

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS Y
HELICOBACTER PYLORI: PROPUESTA DE ALGORITMO
DE MANEJO**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología

DRA. ALEJANDRA CRUZ BRENES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

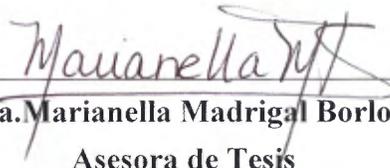
2018

Tesis sometida a la valoración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas para optar al grado de Especialista en Gastroenterología

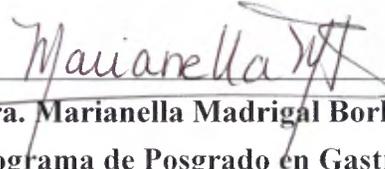
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar
al grado y título de Especialista en Gastroenterología”



Dr. Omar Alfaro Murillo
Director de Tesis



Dra. Marianella Madrigal Borloz
Asesora de Tesis



Dra. Marianella Madrigal Borloz
Directora Programa de Posgrado en Gastroenterología



Dr. Ricardo Barahona García
Lector 1 de tesis



Dr. Marlon Rojas Alvarado
Lector 2 de tesis



Dra. Alejandra Cruz Brenes
Candidata

DEDICATORIA

Antes que todo, agradezco a DIOS, que ha permitido que logré dar cada paso en mi vida, y me ha demostrado que siempre está a mi lado.

A mi familia, que no tengo palabras para agradecer todo lo que han hecho por mí y que por ella es que he logrado ser quien soy; han vivido cada momento conmigo, incluso dejando sus prioridades de lado para brindarme su brazo, tanto en momentos felices, como en los más difíciles siempre me han demostrado que cuento con ellos.

Por supuesto a mi esposo y a mi hijo que han tenido la paciencia de emprender este largo y difícil viaje junto a mí, que han llorado y se han llenado de satisfacción por cada logro y a quienes he tenido que sacrificar continuamente en este camino, siempre han sido mi apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer al Dr. Omar Alfaro Murillo y a la Dra. Marianella Madrigal Borloz, que no solo han sido mis tutores, mi apoyo y un ejemplo a seguir, sino que los considero mis amigos por cuanto me han enseñado a luchar por lo que quiero y no dejar que una dificultad se vuelva un obstáculo para cumplir los sueños, siempre los recordaré con gran amor.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

LISTA DE FIGURAS	VI
LISTA DE TABLAS	VI
LISTA DE ABREVIATURAS	VII
INTRODUCCIÓN	IX
CAPÍTULO 1. HELICOBACTER PYLORI Y SU MECANISMO DE PATOGENICIDAD	XIV
CAPÍTULO 2. CÁNCER GÁSTRICO Y RELACIÓN CON HELICOBACTER PYLORI	XVII
CAPÍTULO 3. FACTORES ASOCIADOS A LAS LESIONES PREMALIGNAS	XVIII
3.1. FACTORES BACTERIANOS	XVIII
3.1.1 GENES LOCALIZADOS EN ZONAS DE PLASTICIDAD:.....	XVIII
3.1.2 PROTEINAS DE MEMBRANA EXTERNA (OMPS).....	XIX
3.1.3 CEPAS DE HELICOBACTER PYLORI PORTADORAS DEL GEN VAC A-CAG A	XIX
CAPÍTULO 4. EPIGENÉTICA DE CÁNCER GÁSTRICO	XXI
CAPÍTULO 5. CASCADA PRECANCEROSA – PELAYO CORREA	XXII
5.1 ATROFIA GÁSTRICA.....	XXIII
5.2 METAPLASIA INTESTINAL	XXIV
5.3 DISPLASIA GÁSTRICA.....	XXV
CAPÍTULO 6. PUNTO DE REVERSIÓN/PROGRESIÓN DE LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS	XXVIII
CAPÍTULO 7. CLASIFICACIÓN DEL SISTEMA DE SYDNEY, OLGA Y OLGIM	XXX
CAPÍTULO 8. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES DE ALTO RIESGO DE CÁNCER GÁSTRICO	XXXIII
CAPÍTULO 9. ENDOSCOPIA EN DIAGNÓSTICO DE LESIONES PREMALIGNAS XXXV	
9.1 PROGRAMA DE SEGUIMIENTO ENDOSCÓPICO.....	XXXVII
CAPÍTULO 10. ELABORACIÓN DEL MAPEO PARA DIAGNÓSTICO DE LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS	XL
CAPÍTULO 11. PATRONES DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICO-HISTOLÓGICO	XLIII
11.1 VIGILANCIA EN PACIENTES CON ATROFIA Y METAPLASIA INTESTINAL	XLIII
11.2 VIGILANCIA EN PACIENTES CON DISPLASIA DE BAJO Y ALTO GRADO	XLIII
CAPÍTULO 12. PEPSINÓGENO COMO MARCADOR DE LESIÓN PRECANCEROSA	XLIV

CAPÍTULO 13. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA IDENTIFICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI	XLV
13.1 PRUEBAS INVASIVAS PARA DETECCIÓN DE HELICOBACTER PYLORI	XLV
13.2 PRUEBAS NO INVASIVAS PARA DETECCIÓN DE HELICOBACTER PYLORI.....	XLVIII
CAPÍTULO 14. TERAPIAS-ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI.....	LI
CAPÍTULO 15. MANEJO DE LESIONES PREMALIGNAS	LIII
CAPÍTULO 16. MÉTODOS DE ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI.....	LV
16.1 DESCRIPCIÓN DE LAS TERAPIAS	LV
16.1.1 TRIPLE TERAPIA DE ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI.....	LV
16.1.2 TERAPIA CUÁDRUPLE SIN BISMUTO.....	LVI
16.1.3 TERAPIA HÍBRIDA	LVII
16.1.4 NUEVA TERAPIA CONCOMITANTE	LVII
16.1.5 TERAPIA BASADA EN BISMUTO	LVII
16.1.6 TERAPIA QUE CONTIENE LEVOFLOXACINA.....	LVIII
16.2 TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA	LVIII
16.3 TERAPIA DE RESCATE O DE TERCERA LÍNEA	LVIII
CAPÍTULO 17. MANEJO DE DISPLASIA CON EMR O ESD	LIX
CAPÍTULO 18. ALGORITMO DE VIGILANCIA Y ERRADICACIÓN PARA LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS	LXI
CONCLUSIONES	LXIV
RECOMENDACIONES GENERALES.....	LXVII
BIBLIOGRAFÍA	LXX
ANEXOS.....	LXXV

LISTA DE FIGURAS

Figura N° 1: Factores asociados al desarrollo de lesiones premalignas gástricas.....XVI

Figura N° 2: Evolución dinámica de la cascada precancerosa hasta evolución a cáncer gástrico, Cascada de Pelayo Correa.....XXIII

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Sistema OLGA para la clasificación de la gastritis.....XXX

