas y la presencia o ausencia de *H. pylori* son factores importantes en la clasificación de estos hallazgos (26).

Sin embargo, la precisión diagnóstica del estudio histológico se puede ver comprometida por múltiples factores como: la calidad de la muestra, la posible sobreestimación de atrofia gástrica en casos donde el tejido cursa con inflamación de la mucosa y que la manifestación de lesiones premalignas puede que no esté distribuida de manera uniforme por toda la mucosa gástrica(27). Adicionalmente estas técnicas son invasivas y de alto costo razón por la que no se solicitan de forma masiva, requieren de personal especializado y equipos médicos que no se encuentran siempre disponibles (20,28).

En la evaluación de lesiones premalignas y atróficas en la mucosa gástrica, se ha descrito en múltiples estudios y guías de promoción y prevención en salud, la utilidad del uso de biomarcadores séricos como técnica diagnóstica complementaria(29,30). Estos biomarcadores tienen la ventaja de ser no invasivos y de bajo costo, lo que podría facilitar su uso en áreas con escasez de recursos. Sin embargo, es importante mencionar que la precisión de estos biomarcadores aún no ha sido completamente establecida y su uso se encuentra en investigación. Además, se sugiere la combinación de estos biomarcadores con estudios endoscópicos e histológicos para mejorar la precisión diagnóstica de lesiones premalignas y atróficas en la mucosa gástrica. (31,32)

Pepsinógeno I/II como biomarcador diagnóstico

La utilización del índice de pepsinógeno I/II se ha propuesto como una alternativa diagnóstica para la detección temprana de la atrofia de las glándulas oxínticas y la metaplasia pseudo pilórica. Se ha demostrado que, en estos casos, se presenta una disminución progresiva de los niveles séricos de PEP-I, mientras que los niveles de PEP-II permanecen constantes (33). Esto resulta en una disminución progresiva de la relación PEP-I/PEP-II, lo que refleja la progresión de la mucosa gástrica normal a gastritis crónica atrófica (33,34).

El uso del pepsinógeno en el diagnóstico del cáncer gástrico se remonta a 1970 donde se realizó el primer estudio experimental en donde se utilizó el pepsinógeno como biomarcador de carcinogénesis en

adenocarcinoma gástrico inducido con N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina en modelos animales. En este estudio se evidenció una disminución significativa de los niveles de pepsinógeno I y II en sangre (32,34). Su aplicación en humanos inició con la detección de pepsinógeno en la mucosa gástrica, orina y sangre usando electroforesis, en estos casos se describía la relación entre los niveles bajos de pepsinógeno en la mucosa gástrica humana y la gastritis crónica extensa con cáncer gástrico asociado, siendo un marcador temprano que indicaba cambio precanceroso en el estómago (34).

Hasta el momento se han considerado diferentes niveles séricos que reflejan atrofia PEP-A < 70 ng/dl y un índice de PEP-I/PEP-II < 3 (34). En los diferentes estudios se ha visto una amplia heterogeneidad de sus características como método diagnóstico, en general se considera cuenta con una elevada especificidad y valor predictivo negativo, alcanzado sensibilidades elevadas de la mano de otros biomarcadores en poblaciones prevalentes (35). Con este estudio se busca sintetizar y evaluar la evidencia actualmente disponible sobre el valor diagnóstico del índice de Pepsinógeno I/II como biomarcador de lesiones pre-malignas gástricas en pacientes con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detección temprana del cáncer gástrico es fundamental para mejorar la supervivencia y el pronóstico de los pacientes. Las estrategias actuales para su abordaje temprano implican el entrenamiento y realización oportuna de procedimientos endoscópicos con alta demanda de personal médico, programación, costos y equipos. El índice de pepsinógeno I/II es una prueba no invasiva que se ha propuesto como una alternativa para la detección temprana del cáncer gástrico. Los estudios previos han demostrado que el índice de pepsinógeno I/II en ciertas poblaciones con factores de riesgo y alta prevalencia tiene una buena sensibilidad y un alto valor predictivo negativo y especificidad para la detección de lesiones premalignas que requieran seguimiento estrecho. Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre la efectividad del índice de pepsinógeno I/II en relación con otras pruebas de detección temprana del cáncer gástrico por su heterogeneidad entre los estudios publicados, técnicas aplicadas y poblaciones estudiadas. Se encontró que la última revisión sistemática que se alineaba con el objetivo de esta revisión fue registrada en prospero en el año 2020, sin embargo, no se encuentra publicada. Por lo tanto, se necesita una revisión sistemática tipo overview que permita revisar de manera exhaustiva, amplia e integral la evidencia disponible relacionada con este biomarcador, en la detección temprana del cáncer gástrico y sintetizarla teniendo en cuenta características de la población y variaciones de los estudios en los que se haya utilizado. Gran parte de la evidencia disponible se enfoca al uso de este biomarcador en paciente con cáncer gástrico, pero no aborda su uso en lesiones premalignas. Esta tesis tiene como objetivo realizar una revisión sistemática tipo overview para sintetizar la evidencia de estudios primarios, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el valor diagnóstico del pepsinógeno I/II como biomarcador de lesiones pre-malignas gástricas en pacientes con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primario

Sintetizar la evidencia de estudios primarios, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el valor diagnóstico (Sensibilidad y especificidad) del pepsinógeno I/II como biomarcador de lesiones pre-malignas gástricas en pacientes con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico.

2.2 Objetivos secundarios

- Describir las características de los estudios incluidos que evidencian el valor diagnóstico del pepsinógeno I/II como biomarcador diagnóstico de lesiones pre-malignas gástricas.
- Describir los valores de sensibilidad y especificidad del índice de pepsinógeno I/II de lesiones pre-malignas gástricas.
- Concluir sobre la calidad de la evidencia sobre el uso del pepsinógeno I/II en la detección temprana de lesiones pre-malignas gástricas.

3 METODOLOGÍA

3.1 Enfoque metodológico de la investigación

Revisión sistemática de tipo revisión de revisiones con inclusión de estudios primarios y revisiones sistemáticas (36,37)

3.2 Tipo y diseño general del estudio

Se realizó una revisión tipo overview incluyendo revisiones sistemáticas que incluyeran artículos originales de diseño de pruebas diagnósticas, adoptando la metodología para revisiones tipo overview del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy (37) y Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (36). El protocolo del estudio se encuentra registrado en el Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) con el número CRD42023392346.

3.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es el valor diagnóstico del índice de Pepsinógeno I/II como biomarcador de lesiones premalignas gástricas en pacientes con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico?

Población: Pacientes con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico.

Índice: Medición de niveles de pepsinógeno I/II en sangre.

Comparador: Endoscopia de vías digestivas altas con biopsia.

Desenlace: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), OR diagnóstica y área bajo la curva (AUC).

3.4 Criterios de elegibilidad

Se tendrán en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin meta-análisis de estudios de pruebas diagnósticas que comparen índice pepsinógeno I/II con EVDA con Biopsia (Análisis histológico) para la detección de lesiones premalignas.
- Estudios primarios de pruebas diagnósticas que no estén incluidos dentro de las revisiones sistemáticas que comparen índice pepsinógeno I/II con EVDA con Biopsia (Análisis histológico) para la detección de lesiones premalignas.
- Las revisiones deben incluir estudios realizados en humanos adultos (18 años o más) de ambos sexos.

- No se tendrá restricción por año o revista de publicación.
- No se tendrán en cuenta estudios que hablen de lesiones metacrónicas.

3.4.1 Tipos de revisiones

Se incluirán revisiones sistemáticas de pruebas diagnósticas y estudios primarios de pruebas diagnósticas que no estén incluidos en las revisiones sistemáticas que incluyan la síntesis y el análisis del índice de pepsinógeno I/II como biomarcador para lesiones premalignas de CA. Solo se incluirán revisiones sistemáticas de estudios de prueba diagnóstica. Se excluirán las revisiones que no incluyan la estrategia de búsqueda y criterios de elegibilidad de forma explícita. No se incluirán cartas al autor, guías de práctica clínica, editoriales, conferencias o posters. No se hará ninguna restricción por idioma, fecha de publicación, año o revista.

3.4.2 Participantes o población

Adultos humanos con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico o con sintomatología gástrica como dispepsia, síndrome anémico a estudio, exposición previa a H pilory u otros factores de riesgo (familiares, exposicionales, ambientales) asociados a cáncer gástrico.

3.4.3 Intervenciones/fenómeno de interés

Índice de pepsinógeno I/II como biomarcador diagnóstico para lesiones malignas y premalignas de CA gástrico. En caso de encontrar estudios en donde se usen otras pruebas complementarias o el pepsinógeno I/II como prueba complementaria, se recolectará la información relacionada con el pepsinógeno.

3.4.4 Comparador

Endoscopia de vías digestivas altas con biopsia y análisis histológico.

3.4.5 Desenlaces

3.4.5.1 Desenlace primario

Resumir la evidencia disponible sobre el valor diagnóstico (Sensibilidad y especificidad) del pepsinógeno I/II como biomarcador de lesiones pre-malignas gástricas en comparación con biopsia.

3.5 Identificación, búsqueda de los estudios y recolección de la información

3.5.1 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en 4 bases de datos: MEDLINE a través de PUBMED, Epistemonikos, Cochrane y Google scholar (Ver Anexo A. Términos de Búsqueda). No se limitó la búsqueda. Adicionalmente se revisó la bibliografía, referencias o citas de los artículos incluidos en la búsqueda inicial y que se relacionaron o respondieron a la pregunta de investigación, según la metodología recomendada por la Colaboración Cochrane (36,37)(Ver Anexo B. Diagrama de flujo revisión sistemática).

Se emplearon términos MESH y palabras claves para realizar la búsqueda de los artículos de la siguiente forma: Pepsinógeno I, pepsinógeno II, índice de pepsinógeno I/II, biomarcador, adenocarcinoma gástrico, cáncer gástrico, atrofia gástrica, lesiones premalignas gástricas, detección temprana, tamizaje, prevención.

La búsqueda se realizó de forma independiente y paralela por los dos investigadores (NJ y JR) entre el 1ro y 12 de octubre del 2022.

Los artículos que no se encontraron disponibles de forma electrónica o eran de pago no se tuvieron en cuenta para esta revisión.

3.5.2 Búsqueda adicional

Como estrategia adicional se revisaron las referencias de los artículos incluidos en la búsqueda inicial relacionados con el tema de investigación.

3.5.3 Selección de estudios y extracción de la información

Los estudios recuperados de las bases de datos fueron exportados a la herramienta Rayyan - SYSTEMATIC REVIEWS QCRI (<https://rayyan.qcri.org/welcome>) (38) para su revisión y selección. Utilizando la herramienta se removieron los estudios duplicados. Se activó la opción de cegamiento para realizar la selección de estudios de forma independiente y paralela (NJ, JR).