Tabla N° 2: Estratificación de riesgo de CG a intervalos de control.....XXXII

Tabla N° 3: Diferencias entre EGD diagnóstica y de tamizaje.....XL

LISTA DE ABREVIATURAS

(ADN)	Ácido desoxiribonucleico
(AHFCG)	Antecedente heredofamiliar de cáncer gástrico
(AINE)	Antiinflamatorio no esteroideo
(Alp)	Lipoproteína asociada a la adherencia
(ASGE)	Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal
(BabA)	Antígeno de Lewis B tipo A
(BRCA)	Breast cancer
(BX)	Biopsia
(CagA)	Gen A asociado a la citotoxina
(CDH)	Cadherina
(CG)	Cáncer Gástrico
(CO2)	Dióxido de carbono
(COX2)	Cicloxigenasa 2
(DAG)	Displasia alto grado
(DBG)	Displasia bajo grado
(DupA)	Gen A promotor de úlcera duodenal
(EGD)	Esófagogastroduodenoscopia
(EIA)	Inmunoensayo enzimático
(ESD)	Dissección endoscópica submucosa
(FICE)	Imagen mejorada con espectro de color
(GA)	Gastritis atrófica
(Hp)	<i>Helicobacter pylori</i>
(HopZ)	Proteína de membrana externa Z
(ICA)	Métodos basados en el ensayo de inmunocromatografía
(IL)	Interleukinas
(I-Scan)	Imágen de alta resolución
(Jhp0947)	Región de plasticidad del <i>Helicobacter pylori</i>
(LF)	Lesión focal
(LPM)	Lesión premaligna

(LOH)	Pérdida de heterocigocidad
(MAPS)	Management of precancerous conditions and lesions in the stomach
(MI)	Metaplasia Intestinal
(MSI)	Inestabilidad de microsatélites
(MSH2 y hMLH1)	Proteínas reparadoras
(MUC)	Mucina
(NAC)	N-acetilcisteína
(NBI)	Imágenes de banda estrecha
(NBI-M)	Imágenes de banda estrecha con magnificación
(OipA)	Proteína inflamatoria de membrana externa
(OLGA)	Operative Link for Gastritis Assessment
(OLGIM)	Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment
(OMPs)	Proteínas de membrana externa
(OMS)	Organización Mundial de la Salud
(PAI)	Isla de patogenicidad
(PCR)	La Reacción en cadena de la polimerasa
(PG)	Pepsinógeno
(PNA-FISH)	La hibridación fluorescente in situ con ácido nucleico peptídico
(SabA)	Adhesina de unión a ácido siálico
(REM)	Resección endoscópica de la mucosa
(RUT)	Prueba de ureasa rápida
(SAT)	La prueba de antígeno fecal
(S)	Señal
(SPEM)	Polipéptidos espasmolíticos
(TH)	Linfocito T helper
(TNF)	Factor de necrosis tumoral alfa
(UBT)	Prueba de urea en el aliento

LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS Y HELICOBACTER PYLORI: PROPUESTA DE ALGORITMO DE MANEJO.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (Hp) se encuentra en la mitad de la población mundial. Su prevalencia muestra una alta variabilidad según la región geográfica, etnia, raza, edad, y factores socioeconómicos. Es alta en países en desarrollo y más baja en el mundo desarrollado, las principales razones de estas variaciones dependen de las diferencias socioeconómicas entre las poblaciones.^{1, 35}

La infección de *Helicobacter pylori* se adquiere fundamentalmente por las vías oral-oral o fecal-oral., gastro-oral. Se han documentado además otras formas de transmisión, por medio vectores de transmisión de tipo zoonótico (moscas, gatos) que no se han logrado corroborar por completo, y de tipo ambiental (agua). Al contacto con el agua se ha determinado que la dosis infectante estimada para el ser humano es $10^4 - 10^{10}$ UFC/L de *Helicobacter pylori* y debe determinarse la concentración bacteriana en el agua para logra estimar su potencial infeccioso.^{1, 35, 37}

Son varios los factores que intervienen en la prevalencia general de la infección, como la falta de higiene y agua potable, además de la dieta y superpoblación.^{1, 35}

Se conoce de antemano la importancia del *Helicobacter pylori*, tanto en el desarrollo de lesiones premalignas como en la progresión de las mismas, y su papel en la enfermedad ulcerosa péptica, por lo que la finalidad de la erradicación de *Helicobacter pylori* es curar la enfermedad ulcerosa péptica y reducir el riesgo de lesiones premalignas y el desarrollo posterior de cáncer gástrico.²

Si bien el cáncer gástrico (CG) está aumentando, fundamentalmente en los países en desarrollo debido a un aumento de la longevidad, en la actualidad la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* ha logrado reducir el riesgo de cáncer gástrico. No se sabe con certeza en qué etapa de la historia natural de la infección, la erradicación del *Helicobacter pylori* evita el cáncer gástrico y es posible que haya un punto de no retorno. Hasta el momento no ha quedado claro cuál de lesiones premalignas sea el punto de no retorno, y si por haber aparecido éstas, la erradicación de Hp ya no logre impedir el cáncer gástrico, por lo que con esta revisión se plantea definir mejor el abordaje de éstas, ya que no existe protocolo a seguir que establezca un patrón de vigilancia y manejo adecuado de las lesiones

pre malignas gástricas, y de esta manera establecer de manera óptima las categorías específicas, en procura de identificar cuales tendrán un curso más favorable con la erradicación del *Helicobacter pylori*.²

Con este trabajo se pretende identificar puntos clave en el diagnóstico y manejo de lesiones pre malignas específicas, para ser abordados de manera que tengan un impacto positivo en la disminución del cáncer gástrico, y así disminuir la mortalidad de la población afectada, mediante la construcción de un protocolo sistemático que permita categorizar las lesiones de tal forma que oriente al clínico al abordaje, con miras a la erradicación del *Helicobacter pylori* en un tiempo establecido de vigilancia de acuerdo a la lesión específica encontrada.

Además se presentará un algoritmo de vigilancia simplificado que ayude al médico tratante a establecer los períodos óptimos en los cuáles debe enviarse el control endoscópico según los hallazgos documentados en la endoscopia inicial, logrando así una unificación de criterios a nivel del sector salud en nuestro país.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Realizar una revisión actualizada y precisa de la literatura disponible acerca de *Helicobacter pylori* y su influencia en el inicio y la progresión dinámica de lesiones preneoplásicas gástricas, sus formas de presentación, diagnóstico y manejo, permitiendo de esta forma proponer un protocolo estandarizado de vigilancia de esta patología.

Objetivos específicos

- Describir la relación causal y de pronóstico que existe descrita en la literatura entre el *Helicobacter Pylori* y las lesiones premalignas gástricas.
- Determinar la diferencia en cuanto a progresión de las lesiones premalignas dependiendo del tipo patológico y la extensión de las mismas.
- Establecer si hay ventajas de utilizar tecnologías endoscópicas novedosas, como la cromosendoscopia para detección de lesiones premalignas.
- Determinar la diferencia en la detección de lesiones premalignas gástricas utilizando el protocolo de Sydney comparado con el estudio endoscópico habitual.
- Identificar cuáles pacientes se debe vigilar endoscópicamente según tipo y extensión de la lesión encontrada y establecer el tiempo de esta vigilancia.
- Definir cuál o cuáles son las pruebas óptimas para detectar el *Helicobacter pylori*.
- Decidir cuáles tipos de lesiones premalignas se deben tratar para erradicar la bacteria *Helicobacter pylori* y determinar el impacto de esta erradicación.
- Establecer el tipo de terapia ideal para erradicar el *Helicobacter pylori*, y las terapias alternas de no obtener la respuesta deseada con la terapia inicial.
- Hacer recomendaciones de detección y seguimiento de condiciones premalignas gástricas, para prevenir el cáncer gástrico.
- Abordar de manera general las alternativas de manejo en pacientes con displasia.
- Crear un protocolo sistemático de vigilancia de lesiones premalignas gástricas y erradicación de *Helicobacter pylori*, que pueda utilizarse en cada hospital de forma estandarizada para el manejo de cada paciente.
- Confeccionar guías de referencia para médicos de Áreas de Salud periféricas, para que establezcan criterios de referencia a servicios de especialidad en gastroenterología.

JUSTIFICACIÓN

Es bien conocido el papel tan importante que juega la infección de *Helicobacter pylori* en el desarrollo de lesiones premalignas, sin embargo no se ha establecido de forma estricta cuál es el punto de regresión y no regresión de las mismas, pero sin lugar a dudas, se conoce el beneficio de aplicar la erradicación para evitar la progresión de estas lesiones hacia un cáncer gástrico.

Es de suma relevancia la diferenciación de las lesiones premalignas gástricas, según el tipo histopatológico y la extensión, para así determinar las afecciones que presentarán mayor costo-beneficio en cuanto a seguimiento endoscópico, ya que no se cuenta en este momento con guías o estudios dentro del país que otorguen una recomendación clara de manejo y vigilancia en estos pacientes, sobre todo por el riesgo de evolucionar de forma dinámica hacia un cáncer gástrico y estos pacientes no están libres de presentar complicaciones como parte de la evolución natural de su enfermedad.

De acá la importancia en la búsqueda del diagnóstico temprano como en la terapia oportuna y la vigilancia que evite su progresión y disminuya la mortalidad en estos pacientes, asociada al desarrollo de cáncer gástrico.

Se desea establecer la prueba óptima para diagnosticar la infección por *Helicobacter pylori* en nuestro medio, y de identificarse este, definir cuál es la terapia ideal para erradicarla y las terapias alternas en la población donde no sea posible la erradicación con la terapia inicial.

Por lo mencionado anteriormente se realiza una revisión exhaustiva de la literatura médica actual sobre la infección por *Helicobacter pylori* y su papel en la patogenia de las lesiones precancerosas, para diseñar una guía de vigilancia en los hospitales costarricenses, de tal forma que se logre un impacto positivo en busca de disminuir la morbimortalidad por evolución desde lesiones premalignas hacia cáncer gástrico y establecer un patrón de vigilancia uniforme interhospitalario.

De esta manera lograr conocer y unificar períodos de vigilancia endoscópica, para pacientes que presentan lesiones premalignas, de este modo guiar además a los médicos generales en clínicas periféricas, permitiendo que muchos de estos pacientes puedan manejarse por ellos, y ser enviados de nuevo a las Áreas de Salud central cuando corresponda período de vigilancia endoscópica, sin afectar su calidad de vida, ni exponerlos a un riesgo de avance de su enfermedad. Esto procurará mantener una descentralización de pacientes, logrando optimizar las consultas en gastroenterología.

METODOLOGÍA

Para la presente investigación la metodología seguida fue una búsqueda bibliográfica con literatura actualizada y acorde a los adelantos científicos acerca de *Helicobacter pylori* y lesiones premalignas y su evolución a cáncer gástrico, metodología de la endoscopia, cromoendoscopia por tinción y digital.

Se accedió de forma continua a las siguientes bases de datos:

- Access Medicine
- Cochrane Library
- Elsevier
- Binass
- Medline
- Scielo
- DynaMed
- PubMed

CAPÍTULO 1. HELICOBACTER PYLORI Y SU MECANISMO DE PATOGENICIDAD

El *Helicobacter pylori* (Hp) es una bacteria espirilada, gram negativa, microaerofílica que suele infectar la mucosa del estómago y le produce una serie de cambios que predisponen al desarrollo de úlceras gastroduodenales, gastritis crónica activa, metaplasia intestinal, displasia y cáncer gástrico.¹

La infección por Hp produce un proceso inflamatorio que en un principio es superficial, y posteriormente se hace profundo, con la presencia de células linfomononucleares y polimorfonucleares, lo cual da lugar a lo que se denomina gastritis crónica activa, que con el tiempo y probablemente condicionado por una serie de factores propios de la bacteria, del huésped y ambientales genera cambios, que pueden ir muy rápido en algunos casos o lentamente en otros, llevando a atrofia y metaplasia intestinal, consideradas estas dos como condiciones premalignas, que a su vez puede evolucionar a displasia y eventualmente neoplasia. Por otro lado, la infección por *Helicobacter pylori* produce también (por mecanismos mediados por secreción de ácido gástrico y gastrina) úlcera duodenal y gástrica.¹

Helicobacter pylori induce una respuesta inflamatoria persistente de la mucosa, dada por la activación e infiltración de células mononucleares y neutrófilos, así como sus productos: citocinas proinflamatorias (Ej: IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF)).²

Se ha demostrado que durante la inflamación por *Helicobacter pylori* se genera gran cantidad de radicales libres que incluyen especies reactivas del oxígeno, las cuales son producidas por células del sistema inmune en los tejidos afectados. El exceso de estos compuestos causa daño histológico ya que afecta la estructura de moléculas como el ADN y las proteínas. Las vitaminas antioxidantes (carotenoides, vitamina C y vitamina E) tienen la capacidad de reducir los niveles de radicales libres en estos tejidos ya que previenen la formación de agentes cancerígenos como por ejemplo las nitrosaminas y neutralizan la acción de los que ya se han formado. Es por esto, que las dietas bajas en vitaminas antioxidantes y otros micronutrientes presentes en frutas y vegetales frescos se han reconocido como un importante factor nutricional en el desarrollo de gastritis atrófica.²

Por el contrario, el excesivo consumo de sales en los alimentos, sobre todo de carnes curadas con sales de nitrógeno, contribuye a la formación de estos agentes cancerígenos, lo cual a su vez potencia el daño al epitelio gástrico producido por *Helicobacter pylori*. Así mismo ocurre con el hábito de fumar, varios estudios epidemiológicos indican la asociación positiva del cigarro y las diferentes

enfermedades gastrointestinales, por el fuerte daño oxidativo que produce el humo del cigarro al ADN.² Muchos estudios han confirmado que el tabaquismo aumenta el riesgo de CG, tanto subtipos de cardias como no cardial. Se ha demostrado que el riesgo de CG aumenta en un 60% en varones y en un 20% en mujeres fumadoras en comparación con los no fumadores. El riesgo de cáncer gástrico es menor en los exfumadores en comparación con los fumadores ocasionales, y los fumadores con mayor consumo de cigarrillos (> 20 cigarrillos por día) tienen un mayor riesgo de cáncer gástrico.³