La selección de los estudios se realizó en tres etapas, primero los dos investigadores revisaron títulos y resúmenes para clasificarlos como incluidos o excluidos, si al final de la revisión se presentaba conflicto se consultó con un tercer revisor (AB) y los que se presentaban duda se pasaron para lectura de texto completo. Posteriormente, se evaluó el contenido completo de los artículos para identificar que cumplían en totalidad los criterios de selección; un tercer evaluador (AB) resolvió los desacuerdos en la selección (Ver Figura 1 Diagrama PRISMA 2020). Finalmente, los dos investigadores de forma independiente y paralela (NJ, JR) extrajeron la información de los artículos seleccionados de acuerdo con el formato de recolección preestablecido en Excel. Se extrajeron los datos presentados en la tabla 1.

Tabla 1 Información extraída de los artículos recuperados

	Datos generales	Resultados de interés
Datos por extraer	Autor, año de publicación, país, título, journal, DOI, idioma, # bases de datos consultadas, tipo de estudio, diseño del estudio, # de estudios incluidos, tipo de estudios incluidos, objetivo principal, tamaño de la muestra, población, edad, raza, sexo.	Punto de corte índice de pepsinogeno I/II, sensibilidad, especificidad, OR diagnóstico, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cada uno con su IC%, prevalencia y desenlace evaluado.

3.5.4 Plan de análisis

Se realizó una descripción cualitativa para caracterizar los estudios incluidos en la revisión sistemática basado en los datos extraídos de los estudios.

La sensibilidad y especificidad se extrajo de los datos de los estudios y los intervalos de confianza se calcularon al 95% haciendo uso el método de Wilson, que se utiliza para calcular intervalos de confianza para sensibilidad y especificidad en los casos que no se encontraban. Se utilizo Microsoft Excel para el cálculo de las fórmulas y la creación de los gráficos complementarios.

Por los diferentes puntos de corte se decidió hacer un análisis por subgrupos según el punto de corte. Se utilizo el punto de corte para el índice de pepsinógeno I/II ≤ 3 , por su alta frecuencia de reporte, en este subgrupo se incluyeron los estudios que tenían como punto de corte ≤ 3 (Se incluyeron los valores que estaban entre 3.0 y 3.9). En el subgrupo de > 3 se incluyeron los puntos de corte que estaban por encima de 3 (A partir de 4.0). Se presenta la información de sensibilidad y especificidad con sus respectivos intervalos de confianza de cada uno de los estudios primarios de forma gráfica en diagramas de bosque (Forest Plot).

Adicionalmente para las revisiones sistemáticas se calculó el grado de superposición de los estudios haciendo uso de la herramienta GROOVE (Graphical Representation of Overlap for OVERviews), que calcula el área de cubierta corregida (CCA). Para el análisis se utilizaron umbrales de superposición predeterminados para la interpretación de la superposición (0-5% - ligera, 6-10% - moderada, 11-15% - alta, $> 15\%$ - muy alta). (39) Los resultados de la superposición se presentan gráficamente.

No se calculó OR diagnóstico por falta de los valores crudos: valor predictivo positivo y negativo, verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos negativos y falsos positivos, tampoco se contaba con prevalencia en la mayoría de los estudios para calcular estos valores.

3.5.5 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Se aplicaron dos herramientas: ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews) para evaluar el riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas, y la herramienta QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2) para los estudios individuales de precisión de pruebas diagnósticas

(40–42). Todas las evaluaciones fueron realizadas por un revisor (JR) y verificadas por otro (NJ), y los desacuerdos se resolvieron por consenso.

3.5.5.1 ROBIS

Se aplicó la herramienta ROBIS para evaluar el riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas, esta se basa en la metodología de la Cochrane Collaboration para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos en una revisión sistemática. La herramienta incluye preguntas para evaluar el riesgo de sesgo en los siguientes aspectos: selección de estudios, sesgo en el diseño, sesgo en la recolección de datos, sesgo en el análisis, y sesgo en la interpretación de los resultados. ROBIS es una herramienta útil para garantizar la calidad de la información en las revisiones sistemáticas (42).

3.5.5.2 QUADAS-2

Se seleccionó QUADAS-2 como herramienta para evaluar la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas, teniendo en cuenta que los estudios primarios incluidos comparan una prueba diagnóstica (índice de pepsinógeno I/II) con un estándar de oro (EVDA + Biopsia) y se centra en aspectos específicos como la selección de pacientes, la indicación de la prueba, el sesgo de referencia, la realización e interpretación de la prueba, y el manejo de los resultados. QUADAS-2 proporciona una estructura para la evaluación crítica de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas y ayuda a identificar las debilidades metodológicas que pueden sesgar los resultados (40).

3.5.6 Metaanálisis

Se evaluó la heterogeneidad clínica como primera aproximación a la realización de un metaanálisis, concluyendo que no era viable realizar este análisis (36).

4 CONSIDERACIONES ETICAS

Esta revisión se acogió a las normas internacionales y nacionales de ética en investigación. Dentro de la normativa colombiana, resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo. La revisión de la literatura y los resultados entregados fueron manejados de forma imparcial y responsable, solo serán utilizados con fines científicos y académicos, en donde se preservará el buen nombre de los autores. El autor como los tutores de este trabajo expresan que no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados de la búsqueda

Haciendo uso de los términos de búsqueda establecidos (Anexo A), se encontraron las siguientes referencias en las bases de datos consultadas (tabla 2-6). La figura 1 representa el diagrama de flujo PRISMA 2020 mostrando el proceso para identificar los estudios relevantes incluidos, al finalizar

la búsqueda de la literatura y revisión se seleccionaron 18 artículos. En todos estos se medía el índice de pepsinógeno I/II y se comparaba con el estándar de oro la EVDA con biopsia, los pacientes que se incluyeron en su mayoría eran pacientes con factores de riesgo para cáncer gástrico o antecedentes de lesiones premalignas. Dentro de sus desenlaces primarios o secundarios se evaluaba la precisión diagnóstica de esta prueba o la relación con los resultados de la EVDA con biopsia.

Tabla 2 Reporte de búsqueda electrónica #1

Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	12/10/2022
Rango de fecha de búsqueda	Hasta la fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	((("Pepsinogens"[MESH]) OR ((pepsinogeno OR pepsinogen OR pepsinógeno OR pepsinogen I OR pepsinogen II OR pepsinogen 1 OR pepsinogen 2))) AND (((sensitivity* [Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos* [Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic* [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]))) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])
Referencias identificadas	8

Tabla 3 Reporte de búsqueda electrónica #2

Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Epistemonikos
Fecha de búsqueda	8/10/2022
Rango de fecha de búsqueda	Hasta la fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	(Pepsinogen) AND (Precancerous Conditions OR Atrophic Gastritis)
Referencias identificadas	11

Tabla 4 Reporte de búsqueda electrónica #3

Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	7/10/2022
Rango de fecha de búsqueda	Hasta la fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Pepsinogen AND Precancerous Conditions

Referencias identificadas	1
---------------------------	---

Tabla 5 Reporte de búsqueda electrónica #4

Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	5/10/2022
Rango de fecha de búsqueda	Hasta la fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	("Pepsinogen I/II ratio") AND ("pre malignant" OR "preneoplasia" OR Precancerous Conditions")
Referencias identificadas	511

Tabla 6 Reporte de búsqueda electrónica #5

Base de datos	Lilacs
Plataforma	Portal Regional de la BVS
Fecha de búsqueda	4/10/2022
Rango de fecha de búsqueda	Hasta la fecha de búsqueda
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	"Neoplasias Gástricas" OR "Lesiones Precancerosas" AND ("Pepsinógenos") AND ("Revisión Sistemática")
Referencias identificadas	3

5.2 Características de los estudios incluidos

Se incluyeron un total de 18 artículos; 14 artículos primarios de los cuales 9 son de tipo corte transversal, 1 casos y controles y 1 cohorte retrospectiva, los 4 artículos restantes son revisiones sistemáticas de la literatura. Todos los artículos incluidos compararon el índice de pepsinógeno I/II con el estándar de oro (EVDA + biopsia). En la tabla 7 se presentan las características principales de cada estudio: Tipo de estudio, diseño, objetivo principal y técnica de análisis para el pepsinógeno I/II. El objetivo de los estudios principalmente buscaba evaluar la precisión diagnóstica o el valor diagnóstico del pepsinógeno como biomarcador para lesiones premalignas o detección temprana de cáncer gástrico.

Respecto al punto de corte para los estudios primarios incluidos, 3 de los estudios utilizaron dos puntos de corte diferente para el Pep I/II por lo que se consideraron de forma independiente para los análisis. En 9 de estudios se utilizó el punto de corte para $\text{Pep I/II} \leq 3$ y en 5 se utilizó un punto de corte > 3 . De las 4 revisiones sistemáticas incluidas 2 utilizaron el punto de corte ≤ 3 , 1 un punto de corte > 3 y la otra revisión no se tuvo en cuenta para los análisis porque no reporto el punto de corte. (Ver Anexo C. Tabla consolida de sensibilidad por punto de corte y Anexo D. Tabla consolida de especificidad por punto de corte)

5.3 Participantes

Para este overview se incluyeron un total de 327.554 pacientes con lesiones premalignas gástricas que incluían atrofia, metaplasia y displasia, en 1 de las revisiones sistemáticas también se incluyeron pacientes con cáncer gástrico pero estos datos no se tuvieron en cuenta para el análisis. La población incluida provenía de una amplia variedad de países, incluyendo Brasil, Chile, China, Colombia, Corea, Costa Rica, Ecuador, Estados Unidos, Finlandia, Francia, India, Indonesia, Irán, Italia, Japón, Kazajistán, Lituania, México, Mongolia, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, Taiwan y Turquía. La mayoría de los participantes provenían de poblaciones en China, Irán y Japón. En cuanto al sexo, en la mayoría de los estudios predominaron las mujeres y la raza asiática. Los estudios incluyeron pacientes con un rango de edad amplio entre los 16 y 87 años, con una mediana de edad promedio de 56.