Los estudios epidemiológicos indican que la patogénesis de *Helicobacter pylori* está definida por un fenómeno multifactorial que depende tanto de las características del hospedero, como del ambiente en el que este se desarrolla, y que además participa la virulencia de la cepa infectante. En el caso del hospedero, los polimorfismos en los genes que codifican para las citocinas que intervienen en el proceso de inflamación inducido por la infección, y especialmente los relacionados con la IL-1 son los más reconocidos. En el caso del ambiente, los factores dietarios y la coinfección con determinados parásitos, en especial algunos helmintos pueden incrementar o contrarrestar el daño a la mucosa gástrica causado por la bacteria. La atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y el cáncer gástrico están asociados con una vigorosa respuesta inmune del tipo celular (Th1), que resulta en una inflamación crónica que causa gran daño al epitelio gástrico. Se ha observado que la coinfección de *Helicobacter pylori* con determinados helmintos u otros tipos de parásitos, puede balancear esta respuesta hacia el tipo humoral (Th2), efecto que a su vez disminuye el riesgo de aparición de afecciones severas como las mencionadas anteriormente. Varios estudios plantean que este paradigma Th1/Th2, puede constituir una de las mejores explicaciones para las variaciones geográficas en la aparición de cáncer gástrico.²

Finalmente, y de gran importancia también, los atributos patogénicos con el que cuenta la bacteria que ocasiona daño físico directo o indirecto al tejido gástrico, así como en algunos casos cambios epigenéticos serios que conducen a la pérdida de su función, son los más relacionados con la aparición de las enfermedades severas. Entre estos los más relevantes son las citotoxinas CagA y VacA, las adhesinas BabA y OipA, y la proteína DupA.²

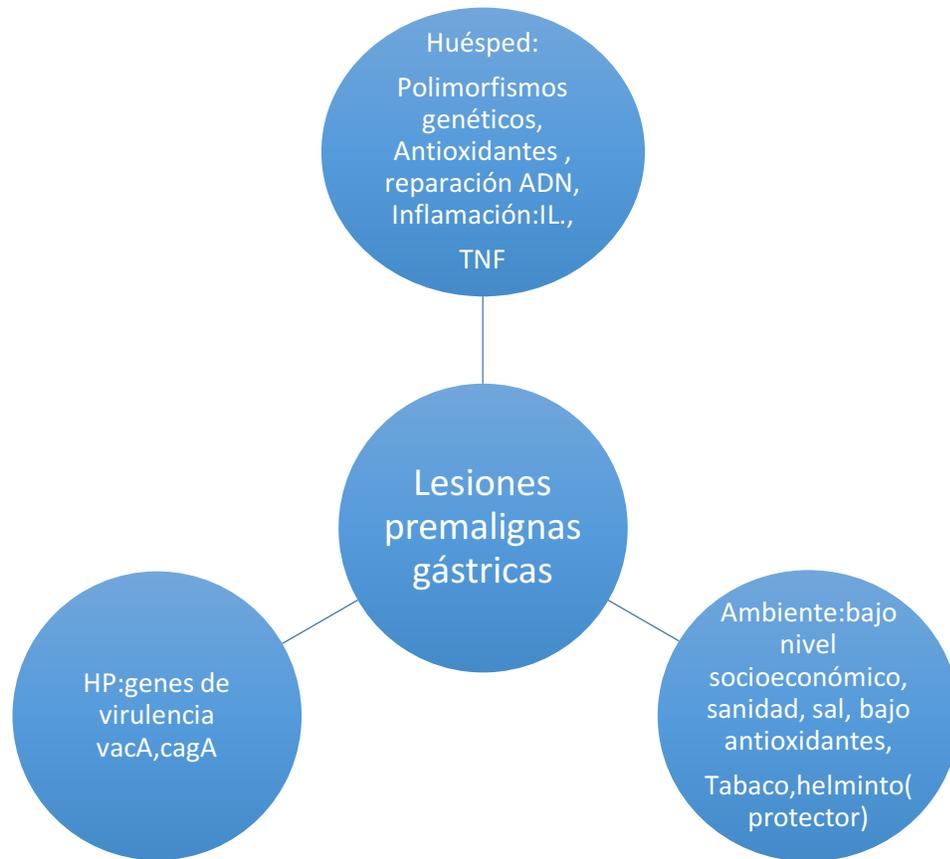


Figura 1: Factores asociados a desarrollo de lesiones premalignas gástricas. Elaboración propia.

CAPÍTULO 2. CÁNCER GÁSTRICO Y RELACIÓN CON HELICOBACTER PYLORI

El cáncer gástrico es el cáncer más común y la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer en ambos sexos en todo el mundo. Los patrones globales de incidencia y mortalidad varían entre regiones geográficas, así como con etnias que contribuyen a la heterogeneidad del cáncer gástrico y lesiones precancerosas.⁴

Entre los agentes infecciosos la infección crónica por *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo conocido más fuerte y se asocia a presencia de factores de virulencia bacteriana incluyendo cepas SabA, BabA, CagA y VacA.³

Helicobacter pylori fue clasificado como carcinógeno de clase I, ha sido acusado de ser el principal factor ambiental causante de cáncer gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* es una causa común de problemas gastrointestinales, pero solo unos pocos pacientes infectados desarrollan una enfermedad grave como úlcera péptica (10% -15%) o cáncer gástrico (1% -3%).

En la población general, la infección por *Helicobacter pylori* alcanza el 60%, pero en pacientes con gastritis atrófica, es más común (84%). La infección por *Helicobacter Pylori* se relaciona tanto con los tipos intestinales como difusos de cáncer gástrico no cardial.³

El cáncer gástrico se puede clasificar tanto por hallazgos clínicos, endoscópicos o histológicos. Una clasificación muy utilizada es la de Lauren, la cual por medio de parámetros histológicos identifica dos tipos de cáncer gástrico: el intestinal y el difuso. Esta clasificación permite estudiar el papel de factor ambiente, en particular en la variante intestinal, donde las lesiones precancerosas han demostrado progresar de forma dinámica, según la cascada precancerosa.⁵

El cáncer gástrico de tipo difuso, no forma estructuras glandulares y en consecuencia no tiene lesiones precursoras reconocidas. El tipo intestinal se caracteriza por la formación de estructuras glandulares que semejan la mucosa colónica y que está precedida por una secuencia de lesiones muy bien caracterizadas, predomina en poblaciones de alto riesgo y está precedido por un proceso precanceroso prolongado (cascada Pelayo Corea).⁴

CAPÍTULO 3. FACTORES ASOCIADOS A LAS LESIONES PREMALIGNAS

A continuación se describen los factores asociados a las lesiones premalignas.

3.1. FACTORES BACTERIANOS

La producción aumentada de radicales libres por la infección crónica por *Helicobacter pylori* produce mutaciones en las células diana, por lo que los clones neoplásicos están establecidos. Y el factor alfa de necrosis tumoral juega un papel importante en el crecimiento, la invasión y la metástasis de la neoplasia. Este mecanismo se denominó "vía perigenética". Además se ha observado que la proteína inductora de TNF- α de *Helicobacter pylori* se une al núcleo y entra en él a través de una molécula específica, actuando como carcinógeno del cáncer gástrico.⁷

Los principales genes de virulencia de *Helicobacter pylori* son generalmente clasificados en tres categorías: 1. los genes cepa-específicos, como los del islote de patogenicidad cag (cagPAI) y los localizados en las regiones de plasticidad (Ej: jhp0947 y dupA); 2; los genes de fase variable (Ej: babA, oipA, sabA y hopZ) y 3; los genes de estructura variable (Ej: vacA y la región hipervariable del gen cagA).¹⁰

3.1.1 GENES LOCALIZADOS EN ZONAS DE PLASTICIDAD:

Cerca de la mitad de los genes cepa-específicos de *Helicobacter pylori* se encuentran localizados en regiones denominadas zonas de plasticidad. Se cree que estas zonas son elementos que pueden afectar el fenotipo bacteriano y que influyen en la patogénesis. El conocimiento acerca de la función de los genes contenidos en estas zonas se plantea que puedan codificar para un conjunto de proteínas que formen parte de sistemas de secreción como el cagPAI.¹¹

Entre los genes más estudiados en estas zonas de plasticidad, dada su asociación con la aparición de enfermedades severas se encuentra el llamado gen promotor de la úlcera duodenal (dupA), se ha visto una asociación significativa entre la presencia del gen y la incidencia de úlcera duodenal, además, la presencia del gen parecía constituir un factor de protección contra la atrofia, la metaplasia intestinal y el adenocarcinoma gástrico.¹¹

3.1.2 PROTEÍNAS DE MEMBRANA EXTERNA (OMPS)

La adherencia de *Helicobacter pylori* a la mucosa gástrica es considerada de gran importancia en la colonización inicial así como en la persistencia de este patógeno en el estómago humano. Se ha identificado la existencia de cinco grandes familias de OMPs que comprenden 4 % del genoma de la bacteria. Varios miembros de esta familia de proteínas, como: la proteína de adhesión a los antígenos de Lewis B (BabA), la proteína inflamatoria de membrana externa (OipA), la adhesina de unión a ácido siálico (SabA), la lipoproteína asociada a la adherencia (AlpA y AlpB), y HopZ, funcionan como factores de adherencia y median el tropismo de *Helicobacter pylori* por el tejido gástrico.¹¹

La adhesina mejor caracterizada de *Helicobacter pylori* es BabA, la cual interactúa con la célula epitelial a través de los antígenos de Lewis B fucosilados que forman parte del glicocálix de la membrana del epitelio gástrico. Se ha establecido la correlación de la presencia del alelo patogénico (babA2) con la aparición de úlcera duodenal, cáncer gástrico, lesiones premalignas y metaplasia intestinal.¹¹

3.1.3 CEPAS DE HELICOBACTER PYLORI PORTADORAS DEL GEN VAC A-CAG A

Las cepas de Hp más asociadas a enfermedad ulcerosa péptica y lesiones premalignas son las relacionadas a los genes de cagA, vacA. El gen cagA es parte de un conjunto de 40 genes denominados la “isla de capacidad patógena”, que no está presente en todas las cepas, quienes la portan son consideradas más virulentas, ya que es esencial para el transporte óptimo de la proteína bacteriana al interior de las células del epitelio gástrico. CagA fosforilada interactúa con determinadas proteínas. Este patrón de interacción activa en diferentes cascadas de señalización, puede provocar un desarrollo celular anormal, caracterizado por reordenamiento del citoesqueleto celular, una excesiva proliferación, elongación y motilidad de las células epiteliales, además de promover la apoptosis. La proteína cagA también tiene otros efectos en la célula que son independientes de esta fosforilación que inducen principalmente ruptura de las uniones estrechas y las adherentes, pérdida de la polaridad celular y respuestas proinflamatorias y mitogénicas.¹⁰

El gen de la toxina vacuolizante (vacA) está en todas las bacterias pero su expresión depende de los polimorfismos de la bacteria. El gen tiene una zona de “señal” o “s” que puede ser de tipos s1 o s2. Las formas s1 estimula la secreción de la toxina. La forma s2 no estimula la secreción de la toxina. La región media del gen, “m”, puede ser m1, asociada con secreción de la toxina, o m2, que no se asocia a la secreción de la toxina. La toxina vacuolizante actúa sobre la membrana de la célula epitelial

y disuelve las uniones intercelulares, lo cual le permite a *Helicobacter pylori* localizarse entre dos células epiteliales. Al interactuar con las células epiteliales, esta toxina induce la formación de vacuolas, con lo cual altera las funciones normales que ocurren en la vía endocítica, ya que facilita la liberación de hidrolasas al medio extracelular, lo que a su vez afecta la integridad del epitelio gástrico y la degradación de ligandos exógenos. La vacA también tiene la capacidad de unirse a la membrana interna de las mitocondrias, de esta manera afecta la polarización de la misma, y promueve la liberación del citocromo c, lo que desencadena la cascada pro-apóptica de la caspasa III.¹⁰

CAPÍTULO 4. EPIGENÉTICA DE CÁNCER GÁSTRICO

La epigenética estudia los cambios reversibles y heredables en el genoma de una célula que no afectan las secuencias del ADN codificantes para proteínas. Estos cambios reversibles a nivel del epigenotipo, junto con modificaciones en el genotipo e interacciones del medio ambiente, producirán finalmente modificaciones a nivel del fenotipo de una célula.⁵

Investigadores proponen que el mecanismo que asocia el cáncer gástrico con *Helicobacter pylori*, está basado en la inactivación epigenética de genes represivos en las células epiteliales gástricas. Un ejemplo es el gen llamado Reprimo, que interviene en el ciclo celular y que se encuentra frecuentemente metilado en la sangre de pacientes con cáncer gástrico.¹⁰

Otra hipótesis de carcinogénesis por *Helicobacter pylori* propone que la infección induce daño al ADN por enzimas oncogénicas como la sintetasa inducible de óxido nítrico y la espermino-oxidasa, producidas por la bacteria.¹⁰

Inicialmente se identificó inactivación de genes supresores de tumores: proteína supresora tumoral p53 y activación de oncogenes, como *cerbB2*. Actualmente existe un número creciente de genes identificados y algunos de ellos han sido descritos en las lesiones precancerosas, por ejemplo, se ha observado con mucha frecuencia la pérdida de heterocigosidad (LOH) y la inestabilidad de microsátélites (MSI) en cáncer gástrico. Además, mutaciones en los genes de reparación del ADN, *hMSH2* y *hMLH1*, responsables de la generación de LOH y MSI, no son frecuentes, lo que sugiere que las alteraciones genéticas no explican por completo las bases moleculares del cáncer gástrico.⁵

Además los estudios sugieren que la infección por *Helicobacter pylori* induce potencialmente la metilación aberrante del ADN, y que la metilación del ADN no sólo es inducida por la infección por *Helicobacter pylori*, sino que también puede ser revertida por la terapia de erradicación. Por lo que la metilación aberrante del ADN puede ser considerado para explicar cómo los factores ambientales aumentan la susceptibilidad para el desarrollo del cáncer.⁴

CAPÍTULO 5. CASCADA PRECANCEROSA – PELAYO CORREA

La infección por *Helicobacter pylori* sigue el modelo epidemiológico de causalidad modulado por la interacción de tres grupos etiológicos: las asociadas a la bacteria, al huésped y al ambiente. La relación de los factores etiológicos hace que la mucosa gástrica normal se convierta en una gastritis crónica, que puede evolucionar de dos maneras: 1) hacia la gastritis no atrófica, que no está asociada a riesgo alto de cáncer, o 2) hacia la gastritis multifocal atrófica, que puede acompañarse de metaplasia intestinal, con sus implicaciones de la cascada de progresión de lesiones premalignas y el alto riesgo de cáncer.¹⁰

Las etapas de la cascada precancerosa, puede ser caracterizada histopatológicamente y se puede ver un avance de una etapa a la siguiente y está determinado por factores ligados al proceso inflamatorio, dándose una secuencia de eventos (cascada Pelayo Correa).¹⁰