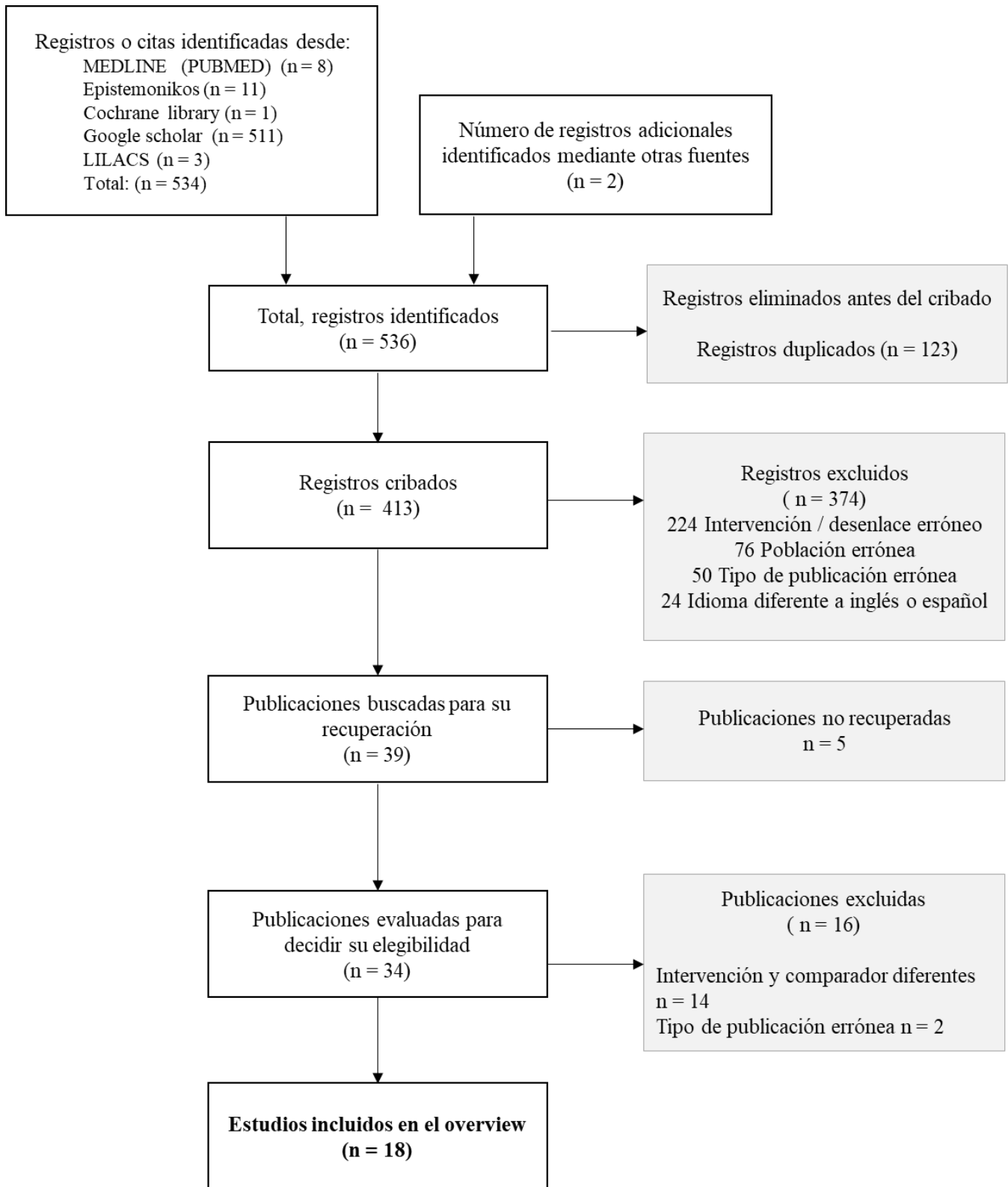


Figura 1 Diagrama PRISMA 2020

Tabla 7 Característica principales de los estudios

Referencia	Tipo de estudio	Diseño del estudio	Objetivo principal	Técnica de análisis
A. Shafaghi et al., 2013, Irán (43)	Corte transversal	Compara hallazgos endoscópicos vs diferentes puntos de corte de pepsinógeno.	Evaluar el valor pronóstico de la detección de biomarcadores como el pepsinógeno I/II y la gastrina en personas mayores de 50 años como método rentable para la detección temprana del carcinoma gástrico	No se específico
Hosseini et al., 2013, Irán (44)	Corte transversal	Búsqueda activa de pacientes con sintomatología de dispepsia llevados a procedimientos endoscópicos, se correlacionaron los hallazgos endoscópicos con marcadores serológicos.	Investigar la precisión diagnóstica de los biomarcadores séricos en la detección de gastritis atrófica en pacientes dispépticos iraníes que viven en el noreste de Irán.	ELISA
Huang YK et al., 2015, Japón (45)	RSL + Metaanálisis	Comparar los resultados de estudios previos de hallazgos endoscópicos contra niveles de pepsinógeno I y II. Con análisis de subgrupos para precisión diagnóstica para cáncer gástrico y otro para atrofia gástrica	Evaluar la precisión diagnóstica de SPG en la detección de GC y AG.	Radio inmunidad (RIA) y ELISA
Barreno R.C et al., 2018, Ecuador (46)	Corte transversal	Correlación de hallazgos endoscópicos con niveles de pepsinógeno I y II	Validar la relación de PG I/II como test diagnóstico de gastritis crónica atrófica en pacientes que acuden a consulta externa	No se específico

Referencia	Tipo de estudio	Diseño del estudio	Objetivo principal	Técnica de análisis
White JR et al., 2018, Reino Unido (47)	Corte transversal	Estudio de prueba diagnóstica compara diferentes técnicas de endoscopia vs serologías de H pilory y niveles de pepsinógeno se realizan análisis individuales de cada uno de los métodos	Evaluar la exactitud diagnóstica de la endoscopia con imágenes de banda estrecha ampliada (NBI-Z) y la serología en la detección de mucosa normal, gastritis por H. pylori y atrofia gástrica. Los objetivos secundarios fueron comparar la exactitud diagnóstica de dos sistemas de clasificación utilizando tanto la NBI-Z como la endoscopia de luz blanca con aumento (WLE-Z) y evaluar la concordancia entre observadores.	ELISA (Biohit)
Mezmale L et al., 2019, Kazajistán (48)	Corte transversal	Correlación entre hallazgos endoscópicos respecto a marcadores séricos con dos diferentes puntos de corte	Detectar la prevalencia de gastritis atrófica en la población adulta asintomática de Kazajistán, así como abordar la precisión de la prueba del pepsinógeno en la detección de la atrofia.	Aglutinación en látex (Eiken)
Gantuya B et al., 2019, Mongolia (49)	Corte transversal	Correlación entre hallazgos endoscópicos respecto a marcadores séricos con dos diferentes puntos de corte, se tomaron en cuenta otros factores como infección por H pylori y se buscó que los biomarcadores también diagnosticaran cáncer gástrico se incluye el	Validar los marcadores séricos para estratificar a los pacientes para su posterior manejo.	ELISA (Eiken)

Referencia	Tipo de estudio	Diseño del estudio	Objetivo principal	Técnica de análisis
		estudio dado análisis de subgrupos		
Yu, G et al., 2019, China (50)	Casos y controles	Estudio de casos y controles donde los casos fueron pacientes con diagnóstico endoscópico de atrofia gástrica leve a moderada con o sin metaplasia intestinal, se midieron niveles de pepsinógeno I, II, tasa y PG17, se realizó análisis de subgrupos	Estimar el valor de la detección de los niveles de pepsinógeno (PG) I, PGII y gastrina-17 (G-17) en suero para el tamizaje de la gastritis atrófica crónica (GAC) y determinar la aplicabilidad clínica de la medición combinada de G-17, pepsinógenos (PGI, PGII) y relación PGI/PGII (PGR) en suero como prueba de tamizaje de la GAC.	ELISA
Bang, CS et al., 2019, Corea (51)	RSL + Metaanálisis	Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis sobre la precisión diagnóstica del pepsinógeno I y II se realizó evaluación de la calidad de los incluidos con QUADAS II, se detectaron duplicados y se eliminaron, se incluyeron pacientes con diagnóstico de displasia como lesión premaligna o CA gástrico a los que se les hubiese medido niveles de pepsinógeno, se realizó análisis por subgrupos	Aportar pruebas del sPGA con valor de corte de PG I ≤ 70 ng/mL y/o ratio PG I/PG II ≤ 3 para predecir CAG y neoplasias gástricas.	ELISA, aglutinación de látex, radio inmunidad

Referencia	Tipo de estudio	Diseño del estudio	Objetivo principal	Técnica de análisis
Suzuki T et al., 2020, Japón (52)	Cohorte retrospectiva	Se evaluó posterior a tratamiento de erradicación de H pylori la presencia de atrofia gástrica según niveles de pepsinógeno I y II	Examinar si el grado de atrofia gástrica se correlacionaba con los niveles de PG medidos tras la erradicación de H. pylori	LZ-PEPSINOGEN I and II, Eiken Chemical Co
Yaping W et al., 2020, China (53)	Corte transversal	Se interrogaron 20000 pacientes de los cuales 2500 presentaban riesgos para gastritis atrófica o síntomas de dispepsia, fueron llevados a endoscopia y compararon los reportes con test serológicos, se realizó análisis por subgrupos	Evaluar el valor diagnóstico de los niveles séricos de pepsinógeno (PG) I, PGII y gastrina-17 (G17) en el cribado de GC en estadios tempranos.	ELISA
Rejane M et al., 2020, Brasil (54)	Corte transversal	Se evaluaron pacientes que consultaron por dispepsia a los que se les realizó endoscopia y se midieron niveles de pepsinógeno I y II en sangre junto con otros biomarcadores	Garantizar la precisión diagnóstica de Gastro Panel® y evaluar el efecto de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en estos biomarcadores.	ELISA (Biohit)
Coelho MC et al., 2021, Brasil (55)	Cohorte	Se realizó una búsqueda de pacientes con gastritis atrófica crónica por infección por H pylori que no hubieran recibido tratamiento, se realizaron endoscopias donde se aplicaron protocolo OLGA y OLGIM los cuales se correlacionaron con niveles de pepsinógeno I y II	Evaluar la concordancia entre los sistemas de clasificación OLGA y OLGIM, así como evaluar el desempeño de GastroPanel en pacientes con lesiones premalignas secundarias a gastritis crónica por H. pylori en Brasil.	Gastropanel ELISA (Sprinter XL)