El factor más importante que promueve el proceso precanceroso es la infección por *Helicobacter pylori*, este es el primer paso de la cascada, produciendo gastritis superficial, donde en algunos casos no avanza, mientras que en otros puede evolucionar de manera secuencial en la cascada inflamatoria, pudiendo llegar en etapas más avanzadas a presentarse un adenocarcinoma invasivo.⁴

La progresión a través de la cascada es un proceso dinámico de avance y retroceso entre lesiones menos y más avanzadas, alcanzando breves períodos de estabilidad entre estos episodios de progresión y regresión. Todo el proceso puede durar décadas. La lesión inicial puede regresar al erradicar *Helicobacter pylori*, pero sólo en algunas condiciones.⁴

De igual forma en la revisión realizada se determina que la progresión de las lesiones precancerosas de la cascada es más probable con un diagnóstico inicial de MI o una lesión de grado más alto (es decir, displasia). De acuerdo al conocimiento actual, la presencia de MI parece ser el "punto de no retorno" en el proceso, independientemente de la erradicación de *Helicobacter pylori*. La progresión a través de las primeras etapas de la cascada depende de la virulencia de *Helicobacter pylori* y los factores ambientales, así como la susceptibilidad genética del huésped. En particular, la infección con cepas cag-positivo y / o vacA s1m1 se asocia con una progresión más grave de la cascada precancerosa.⁴ La progresión desde metaplasia intestinal a cáncer gástrico está asociada con el subtipo histológico de la metaplasia y su extensión.⁹

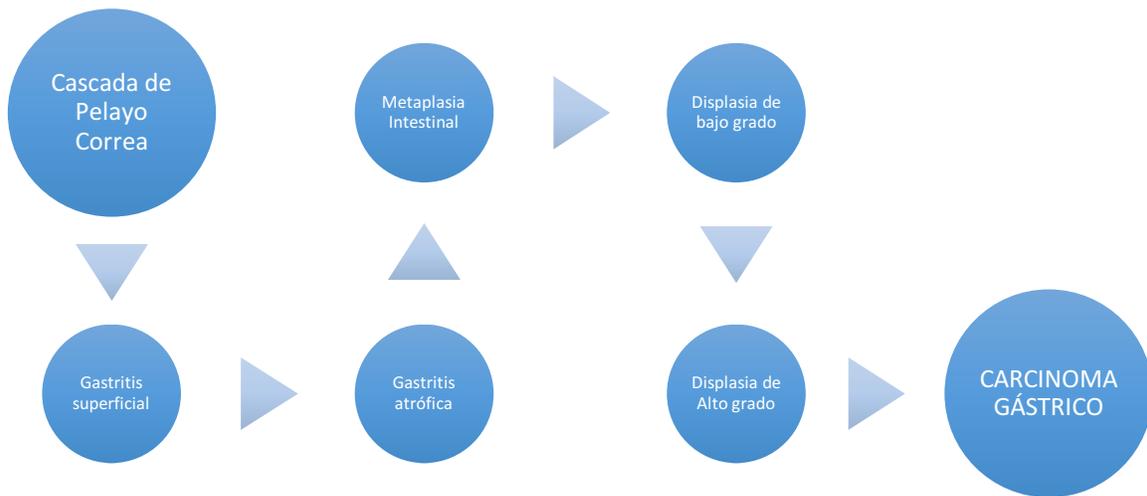


Figura 2: Evolución dinámica de la cascada precancerosa hasta evolución a cáncer gástrico, Cascada de Pelayo Correa.

Elaboración propia.

5.1 ATROFIA GÁSTRICA

La gastritis crónica atrófica se asocia con una pérdida de células especializadas y, por lo tanto, una reducción de las funciones secretorias gástricas.

En general los individuos afectados por la infección pueden desarrollar diferentes fenotipos de gastritis crónica debido a diferentes perfiles genéticos y exposición ambiental. Por ejemplo:⁶

- ▶ Cambios inflamatorios limitados al antro y sin presencia de atrofia glandular y / o metaplasia intestinal: son definidos como gastritis antral difusa. La cuál sería manifestada de forma previa a que aparezca la atrofia de la mucosa.
- ▶ Cuando la atrofia de la glándula y / o metaplasia intestinal se presentan distribuidos de forma multifocal, se define como gastritis atrófica multifocal y se puede describir como "extensa", mientras que el término "marcado" se usa para definir un grado de gravedad en un sitio particular.⁶

El diagnóstico endoscópico de gastritis atrófica se realiza cuando está presente la visibilidad de un patrón vascular, con aplanamiento de pliegues y adelgazamiento de la mucosa. En la gastritis atrófica secundaria a la infección por *Helicobacter pylori* se produce un cambio en la mucosa atrófica que progresa desde el antro al cuerpo.⁶

5.2 METAPLASIA INTESTINAL

Se define como el reemplazo de la superficie foveolar y el epitelio glandular en la mucosa oxíntica o antral por el epitelio intestinal. El hallazgo endoscópico de metaplasia intestinal se observa como un patrón nodular de la mucosa, que generalmente aparece después de la aparición de la gastritis atrófica, asociado a color nacarado, con un aspecto que semeja las escamas de pez o de tipo granular difuso.⁷

En la clasificación de Filipe, la tipificación de la metaplasia intestinal (tipos I, II y III) se basó en la detección de sialomucina y sulfomucina. Y las define según las células que las caracterizan en metaplasia completa y metaplasia incompleta.⁶

La metaplasia intestinal completa (tipo I o intestino delgado) presenta reemplazo de la mucosa gástrica por mucosa tipo intestino delgado. Contiene células de Paneth, células Goblet que secretan sialomucinas y epitelio absortivo.²⁷

En cambio, la metaplasia intestinal incompleta tipo II, o tipo enterocólica, contiene pocas células absortivas y pocas células columnares intermedias.⁶ La metaplasia intestinal incompleta en comparación con la metaplasia completa es considerada un estadio más avanzado de metaplasia intestinal con un mayor riesgo de progresión a cáncer gástrico, presenta leves modificaciones arquitectónicas, con criptas alargadas y tortuosas, con áreas focales de hiperplasia foveolar y células columnares en número variable. La proporción de células caliciformes es mayor que en el tipo I.⁹

El tipo III de metaplasia intestinal se caracteriza morfológicamente por importantes distorsiones glandulares, con glándulas ramificadas, revestidas con células columnares, y es una mezcla entre la metaplasia intestinal tipo I y tipo II, y que al igual que la metaplasia intestinal tipo I, también confiere importante riesgo de evolucionar hacia cáncer gástrico¹²

Han sido identificados dos formas de distribución en metaplasia intestinal, la cuál puede ser limitada o marcada, que generalmente es determinada como menor del 20%, o puede ser extensa donde se ve afectado más del 20% de la muestra. Para establecer la extensión de la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal, se pueden utilizar: evaluación endoscópica, evaluación histológica de muestras de biopsia.²⁸

5.3 DISPLASIA GÁSTRICA

La displasia gástrica representa la penúltima etapa de la secuencia de carcinogénesis gástrica, se define como un epitelio sin evidencia de invasión tisular y por lo tanto, es una lesión precancerosa. Se caracteriza por una atipia celular que refleja una diferenciación anormal y una arquitectura glandular desorganizada. El diagnóstico correcto y la clasificación de la displasia son críticos, ya que predicen tanto el riesgo de transformación maligna como el riesgo de cáncer gástrico metacrónico. De hecho, las tasas de progresión informadas de displasia al cáncer gástrico varían mucho.²⁹

Se recomienda emplear los términos "displasia" y "neoplasia intraepitelial" como sinónimos. De acuerdo con la clasificación OMS actual, las siguientes categorías de diagnóstico deben ser consideradas: 1. negativo para neoplasia / displasia intraepitelial; 2. indefinido para neoplasia / displasia intraepitelial; 3. neoplasia intraepitelial de bajo grado / displasia bajo grado; 4. neoplasia intraepitelial de alto grado / displasia alto grado; 5. neoplasia invasiva intramucosa / carcinoma intramucoso.⁶

La categoría 1, negativa para neoplasia / displasia intraepitelial, incluye gastritis atrófica crónica y metaplasia intestinal. Cuando hay dudas sobre si una lesión es neoplásica o no neoplásica (es decir, reactiva o regenerativa), particularmente en pequeñas biopsias que muestran inflamación, el diagnóstico debe ser indefinido para la neoplasia / displasia intraepitelial. En tales casos, el dilema suele resolverse cortando niveles más profundos, obteniendo biopsias adicionales o después de corregir posibles etiologías.⁶

La neoplasia / displasia intraepitelial comprende proliferaciones neoplásicas epiteliales caracterizadas por una atipia celular y arquitectónica variable, pero sin evidencia convincente de invasión. La displasia intraepitelial de bajo grado muestra un desorden arquitectónico mínimo y atipia citológica leve a moderada. Los núcleos son alargados, polarizados y ubicados en la base, y la actividad mitótica es leve a moderada.⁶

La neoplasia / displasia intraepitelial de alto grado no invasiva (es decir, que no afecta la submucosa o más allá de esta) comprende células neoplásicas que generalmente son cuboidales, en lugar de columnares, con una alta relación núcleo-citoplasma, nucléolos anfófilos prominentes, desorden arquitectónico más pronunciado y numerosas mitosis, que pueden ser atípicas. Es importante destacar que los núcleos frecuentemente se extienden al aspecto luminal de la célula, y la polaridad nuclear generalmente se pierde.⁶

La mayoría de los pacientes que presentan lesiones clasificadas como displasia de alto grado corren un alto riesgo de presentar un carcinoma invasivo sincrónico o su rápido desarrollo.⁶

La neoplasia invasiva intramucosa / carcinoma intramucoso define los carcinomas que invaden la lámina propia y se distinguen de la neoplasia / displasia intraepitelial no solo por cambios desmoplásicos que pueden ser mínimos o ausentes, sino también por anomalías estructurales diferenciadas, como un marcado apiñamiento glandular, exceso de glándulas ramificadas, en gemación y fusionadas o cribriformes.⁶

El diagnóstico de displasia gástrica puede no concordar entre la biopsia tomada y la pieza resecada, esto sucede ya que las biopsias no son representativas de la lesión completa. En estudios mencionados una de cada cuatro biopsias con DBG podría estar infradiagnosticada y debería ser realmente DAG o incluso carcinoma gástrico, lo que en muchos casos representaría una alta tasa de infradiagnóstico para los pacientes con DBG. Estos casos se podrían beneficiar de uso de copas de fórceps más grandes para toma de biopsia, y otra opción podría ser obtener al menos cuatro biopsias para mejorar precisión histológica, pero esto podría aumentar el riesgo de fibrosis submucosa en la lesión y dificultar la posterior resección de la misma. Además se recomienda ante hallazgos de DBG, la valoración por dos patólogos expertos.³

En general, se acepta que la probabilidad de una transformación maligna de la displasia aumenta con el tamaño de la lesión. El adenoma de 2 cm o más de 2cm de diámetro se ha considerado potencialmente maligno. Varios estudios han confirmado que un tamaño de lesión ≥ 2 cm es un predictor independiente de histología mejorada en lesiones DBG. Sin embargo, incluso lesiones pequeñas (<2 cm) con DBG pueden ser identificadas posteriormente como un DAG o carcinoma.¹³

Características asociadas con un diagnóstico inicial de DBG que culmina como DAG incluyen el tipo macroscópico deprimido, el eritema superficial, la irregularidad superficial (nodularidad) y la erosión o la úlcera. El riesgo de malignidad también está relacionado con patrón de crecimiento vellositario de histología tubulovellosa o vellosa, una apariencia superficial con úlcera o erosión. Por lo tanto, se recomienda que una pieza endoscópica de DBG gástrica comprobada por biopsia con estos factores predictivos se someta a resección endoscópica.¹³

CAPÍTULO 6. PUNTO DE REVERSIÓN/PROGRESIÓN DE LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS

La reversibilidad de atrofia gástrica y metaplasia intestinal posterior a erradicación de *Helicobacter pylori* es aún controversial. Se considera que una vez establecidas estas lesiones premalignas la regresión de ellas es variable y puede no ocurrir. Por lo tanto, su diagnóstico precoz es fundamental. En estudios de seguimiento a largo plazo se estimó una evaluación del riesgo anual de 0.1% para gastritis atrófica, 0.25% para metaplasia intestinal y 0.6 a 6% en caso de displasia para el desarrollo de cáncer gástrico.⁴

Los pacientes con gastritis atrófica crónica o metaplasia intestinal deben considerarse en mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico. El tratar los pacientes con gastritis atrófica crónica o metaplasia intestinal tiene como objetivo principal evitar la evolución a displasia de alto grado y el carcinoma invasivo.³¹

El diagnóstico de lesiones premalignas es más difícil de realizar ante gastritis atrófica y MI si estas son leves. En ocasiones, el diagnóstico endoscópico no se correlaciona con el diagnóstico histológico. Además es de importancia tener claro que los cambios de la mucosa atrófica no se distribuyen de manera similar en toda la mucosa gástrica. Por lo tanto, la toma de biopsias en múltiples sitios de la mucosa gástrica no siempre diagnostica la gastritis atrófica.⁴

En caso de presentar metaplasia, si es muy extensa o es clasificada por el patólogo como “incompleta” o “tipo colon”, indica un mayor riesgo de transformación neoplásica y el paciente debe seguirse en el tiempo con endoscopias repetidas. Así se puede diagnosticar un carcinoma “temprano” o una displasia de alto grado que debe manejarse con resección quirúrgica o endoscópica.¹⁰

Parece que la erradicación no elimina todas las lesiones precancerosas, depende del grado y la extensión de las mismas. A pesar de que la metaplasia se considera un punto de no retorno, el hecho de erradicar *Helicobacter pylori*, puede evitar la aparición de tumores metacrónicos. Por lo tanto se recomienda el tratar Hp (se asume al tratarlo que se reducen los fenómenos inflamatorios y la proliferación celular secundaria a la infección). Esto da pie a que sea también adecuado tratar estadios premalignos más avanzados, como lo son la displasia, y hasta cánceres tempranos, en pro de lo que es disminuir las lesiones metacrónicas, que podrían producir un aumento de la morbimortalidad, estas

recomendaciones deben valorarse según estudios para las áreas de alta incidencia tanto de la infección de la bacteria como de cáncer gástrico.^{6, 32}