Referencia	Tipo de estudio	Diseño del estudio	Objetivo principal	Técnica de análisis
Huang RJ et al, 2022, Estados Unidos (56)	Cohorte analítica	Estudio de corte transversal que comparaba hallazgos endoscópicos de atrofia gástrica, metaplasia intestinal y overlap de ambas vs gastro panel con análisis multivariado individual	Estimar la sensibilidad y discriminación de estos marcadores serológicos en poblaciones con baja prevalencia de HP	GastroPanel kit (Biohit Oyj)
Chapelle N et al., 2022, Francia (57)	Corte transversal	Análisis multicéntrico que incluye 4 hospitales de Paris se determinaron pacientes con riesgo de gastritis atrófica se tomaron muestras de sangre y se correlacionaron con hallazgos endoscópicos	Analizar el rendimiento diagnóstico de la prueba del pepsinógeno sérico mediante otro método, el inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (CLEIA), así como de otros nuevos biomarcadores potenciales	Chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA)
Cong LN et al., 2022, Vietnam (33)	Corte transversal	Estudio planteado como corte transversal se incluyeron pacientes mayores de 40 años que fueran llevados a endoscopia, se hizo estrategia OLGA y clasificación Kimura Takemoto y se midieron niveles de pepsinógeno en ambos grupos estableciendo diferentes puntos de corte, entre el año 2018 y 2019	Evaluar el valor diagnóstico del pepsinógeno sérico en el diagnóstico de la gastritis atrófica moderada y grave en la población vietnamita.	Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay method using Architect IR 4000 (Abbott)
M Dinis-Ribeiro et al., 2004, Portugal (58)	RSL + Metaanálisis	Metaanálisis de 21 estudios de predominio japones sobre el uso de pepsinógeno para diagnóstico de lesiones premalignas y cáncer gástrico	Evaluar la validez de la medición del pepsinógeno I y II como prueba de cribado del cáncer gástrico y de las lesiones premalignas, a saber, la displasia de bajo grado, tanto en la	

Referencia	Tipo de estudio	Diseño del estudio	Objetivo principal	Técnica de análisis
			población general como en grupos seleccionados de pacientes.	
Kuyng J et al., 2016, Colombia (35)	RSL	Revisión sistemática de la literatura se incluyeron 21 estudios	Evaluar la utilidad del cociente PEP I/II como un marcador confiable para el diagnóstico temprano de las lesiones premalignas y malignas gástricas en adultos	RIA, LTIA, ELISA

5.5 Estudios excluidos

Se excluyeron estudios que usaran los niveles de pepsinógeno I y II para diagnóstico de cáncer gástrico, lesiones metacrónicas, cáncer de esófago, evaluaban erradicación de H pylori, uso conjunto con otros biomarcadores sin análisis por subgrupos y estudios en donde no se correlacionaron los resultados con la endoscópica y la biopsia.

No se tuvo en cuenta el estudio de Yaping W. et al. (53) debido a que no se realizó procedimiento endoscópico en toda la población incluida, por alto riesgo de sesgos con relación a sus resultados (Sensibilidad de 100% y Especificidad de 92.1%). Tampoco se incluyó para el análisis la RS de Juynh J. et al (35) porque los resultados se entregaron en rangos y no en valores fijos.

5.6 Riesgo de sesgo y calidad de los estudios incluidos

Para los estudios de tipo revisión sistemática, se encontró riesgo de sesgo indeterminado, principalmente por consideraciones en la elegibilidad de las poblaciones para cada revisión y en la síntesis de los hallazgos.

El riesgo de sesgo para los estudios primarios evaluado por QUADAS-2 en general fue alto, se encontró que 5 estudios tuvieron un riesgo alto, 5 incierto y solamente 4 presentaban un bajo riesgo de sesgo como se puede observar en la tabla 8. La principal consideración fue relacionada con la selección de individuos y el flujo del tiempo, lo que hace pensar a los autores que los resultados pueden verse afectados. En todos los estudios se comparó la prueba diagnóstica con el estándar de oro.

Tabla 8 ROBIS para evaluación del riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas incluidas.

	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Riesgo de sesgo de la revisión
Estudio	Eligibilidad	Identificación y selección	Recopilación de datos y evaluación	Síntesis y Hallazgos	
Ya-kai Huang , 2015 , Japón	:(:)	:)	?	?
Bang, Chang Seok , 2019 , Corea	?	:)	:)	:)	?
M Dinis-Ribeiro , 2004 , Portugal	:(:(:(:(:(
Kuyng J, 2016, Colombia	?	:)	:)	:(?

Tabla consolidada de resultados de riesgo de sesgo para RS y metaanálisis evaluado por ROBIS. Alto riesgo:); - Rojo, riesgo indeterminado: ? – Amarillo, bajo riesgo: :) – Verde.

Tabla 9 QUADAS-2 para la calidad metodológicas de los estudios primarios incluidos.

Estudio	Probabilidad de Sesgos				Preocupación Sobre la Aplicación de los		
	Selección de Individuos	Prueba Índice	Prueba de Referencia	Flujo y Tiempos	Selección de los Participantes	Prueba Índice	Prueba Referencia
A. Shafaghi et al. , 2013 , Irán	:)	?	:)	?	:)	?	:)
Hosseini et al. , 2013 , Irán	:(?	:)	:)	?	?	:)
Barreno RC et al , 2018 , Ecuador *	:)	:)	:)	?	:)	:)	:)
White JR et al. , 2018 , Reino Unido *	:)	:)	:)	?	:)	:)	:)
Mezmale L et al , 2019 , Kazajistán *	:(:)	:)	:(:(:(:)
Gantuya B et al , 2019 , Mongolia *	:)	:)	:)	:)	:)	:)	:)
Yu G et al. , 2019 , China	:(:(:(?	?	:(:(
Suzuki T et al , 2020 , Japón	:)	?	:)	:(:)	?	:)
Yaping W. , 2020, China	:)	?	:)	:(:)	:(:(
Rejane M et al , 2020 , Brasil *	:)	:)	:)	:)	:)	:)	:)
Coelho MCF et al , 2021 , Brasil *	:)	:)	:)	:)	:)	:)	:)
Huang RJ et al , 2022 , Estados Unidos *	:)	:)	:)	:)	:)	:)	:)
Chapelle N et al, 2022 , Francia *	:)	:)	:)	?	:)	:)	:)
Cong LN et al., 2022 , Vietnam	?	?	:)	?	:)	?	:)

Tabla consolidada de resultados de riesgo de sesgo para estudios primarios evaluado por QUADAS-2.

Alto riesgo:) - Rojo, riesgo indeterminado: ? – Amarillo, bajo riesgo: :) – Verde.

5.7 Hallazgos índices de pepsinógeno I/II

Se presenta gráficamente cada uno de los desenlaces de interés, agrupando por punto de corte del pepsinógeno, se estratificó la información teniendo en cuenta dos grupos para el punto de corte: 1. Todos los estudios que utilizaron como punto de corte ≤ 3 y los que utilizaron un punto de corte > 3 . Se encontraron diferencias en la población incluida en cada estudio, la técnica de laboratorio utilizada para detectar pepsinógeno y en el reporte de resultados. Los diagramas evidencian la heterogeneidad, aun cuando la información se estratificó por punto de corte.

5.7.1 Sensibilidad

De los estudios primarios, la mediana de sensibilidad fue del 50%, valor mínimo de 6% y máximo de 100%, en el análisis por subgrupos para los estudios que usaron el punto de corte estandarizado PEP I/II ≤ 3 la mediana de sensibilidad fue de 47% con un valor mínimo 6% y máximo 75%. Mientras que para los estudios con puntos PEP I/II >3 la mediana de sensibilidad fue del 67%, valor mínimo de 43% y máximo del 100%, como se presenta en el grafico 1.

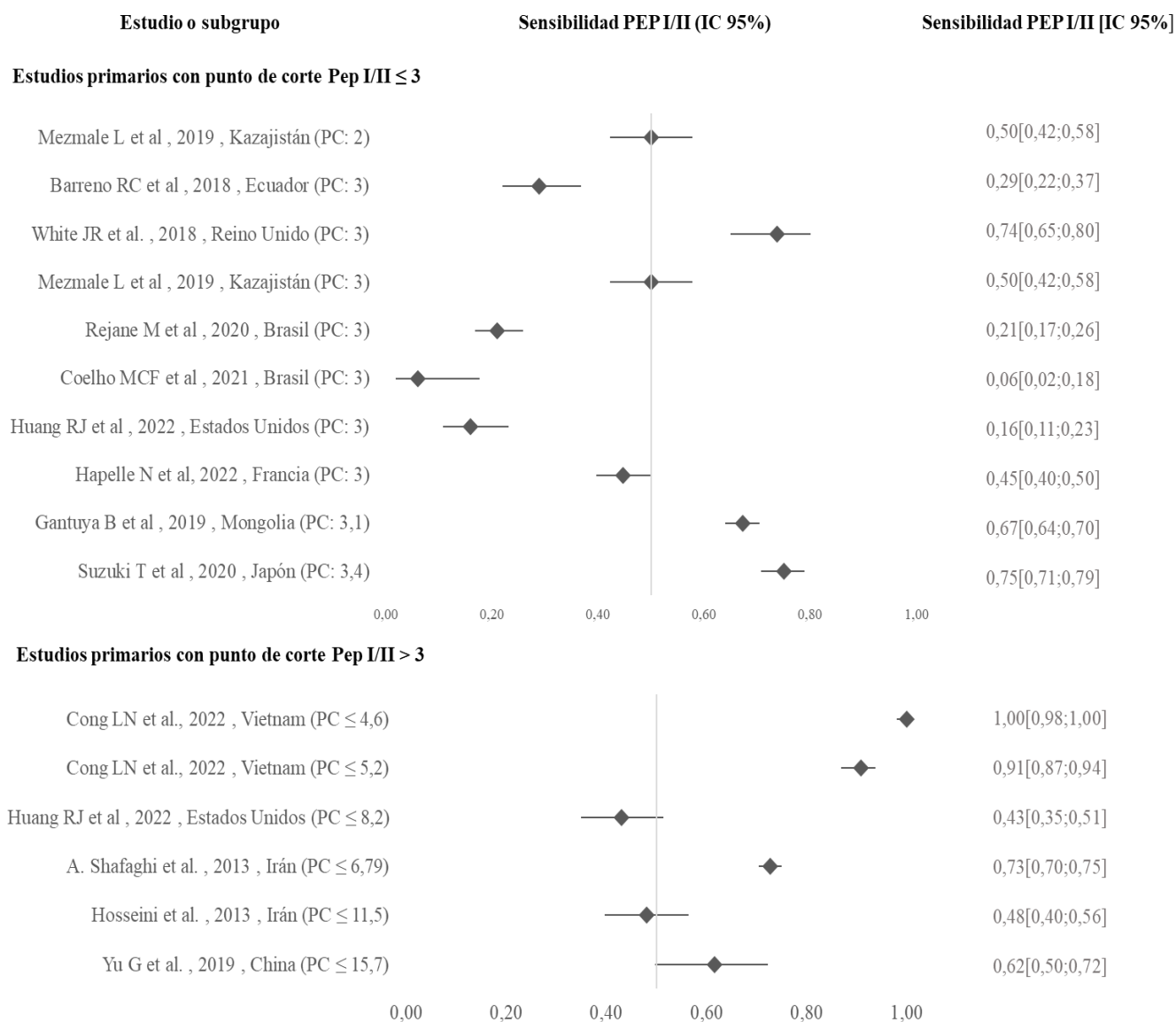
La sensibilidad en las revisiones sistemáticas mostró una mediana del 65% con un valor máximo de 69% y un mínimo del 50%, se excluyó del análisis la revisión sistemática de Hidalgo. V et al (35), debido a que los resultados presentados fueron dados en forma de rango con una brecha muy amplia. No se construyeron gráficos para las RS.

5.7.2 Especificidad

La mediana de la especificidad de los estudios primarios incluidos fue del 74% con un valor mínimo de 22.5% y un valor máximo del 95%, al realizar el análisis por subgrupos la especificidad de los estudios cuando se usa un punto de corte estandarizado PEP I/II ≤ 3 tiene una mediana del 83.6% con un valor máximo del 95% y un mínimo del 52%. Mientras que los estudios que usaron un punto de corte PEP I/II >3 la mediana fue del 53,4% con un mínimo del 22,5% y un máximo del 77.9%, como se presenta en el gráfico 2.

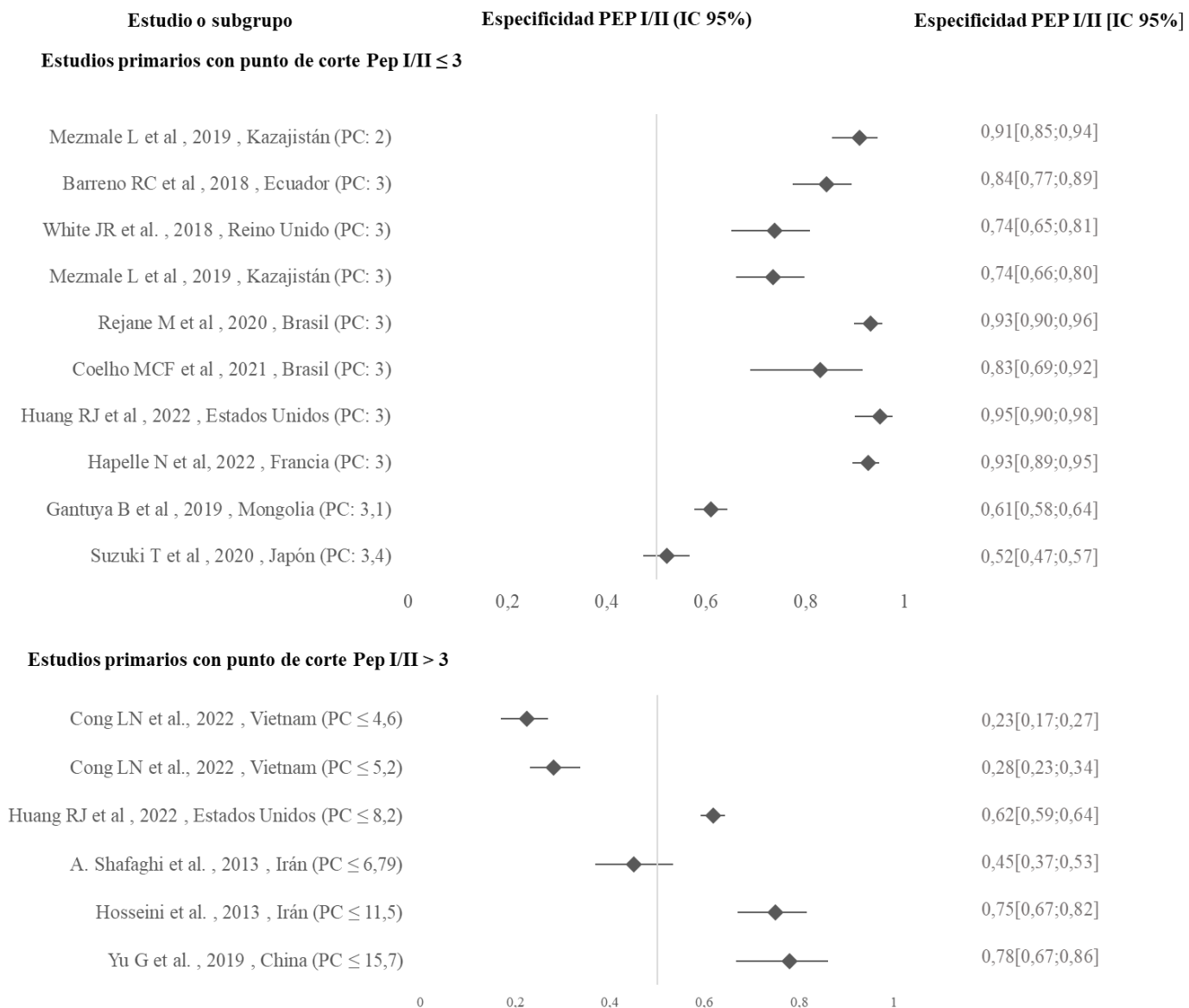
En las revisiones sistemáticas incluidas se encontró una mediana del 84% con un valor mínimo del 79,5% y un máximo del 94%. No se construyeron gráficos para las RS.

Gráfico 4 Forest plot de la sensibilidad del índice de pepsinógeno I/II para el diagnóstico de lesiones premalignas gástrica de los estudios primarios incluidos.



Forest plot para sensibilidad por subgrupos según el punto del corte (Punto de corte Pep I/II ≤ 3 y Pep I/II > 3). (PC: Punto de corte establecido para niveles de PEP I/II)

Gráfico 5 Forest plot de la especificidad del índice de pepsinógeno I/II para el diagnóstico de lesiones premalignas gástrica de los estudios primarios incluidos.

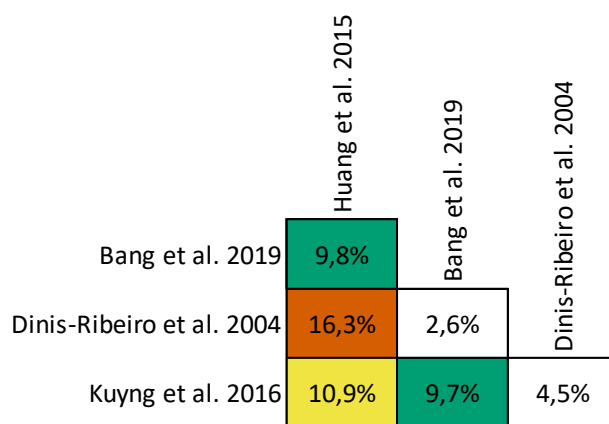


Forest plot para especificidad por subgrupos según el punto del corte (Punto de corte Pep I/II ≤ 3 y Pep I/II > 3). (PC: Punto de corte establecido para niveles de PEP I/II)

5.8 Grado de superposición

El resultado global la superposición entre los artículos primarios incluidos en las revisiones sistemáticas mostró una superposición moderada con una CCA (Corrected covered áreas) de 10% entre los artículos primarios. En la gráfica 3 se observa que en todas las revisiones existe al menos una superposición ligera y en uno de los casos se presenta una alta superposición. Se observa que en especial el estudio de Huang et al. (56) es el que mayor superposición presenta en relación con las otras RS.

Gráfico 6 Representación gráfica del solapamiento de estudios primarios en las 4 revisiones sistemáticas incluidas.



Grado de superposición: 0-5% - ligera - blanco, 6-10% - moderada - verde, 11-15% - alta - amarillo, > 15% - muy alta - naranja

5.9 Análisis de heterogeneidad

Se encontró heterogeneidad en el tipo de población incluida en cada estudio. En primer lugar, el tipo de población incluida en cada estudio presentaba características diferentes se incluyeron estudios con rangos de edad muy amplios que iban desde 16 hasta los 87 años (46,47,49,56), dos estudios realizaron la toma de muestras en pacientes sanos pero en zonas de alta prevalencia de cáncer gástrico en Kazajistán y Mongolia (43,56), se encontraron estudios cuya población fue llevada a procedimiento endoscópico de manera ambulatoria sin especificar sintomatología previa o indicación de tamizaje(33,46).

Respecto a los pacientes sintomáticos, el criterio de inclusión principal que se usó fue la dispepsia (44,49,53,54,56), dos estudios incluyeron pacientes con anemia ferropénica (47,56). En relación con factores de riesgo como criterio de inclusión en la población no siempre fue especificado (33,49).

En segundo lugar, se encontró heterogeneidad relacionada con el tipo de técnica de detección y procesamiento de los niveles de pepsinógeno en sangre de los 14 estudios primarios, 3 evaluaron puntos de corte estandarizados (niveles menores o iguales a 3) y adicionalmente puntos de corte estimados por índice de Youden o establecidos por los investigadores (48,49,56), 5 usaron puntos de corte diferentes a los estandarizados (33,43,44,50,53) y el restante 9 usaron el punto de corte estandarizado.

De los 14 estudios primarios incluidos 9 usaron ELISA como técnica diagnóstica (44,47,49,50,52–56), se usaron diferentes kits de ELISA entre los cuales se encuentra BioHit, Eiken y Gastro Panel; los restantes usaron aglutinación en látex (48), inmunoensayo enzimático quimio luminiscente (33,57) o no fue especificado (43,46).

En relación al estándar de referencia si bien todos los estudios realizaron endoscopia con toma de biopsia existen diferencias entre los protocolos, 4 usaron el protocolo Sídney modificado en Houston (47,48,56,57), 2 usaron la clasificación de Kioto para evaluar la zona de atrofia y tomar la muestra con clasificación de Kimura Takemoto para el análisis histológico (33,52), 6 usaron el protocolo OLGA (33,44,46,49,54,55) y en 3 estudios se tomaron sin protocolo específico (43,50,53), 10 estudios tomaron 5 biopsias de la mucosa gástrica (33,43,44,46–49,54–56), se reportaron tomas de 2 (50) y 4 (57) muestras, finalmente en dos estudios no se especificó la técnica para la recolección de la muestras gástricas (52,53).

En la precisión diagnóstica hay una evidente heterogeneidad que está asociada a los puntos de corte establecidos, la calidad de los estudios y las poblaciones incluidas, teniendo estudios con una sensibilidad del 6% con población a estudio de gastritis atrófica crónica por *H pylori* y una baja probabilidad de sesgo, pero con una especificidad del 83% (55) y estudios con sensibilidad del 100% con punto de corte diferente al estandarizado, población con factores de riesgo no especificados y un alto riesgo de sesgos (53).

Las revisiones sistemáticas incluidas cuentan con análisis de la heterogeneidad de los estudios incluidos, se encontró que estaba dada por unos criterios de inclusión y exclusión que no eran claros lo cual traía consigo un sesgo de selección y el uso de diferentes técnicas para medir los niveles de pepsinógeno en sangre como ELISA, aglutinación en látex, y radio inmuno ensayo (45) en el estudio de Bang, Chang Seok se estableció por meta regresión que la heterogeneidad de sus hallazgos estaba relacionada a la diferencia de edad y el tamaño de las poblaciones incluidas, pero también a la calidad metodológica (51) de igual manera en la revisión sistemática de Joon W e Hidalgo V la amplia heterogeneidad en los resultados de sensibilidad y especificidad tuvo relación con los diferentes puntos de corte y técnicas para determinar los valores séricos de pepsinógeno I y II (35)

6 DISCUSIÓN

La detección temprana del cáncer gástrico es crucial para mejorar el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad, y uno de los biomarcadores estudiados para la detección temprana de lesiones premalignas gástricas es el índice de pepsinógeno I/II (PGI/II) (15,33). El objetivo de este overview fue sintetizar la evidencia de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el valor diagnóstico del PGI/II como biomarcador de lesiones premalignas gástricas en pacientes con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico.

Encontramos 18 artículos, 4 revisiones (45,51,59,60) y 14 artículos primarios (33,43,44,46–50,52–57). Estos resultados indican que el PGI/II puede tener un valor diagnóstico moderado para la detección de lesiones premalignas gástricas, pero es importante señalar que la calidad metodológica de los estudios primarios evaluada por medio del QUADAS-2 y de las revisiones sistemáticas evaluado por ROBIS también puede ser un factor importante en la obtención de resultados inconsistentes.

Los estudios primarios, en su gran mayoría fueron estudios de corte transversal y cohortes anidadas. En general los estudios presentan una aplicabilidad incierta respecto a la prueba índice, debido a que no todos usan un punto de corte estandarizado por la literatura y se establecen diferentes puntos de corte mediante el índice de Youden para establecer un rendimiento diagnóstico, sin embargo esto deriva una alta variabilidad dado la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas así como su prevalencia, el otro potencial sesgo frecuentemente reportado deriva de la falta de conocimiento respecto a la temporalidad de la realización de la prueba de referencia respecto a la prueba índice lo cual puede acarrear sesgos potenciales respecto a la interpretación de los resultados (45,51,59,60).

La sensibilidad de los estudios primarios tiene una alta heterogeneidad previamente descrita, se puede evidenciar en el diagrama de Forest Plot que al aumentar el punto de corte en principio aumenta la sensibilidad, sin embargo, cuando se aumenta mucho el punto de corte la sensibilidad se ve afectada de forma negativa llegando a ser similar cuando el punto de corte es ≤ 3 . Por otro lado los estudios con niveles de sensibilidad más altos se relacionan a una probabilidad incierta de sesgo, dado que en estos no fue especificado el tiempo de toma de los niveles de pepsinógeno en relación a la realización de la prueba de referencia, 2 de estos estudios utilizan ELISA como técnica diagnóstica y utilizaron puntos de corte diferentes, además sus poblaciones son heterogéneas incluyendo pacientes con factores de riesgo por región de alta prevalencia, pacientes con anemia ferropénica (47,56). exposición previa a infección por *H pylori* (52) y pacientes sin factores de riesgo especificados que fueron llevados a procedimiento endoscópico (33,49).

Por otro lado la mediana de la especificidad muestra un valor adecuado y en general los estudios presentan valores por encima del 50% en los estudios que usan el punto de corte estandarizado ≤ 3 , se encuentra homogeneidad en 4 estudios con valores que van desde el 83% hasta el 95%, estos 4 estudios tienen una baja probabilidad de sesgo (54–57), 3 de ellos usaron ELISA y uno uso inmunoensayo con quimioluminiscencia, todos incluyeron poblaciones con edades similares que van desde los 59 hasta 74 años, aunque con tamaños de muestra variables, los 4 incluyeron pacientes con dispepsia y factores de riesgo para gastritis atrófica (54–57).

Respecto a las revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis presentan un riesgo incierto de sesgo debido a sus criterios de elegibilidad de los estudios incluidos los cuales no fueron basados en las

características de los estudios o su calidad, por otro lado, se evidenció también una amplia heterogeneidad de los hallazgos la cual fue abordada en todos los estudios, sin embargo, solo en uno se realizaron estrategias de meta regresión para establecer ajustes en las covariables disponibles y dar mayor solidez a los hallazgos (45,51,59,60).

Adicionalmente se encontró que la mediana de la especificidad para los estudios primarios y para las revisiones sistemáticas incluidas en este estudio fue la misma 84%. Lo que soporta que, aunque existe una alta heterogeneidad clínica la especificidad es relativamente similar, permitiendo demostrar que la prueba tiene un buen comportamiento en términos de especificidad.

Se ha evidenciado como un valor agregado a su utilidad como prueba diagnóstica una alta especificidad y valor predictivo negativo gracias a estas características se ha empleado con éxito como prueba complementaria de los estudios endoscópicos con el fin de descartar por completo la presencia o progresión de lesiones premalignas (49,51,61,62). No existe evidencia suficiente o estudios homogéneos para recomendar su uso como única prueba diagnóstica.

No se realizó metaanálisis teniendo en cuenta que al caracterizar los estudios incluidos existía heterogeneidad metodológica, es decir que, aunque se evaluó la misma prueba diagnóstica no se hizo por los mismos métodos (ELISA, RIA, aglutinación, etc.), el comparador EVDA + biopsia no se aplicó de igual forma para todos los participantes (OLGA) y los pacientes incluidos no son similares provienen de poblaciones con características diferentes (Sintomatología, condición clínica como anemia ferropénica y en otros casos tampoco se describieron las características de los pacientes) (33,36,44,47,49,53,54,56).

Adicionalmente, se debe mencionar que el grado de superposición general entre las revisiones sistemáticas fue moderado con un CCA de 10%, sin embargo, es importante recalcar que todos los estudios al menos presentaron una superposición ligera. Aunque en el caso de este overview no se calculó una medida general para los estudios es importante resaltar que en futuras investigaciones se debe tener en cuenta este resultado porque puede llevar a duplicidad de los datos y sería recomendable extraer los datos primarios de los estudios y no de forma conjunta para disminuir la carga que puedan generar en los resultados. En caso contrario se debe tener cuidado con en la interpretación y análisis de estos resultados cuando se entreguen de forma conjunta. (39)

7 LIMITACIONES

Uno de los principales factores limitantes de este estudio es la diversidad geográfica de la población de la que provienen los resultados. Los datos provienen de 21 países diferentes, con una distribución desigual de la frecuencia de participación entre ellos. Esta desigualdad en la distribución geográfica de la población podría haber afectado los resultados del estudio, ya que las diferencias en las tasas de cáncer gástrico y en las prácticas de diagnóstico y tratamiento varían entre los países.

Otra limitación es la variabilidad en las técnicas de laboratorio utilizadas para analizar el pepsinógeno I/II. Aunque se especifica que se utilizaron métodos estandarizados, es posible que haya habido variabilidad en la precisión y fiabilidad de las técnicas utilizadas entre los diferentes centros que participaron en los estudios. Además, algunos artículos no especifican las técnicas endoscópicas utilizadas para recolectar las muestras, lo que podría haber afectado a la calidad y precisión de las muestras.

Por otro lado, la falta de valores crudos por parte de los estudios limitó el cálculo del OR diagnóstico, lo que impide la generación de una recomendación haciendo uso de esta medida, tampoco permite analizar a profundidad los participante incluidos en el estudio y estimar valores para todos los estudios incluidos.

8 CONCLUSIONES

En conclusión, los estudios incluidos muestran una alta heterogeneidad, dada por el tipo de poblaciones incluidas, el punto de corte y la técnica diagnóstica para medir los niveles de pepsinógeno en sangre, la estrategia de abordaje y toma de biopsias del estándar de referencia. Con una calidad incierta para sesgos en la mayoría, lo cual se relaciona con lo descrito por las revisiones sistemáticas incluidas. Se requieren más estudios de alta calidad antes de poder recomendar el uso del índice de pepsinógeno I/II como un biomarcador de detección temprana de lesiones premalignas gástricas. Con la evidencia actual se puede plantear su uso como prueba complementaria a los estudios convencionales debido a la alta especificidad evidenciada usando el punto de corte estandarizado, considerando que los estudios que demostraron un comportamiento homogéneo incluyeron poblaciones con pacientes que presentaban dispepsia, anemia ferropénica y factores de riesgo para gastritis atrófica como son antecedentes familiares de cáncer gástrico e infección por H pylori en edades comprendidas entre los 59-74 años.

Se recomienda realizar futuras investigaciones con diseños metodológicos robustos para fortalecer la evidencia existente y mejorar la precisión del índice de pepsinógeno I/II como biomarcador complementario, junto a otros biomarcadores como niveles de PG17, gastrina y anticuerpos de H pylori para evaluar su precisión diagnóstica. Al momento de generar una conclusión sobre este biomarcador se debe tener en cuenta el contexto clínico, características poblacionales y métodos en los que se mide el índice de pepsinógeno I/II, se encontró que los métodos de ELISA y quimioluminiscencia en una población con factores de riesgo mejora el rendimiento diagnóstico de la prueba.

Con la evidencia disponible, se sugiere el uso de los niveles de pepsinógeno I/II en poblaciones sintomáticas con factores de riesgo para gastritis atrófica en edades comprendidas entre los 59-74 años como estrategia complementaria a la endoscopia con toma de biopsias según el protocolo OLGA; dado la elevada heterogeneidad y el alto riesgo de sesgos en los estudios con alta sensibilidad no se recomienda su uso como prueba diagnóstica individual o para tamizaje, sin embargo, esto debe evaluar se forma individual en cada población. Es importante seguir investigando en este campo para mejorar la capacidad para detectar tempranamente el cáncer gástrico y garantizar un seguimiento endoscópico temprano con el fin de mejorar el pronóstico para los pacientes con esta enfermedad.

9 REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mayo de 2021;71(3):209-49. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. Instituto Nacional de Cancerología-ESE. Cáncer en cifras en el INC [Internet]. 2018 [citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/recursos_user/Somos_INC/casos_nuevos_cancer_2018.pdf
3. Instituto Nacional de salud. Información de cáncer en Colombia. Tasa específica por edad: mortalidad, cáncer de estómago para el año 2020 en ambos sexos. 2020. Disponible en:
4. Murphy M, Elimova E, Abdelhakeem A, Ajani J. Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Cancers. En: Kantarjian HM, Wolff RA, Rieber AG, editores. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. 4.^a ed. McGraw Hill; 2022. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3151§ionid=264024393>.
5. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int*. 2013;2013. DOI: [10.1155/2013/385132](https://doi.org/10.1155/2013/385132)
6. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: Epidemiology, prevention, classification, and treatment. Vol. 10, *Cancer Management and Research*. Dove Medical Press Ltd; 2018. p. 239-48. DOI: [10.2147/CMAR.S149619](https://doi.org/10.2147/CMAR.S149619)
7. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. DOI: [10.3390/ijms21114012](https://doi.org/10.3390/ijms21114012)
8. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review). *Int J Oncol*. 2015;46(4):1421-34. DOI: [10.3892/ijo.2015.2856](https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2856)
9. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2009;101(3):530-3. DOI: [10.1038/sj.bjc.6605168](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605168)
10. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134(1):306-23. DOI: [10.1053/j.gastro.2007.11.009](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.11.009)
11. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer*. 2015;136(2):487-90. DOI: [10.1002/ijc.28999](https://doi.org/10.1002/ijc.28999)
12. Ferreira RM, Machado JC, Figueiredo C. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* vacA and cagA genotypes in gastric carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 de diciembre de 2014;28(6):1003-15. DOI: [10.1016/j.bpg.2014.09.004](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.09.004)

13. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1193-201. DOI: [10.1016/s0016-5085\(03\)00157-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00157-4)
14. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JJ. Overview of Gastrointestinal Function & Regulation. En: Ganong's Review of Medical Physiology. 26.^a ed. McGraw Hill; 2019. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2525§ionid=204296407>
15. Lockhart SR, Waring JF, Harris CS. Pepsinogens I and II: structural and functional properties. *Biochemistry*. 1984;23(11):2340-8. DOI: [10.1021/bi00304a016](https://doi.org/10.1021/bi00304a016)
16. Schubert ML, Kaunitz JD. Gastric Secretion. En: Chung Raymond T, editor. Enfermedades digestivas y hepáticas. 11.^a ed. Elsevier; 2022. p. 764-80. Disponible en: <https://www.berri.es/pdf/SLEISENGER%20Y%20FORDTRAN%20ENFERMEDADES%20DIGESTIVAS%20Y%20HEPATICAS%E2%80%9A%202%20Vols.%20Fisiopatolog%C3%ADa%E2%80%9A%20diagn%C3%B3stico%20y%20tra/9788491139492>
17. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *rev colomb cir* [Internet]. 2011 [citado 10 de enero de 2023];26(2):111-7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822011000200007&lng=en.
18. Rugge M, Correa P, di Mario F. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650-8. DOI: [10.1016/j.dld.2008.02.030](https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030)
19. Spence AD, Cardwell CR, McMenamin ÚC. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. diciembre de 2017;17(1):157. DOI: [10.1186/s12876-017-0708-4](https://doi.org/10.1186/s12876-017-0708-4)
20. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(12):908-14. DOI: [10.1056/NEJM199903253401202](https://doi.org/10.1056/NEJM199903253401202)
21. Li D, Bautista MC, Jiang SF. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(8):1104-13. DOI: [10.1038/ajg.2016.188](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.188)
22. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1023-32. DOI: [10.1002/ijc.28003](https://doi.org/10.1002/ijc.28003)
23. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev*. 30 de marzo de 2015;20(1):25-40. DOI: [10.15430/JCP.2015.20.1.25](https://doi.org/10.15430/JCP.2015.20.1.25)
24. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30. DOI: [10.1056/NEJMoa010187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010187)

25. Rugge M, Kim JG, Mahachai V. OLGA gastritis staging in young adults and country-specific gastric cancer risk. 2008;16(2):150-4. DOI: [10.1177/1066896907307238](https://doi.org/10.1177/1066896907307238)
26. Oliveros-Wilches R, Fernando Grillo-Ardila C, Vallejo-Ortega M, Gil-Parada F, Cardona-Tobón M, Páramo-Hernández D, et al. Guía de práctica clínica para la prevención primaria y secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico Clinical practice guide for primary and secondary prevention and early diagnosis of gastric cancer. Revista Colombiana de Cancerología [Internet]. 2021;26(1):39-96. Disponible en: <https://doi.org/10.35509/01239015.754>
27. Hamashima C. Benefits and harms of endoscopic screening for gastric cancer. World J Gastroenterol. 28 de julio de 2016;22(28):6385-92. DOI: [10.3748/wjg.v22.i28.6385](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i28.6385)
28. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia cuenta con 122.800 médicos al servicio de la población [Internet]. Boletín de Prensa No 988 de 2020. 2020 [citado 1 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-cuenta-con-122800-medicos-al-servicio-de-la-poblacion.aspx>
29. Gupta S, Li D, el Serag HB. AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. Gastroenterology. 2020;158:693-702. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.12.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003)
30. Miftahussurur M, Agung Waskito L, Aftab H, Vilaichone R, Subsomwong P, Nusi IA, et al. Serum pepsinogens as a gastric cancer and gastritis biomarker in South and Southeast Asian populations. PLoS One. 2020;15(4). DOI: [10.1371/journal.pone.0230064](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230064)
31. Shah SC, Piazuolo MB, Kuipers EJ. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. Gastroenterology. 2021;161:1325-32. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.06.078](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078)
32. Kim N, Jung HC. The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer. Gut Liver. 2010;4:307-19. DOI: [10.5009/gnl.2010.4.3.307](https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.3.307)
33. Nguyen CL, Dao TT, Phi TTN, NguyenTP, Pham VT, Vu TK. Serum pepsinogen: A potential non-invasive screening method for moderate and severe atrophic gastritis among an asian population. Annals of Medicine and Surgery. junio de 2022;78. DOI: [10.1016/j.amsu.2022.103844](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103844)
34. Buján Murillo S, Bolaños Umaña S, Mora Membreño K, Bolaños Martínez I. Carcinoma gástrico: revisión bibliográfica. Med leg Costa Rica [Internet]. marzo de 2020 [citado 10 de enero de 2023];37(1):62-73. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000100062&lng=en.
35. Hidalgo Mora V, Whang J. Valor diagnóstico del pepsinógeno i/ii como biomarcador de lesiones pre-malignas y malignas gástricas: revisión sistemática [Internet]. 2016 [citado 9 de enero de 2023]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/12746/HidalgoMora-VivianaMarcela-2016.pdf?sequence=1>
36. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T,

- Page MJ, et al., editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 63 [Internet]. Cochrane; 2022. Disponible en: <http://www.training.cochrane.org/handbook>
37. Deeks JJ, Wisniewski S, Davenport C. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy [Internet]. 1.^a ed. The Cochrane Collaboration; 2013. Disponible en: <http://srdta.cochrane.org/>.
 38. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de diciembre de 2016;5(1). DOI 10.1186/s13643-016-0384-4
 39. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala S, Niño de Guzman E, Urrútia G, Bonfill X, et al. Graphical Representation of Overlap for OVERviews GROOVE tool. *Res Syn Meth*. 2022;13(8):381-8. DOI: [10.1002/jrsm.1557](https://doi.org/10.1002/jrsm.1557)
 40. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica QUADAS-2: an instrument for the evaluation of the quality of diagnostic precision studies [Internet]. Disponible en: <http://www.bris.ac.uk/quadas>
 41. Pollock A, Campbell P, Brunton G, Hunt H, Estcourt L. Selecting and implementing overview methods: Implications from five exemplar overviews. *Syst Rev*. 18 de julio de 2017;6(1). doi: [10.1186/s13643-017-0534-3](https://doi.org/10.1186/s13643-017-0534-3)
 42. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 1 de enero de 2016;69:225-34. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2015.06.005](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005)
 43. Shafaghi A, Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Sharafkhah M, Mesbah A, Askari K, et al. Serum gastrin and the pepsinogen I/II ratio as markers for diagnosis of premalignant gastric lesions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(6):3931-6. DOI: [10.7314/apjcp.2013.14.6.3931](https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.6.3931)
 44. Hosseini M, Amoueian S, Attaranzadeh A, Montazer M, Soltani G, Asadollahi K, et al. Serum gastrin 17, pepsinogen I and pepsinogen II in atrophic gastritis patients living in North-East of Iran. *J Res Med Sci*. 2013;18(3):227-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732904/>
 45. Huang YK, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Tian SB, et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142080. DOI: [10.1371/journal.pone.0142080](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142080)
 46. Barreno Robalino RC. Validación de la relación pepsinógeno I/pepsinógeno II como test de screening en sujetos con atrofia gástrica. 2018. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16398/1/T-UCE-0006-CME-067-P.pdf>
 47. White JR, Sami SS, Reddiar D, Mannath J, Ortiz-Fernández-Sordo J, Beg S, et al. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(12):1611-8. DOI: [10.1080/00365521.2018.1542455](https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1542455)
 48. Mezmale L, Isajevs S, Bogdanova I, Polaka I, Krigere A, Rudzite D, et al. Prevalence of Atrophic Gastritis in Kazakhstan and the Accuracy of Pepsinogen Tests to Detect Gastric Mucosal Atrophy.

Asian Pac J Cancer Prev. diciembre de 2019;20(12):3825-9. DOI: [10.31557/APJCP.2019.20.12.3825](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.12.3825)

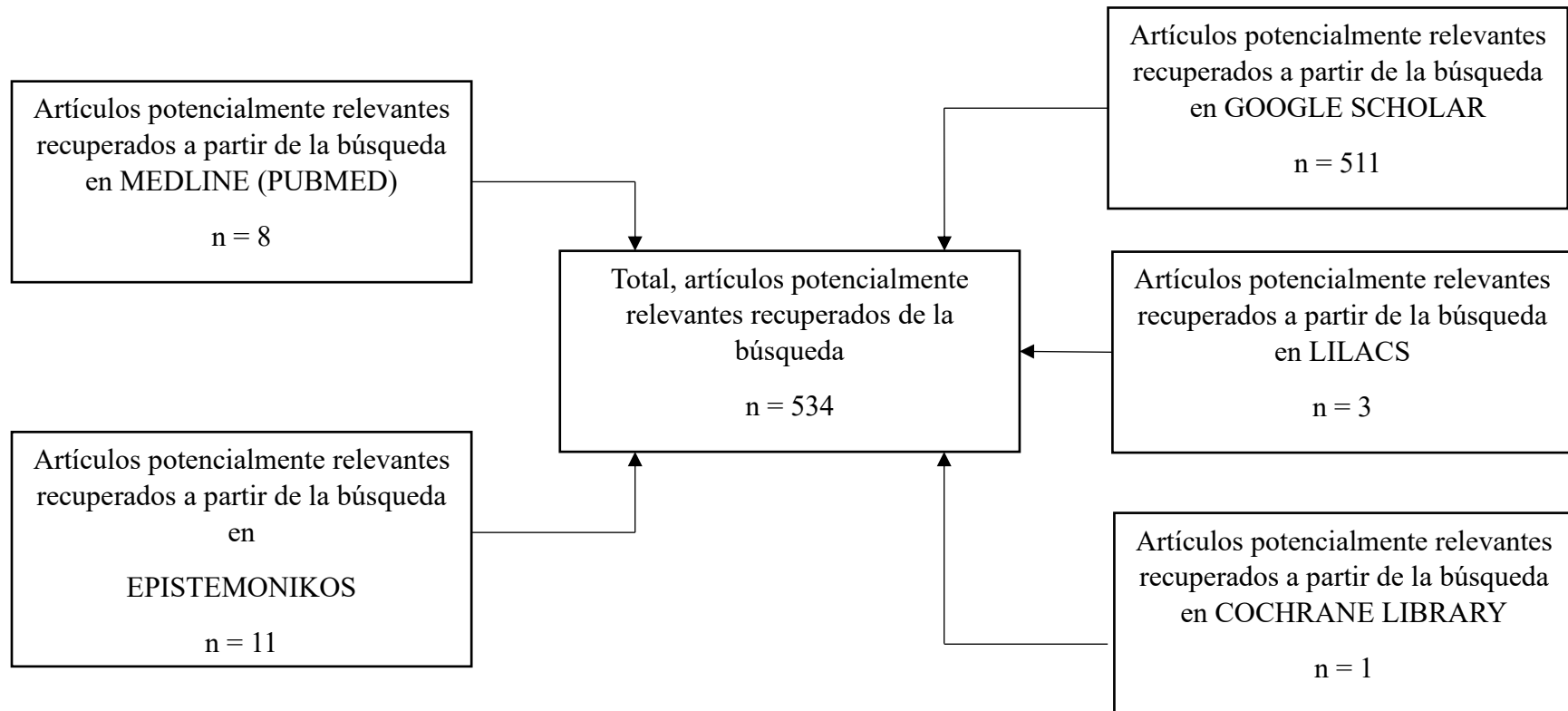
49. Gantuya B, Oyuntsetseg K, Bolor D, Erdene-Ochir Y, Sanduijav R, Davaadorj D, et al. Evaluation of serum markers for gastric cancer and its precursor diseases among high incidence and mortality rate of gastric cancer area. *Gastric Cancer*. 22 de enero de 2019;22(1):104-12. DOI: [10.1007/s10120-018-0844-8](https://doi.org/10.1007/s10120-018-0844-8)
50. Yu G, Wang GX, Wang HG, Mo FF, Tang BB. The value of detecting pepsinogen and gastrin-17 levels in serum for pre-cancerous lesion screening in gastric cancer. *Neoplasma* . julio de 2019;66(4):637-40. DOI: [10.4149/neo_2018_180825N647](https://doi.org/10.4149/neo_2018_180825N647)
51. Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Prediction of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasm by Serum Pepsinogen Assay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Clin Med* . 2019;8(5):657. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-42652/v1>
52. Suzuki T, Higuchi T, Kagami T, Yamade M, Tani S, Hamaya Y, et al. Estimation of the degree of gastric mucosal atrophy based on serum pepsinogen levels after eradication of *Helicobacter pylori*. *Research Square* . 2020; DOI: [10.21203/rs.3.rs-42652/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-42652/v1)
53. Wang Y, Zhu Z, Liu Z, Zhao Z, Xue X, Li X, et al. Diagnostic value of serum pepsinogen I, pepsinogen II, and gastrin-17 levels for population-based screening for early-stage gastric cancer. *J Int Med Res*. 2020;48(3). DOI: [10.1177/0300060520914826](https://doi.org/10.1177/0300060520914826)
54. Mattar R, Marques SB, Ribeiro IB, MARQUES SB, VISCONTI TA de C, FUNARI M, et al. Diagnostic accuracy of Gastropanel® for atrophic gastritis in brazilian subjects and the effect of proton pump inhibitors. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2). DOI: [10.1590/S0004-2803.202000000-29](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-29)
55. Coelho MCF, Ribeiro HG, Gomes CG de O, Marinho FP, Barbosa AJA, Coelho LGV. *Helicobacter pylori* chronic gastritis on patients with premalignant conditions: OLGA and OLGIM evaluation and serum biomarkers performance. *Gastroenterol*. 2021;58(1). DOI: [10.1590/S0004-2803.202100000-08](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-08)
56. Robert J H, Sungho P, Jeanne S, Teri L, Hanlee J, Joo Ha H. Pepsinogens and gastrin demonstrate low discrimination for gastric precancerous lesions in a multi-ethnic united states cohort. *Clin Gastroenterol Hepato*. abril de 2022;20(4):950-2. DOI: [10.1016/j.cgh.2021.01.009](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.009)
57. Chapelle N, Osmola M, Martin J, Blin J, Leroy M, Jirka I, et al. Serum Pepsinogens Combined with New Biomarkers Testing Using Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Non-Invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis: A Prospective, Multicenter Study. *Diagnostics*. 2022;12(3):695. DOI: [10.3390/diagnostics12030695](https://doi.org/10.3390/diagnostics12030695)
58. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen [Internet]*. 2004;11(3):141-7. DOI: [10.1258/0969141041732184](https://doi.org/10.1258/0969141041732184)

59. Liu L, Lang J, Jin Y, Chen Y, Chang W, Yao Y, et al. The Value of Pepsinogen in GC Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* . enero de 2019;7087232. DOI: [10.1155/2019/7087232](https://doi.org/10.1155/2019/7087232)
60. Sui Z, Chen J, Li P, Shao L, Ye J, Lu X, et al. Risk for gastric cancer in patients with gastric atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2020;9(3). doi: [10.21037/tcr.2020.01.54](https://doi.org/10.21037/tcr.2020.01.54)
61. O'Connor A, McNamara D, O'Moráin CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev* . 2013;9. DOI: [10.1002/14651858.CD009322.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009322.pub2)
62. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. octubre de 2017;46(7):657-67. DOI: [10.1111/apt.14248](https://doi.org/10.1111/apt.14248)

10 ANEXOS

Anexo A. Términos de búsqueda

Pregunta investigación	Descripción	Términos
Población	Pacientes con sospecha clínica y factores de riesgo para cáncer gástrico.	Pre malignant Preneoplasia Precancerous Conditions Atrophic Gastritis
Prueba índice	Medición de niveles de pepsinógeno I/II en sangre.	Pepsinogen Pepsinogen I/II ratio
Comparador	Endoscopia de vías digestivas altas con biopsia.	Endoscopy
Desenlace	Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), OR diagnóstica y área bajo la curva (AUC).	Sensitivity Specificity

Anexo B. Diagrama de flujo revisión sistemática

Anexo C. Tabla consolidada de sensibilidad por punto de corte

Estudio	Punto de Corte Pep I/II	Sensibilidad	IC 95% min	IC 95% max	Sensibilidad [95% IC]
Punto de corte ≤ 3					
Barreno RC et al , 2018 , Ecuador	3	28,94%	0,22	0,37	0,29[0,22;0,37]
White JR et al. , 2018 , Reino Unido	3	73,70%	0,65	0,80	0,74[0,65;0,80]
Mezmale L et al , 2019 , Kazajistán	3	50,00%	0,42	0,58	0,50[0,42;0,58]
Mezmale L et al , 2019 , Kazajistán	2	50,00%	0,42	0,58	0,50[0,42;0,58]
Gantuya B et al , 2019 , Mongolia	3,1	67,20%	0,64	0,70	0,67[0,64;0,70]
Suzuki T et al , 2020 , Japón	3,4	75,00%	0,71	0,79	0,75[0,71;0,79]
Rejane M et al , 2020 , Brasil	3	21,00%	0,17	0,26	0,21[0,17;0,26]
Coelho MCF et al , 2021 , Brasil	3	6,00%	0,02	0,18	0,06[0,02;0,18]
Huang RJ et al , 2022 , Estados Unidos	3	16,00%	0,11	0,23	0,16[0,11;0,23]
Hapelle N et al, 2022 , Francia	3	44,70%	0,40	0,50	0,45[0,40;0,50]
Punto de corte > 3					
A. Shafaghi et al. , 2013 , Irán	6,79	72,80%	0,70	0,75	0,73[0,70;0,75]
Hosseini et al. , 2013 , Irán	11,5	48,00%	0,40	0,56	0,48[0,40;0,56]
Yu G et al. , 2019 , China	15,7	61,60%	0,50	0,72	0,62[0,50;0,72]
Huang RJ et al , 2022 , Estados Unidos	8,2	43,00%	0,35	0,51	0,43[0,35;0,51]
Cong LN et al., 2022 , Vietnam	4,6	100,00%	0,98	1,00	0,91[0,98;1,00]
Cong LN et al., 2022 , Vietnam	5,2	90,90%	0,87	0,94	0,91[0,87;0,94]

Anexo D. Tabla consolidada de especificidad por punto de corte

Identificación	Punto de Corte Pep I/II	Especificidad	IC min	IC max	Especificidad [95% IC]
Punto de corte ≤ 3					
Barreno RC et al , 2018 , Ecuador	3	84,25%	0,77	0,89	3,00[0,77;0,89]
White JR et al. , 2018 , Reino Unido	3	73,80%	0,65	0,81	3,00[0,65;0,81]
Mezmale L et al , 2019 , Kazajistán	3	73,50%	0,66	0,80	3,00[0,66;0,80]
Mezmale L et al , 2019 , Kazajistán	2	90,90%	0,85	0,94	2,00[0,85;0,94]
Gantuya B et al , 2019 , Mongolia	3,1	61,00%	0,58	0,64	3,10[0,58;0,64]
Suzuki T et al , 2020 , Japón	3,4	52,00%	0,47	0,57	3,00[0,47;0,57]
Rejane M et al , 2020 , Brasil	3	93,20%	0,90	0,96	3,00[0,90;0,96]
Coelho MCF et al , 2021 , Brasil	3	83,00%	0,69	0,92	3,00[0,69;0,92]
Huang RJ et al , 2022 , Estados Unidos	3	95,00%	0,90	0,98	3,00[0,90;0,98]
Hapelle N et al, 2022 , Francia	3	92,60%	0,89	0,95	3,00[0,89;0,95]
Punto de corte > 3					
A. Shafaghi et al. , 2013 , Irán	6,79	61,80%	0,59	0,64	6,79[0,59;0,64]
Hosseini et al. , 2013 , Irán	11,5	75,00%	0,67	0,82	11,50[0,67;0,82]
Yu G et al. , 2019 , China	15,7	77,90%	0,67	0,86	15,70[0,67;0,86]
Huang RJ et al , 2022 , Estados Unidos	8,2	45,00%	0,37	0,53	8,20[0,37;0,53]
Cong LN et al., 2022 , Vietnam	4,6	22,50%	0,17	0,27	4,60[0,17;0,27]
Cong LN et al., 2022 , Vietnam	5,2	28,10%	0,23	0,34	4,60[0,23;0,34]