CAPÍTULO 7. CLASIFICACIÓN DEL SISTEMA DE SYDNEY, OLGA Y OLGIM

Debido a la relación de lesiones premalignas con el desarrollo de cáncer gástrico, se recomienda la búsqueda de atrofia gástrica o metaplasia intestinal en todo paciente mayor de 40 años sintomático o de cualquier edad con historia familiar de CG. La búsqueda se sugiere por medio del protocolo Sydney modificado. Esta recomendación estandariza la búsqueda de lesiones premalignas y permite estratificar su riesgo por medio de las escalas OLGA y OLGIM.⁷

La clasificación histológica del Sistema de Sydney es una guía práctica que documenta las características morfológicas de la gastritis en muestras de biopsia endoscópica, además de establecer el tipo, la gravedad y la extensión de la inflamación gástrica. El sistema se basa en un protocolo de muestreo de biopsia gástrica de rutina (dos del antro, una de la cisura y dos del corpus), y la fijación de la muestra en frascos adecuadamente etiquetados por separado.⁷

En la actualidad, el Sistema de Sydney actualizado se usa generalmente tanto en la práctica clínica como en la investigación, combinando información topográfica, morfológica y etiológica en sistemas de notificación diseñados para incluir tanto la clasificación como la estadificación de la gastritis.⁸

Además, se han propuesto los sistemas de evaluación OLGA (*Operative Link of Gastritis Assessment*: para la evaluación de la gastritis) y OLGIM (*Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment*: valoración de metaplasia intestinal gástrica) para la estadificación de la gastritis. El sistema considera cinco etapas con riesgo creciente. Por la variabilidad en el diagnóstico de gastritis atrófica, se ha sugerido reemplazar la AG por MI (Sistema OLGIM), aunque esto pudiera disminuir levemente la sensibilidad.⁸

Diversos reportes han indicado que el uso de evaluación histológica por sistema OLGA/OLGIM se ha mostrado superior a la evaluación por endoscopia aislada, con alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de gastritis inducida por *Helicobacter pylori*, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia.⁹

En la escala de OLGA al igual que en el protocolo Sydney, se considera la toma de dos muestras del cuerpo gástrico, dos muestras de antro y una muestra de la región incisura angular, considerada un área de aparición temprana de atrofia y metaplasia.⁷ La implementación del protocolo Sydney podría

ser considerado como una potencial estrategia para la prevención del cáncer gástrico en países de alta prevalencia de esta enfermedad.⁹

La atrofia gástrica puede ser estratificada según su riesgo de progresión a CG por medio de la clasificación histológica OLGA, desde OLGA 0, la de menor riesgo, hasta OLGA IV, de mayor riesgo.⁷ Mientras que la clasificación histológica para estratificar el riesgo de progresión a CG desde la MI, OLGIM, también se ha utilizado dado que la metaplasia evoluciona en forma secuencial a displasia (carcinoma intraepitelial) de bajo o alto grado, y tienen una progresión a CG a 5 años de seguimiento de 0.6 (en DBG) y 6% (en DAG).⁹

La implementación de programas de seguimiento endoscópico de estas lesiones premalignas han demostrado un aumento en el diagnóstico precoz de CG con aumento de la posibilidad de tratamientos curativos y supervivencia a 5 años, sin embargo faltan más estudios.⁹

Tabla N° 1: Sistema OLGA para la clasificación de la gastritis

		Cuerpo				
		Sin AG (Score 0) ¹	AG Leve (Score 1) ¹	AG Moderada (Score 2) ¹	AG Intensa (Score 3) ¹	
A N T R O ²	Sin AG	(Score 0)*	Etapa 0	Etapa I	Etapa II	Etapa II
	AG Leve	(Score 1)*	Etapa I	Etapa I	Etapa II	Etapa III
	AG Moderada	(Score 2)*	Etapa II	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
	AG Intensa	(Score 3)*	Etapa III	Etapa III	Etapa IV	Etapa IV

Sistema OLGA para clasificación de la gastritis. La atrofia se define como la pérdida de glándulas apropiadas (con o sin metaplasia). En cada compartimento, la atrofia se puntúa en una escala de cuatro niveles (0-3) de acuerdo con la escala analógica visual del sistema de Sydney actualizado. Rollan A, Cortes P, Calvo A. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: Protocolo ACHED. Revista médica de Chile 2014; 142:1181-1192.

Gracias a la clasificación de OLGA/OLGIM, se pueden establecer períodos de vigilancia endoscópica dirigidos, según el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico. Se plantea un esquema en la siguiente figura, para definir la vigilancia y erradicación de acuerdo a la identificación de lesiones premalignas evaluadas por este sistema.⁸

Tabla N° 2: Estratificación de riesgo de CG a intervalos de control

Grupo	Riesgo futuro CG	Intervalo de control
OLGA/OLGIM 0, <i>H. pylori</i> (-)	Muy bajo	No justifica control (sale del programa)
OLGA/OLGIM 0, <i>H. pylori</i> (-), Familiar directo con CG	Bajo	EDA cada 5 años
OLGA/OLGIM 0, <i>H. pylori</i> (+) ¹	Bajo	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM I - II	Moderado	EDA cada 3 años
OLGA/OLGIM III – IV	Alto	EDA anual
DBG ²	Alto	EDA anual
DAG ³	Muy alto	EDA cada 6 meses

¹*H. pylori* refractario a la erradicación + gastritis predominio corporal. ²Displasia de bajo grado en biopsias sistemáticas, sin lesión focal detectable. ³ Displasia de alto grado en biopsias sistemáticas, sin lesión focal detectable. ⁸

Rollan A, Cortes P, Calvo A. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: Protocolo ACHED. Revista médica de Chile 2014; 142:1181-1192.

CAPÍTULO 8. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES DE ALTO RIESGO DE CÁNCER GÁSTRICO

Los sistemas para la estadificación histopatológica (OLGA y OLGIM) pueden ser útiles para identificar subgrupos de pacientes con diferentes riesgos de progresión a cáncer gástrico, es decir, aquellos con lesiones extensas (es decir, atrofia y / o metaplasia intestinal en el antro y el cuerpo), los niveles bajos de pepsinógeno en suero también pueden predecir este fenotipo de mayor riesgo y, en tales pacientes, la serología de *Helicobacter pylori* también puede ser útil para detección de individuos de alto riesgo.⁶

El Hp es una bacteria que ha sido valorada como factor cancerígeno, y aunque no en todos los pacientes va a producir CG, se deben identificar las condiciones de mayor riesgo (lesiones premalignas) para proceder a la erradicación. Por lo tanto si hay infección por *Helicobacter pylori*, se debe ofrecer la erradicación en los pacientes que presentan lesiones premalignas para prevenir la displasia o el carcinoma.^{6, 33}

No es posible diagnosticar de manera confiable la gastritis por *Helicobacter pylori* con endoscopia sola. La nodularidad antral parece ser el único signo endoscópico con un alto valor predictivo positivo (> 90%) para la infección por *Helicobacter pylori*; sin embargo, está presente, solo en una minoría de pacientes con gastritis por *Helicobacter pylori*. La ausencia de pliegues y la presencia de vasos visibles en la mucosa gástrica predicen una atrofia grave pero con una sensibilidad relativamente baja.^{6, 34}

En nuestro entorno tampoco es útil el uso de pruebas serológicas para realizar un diagnóstico de la bacteria, ya que al ser un país de alta incidencia de la misma, la mayoría de la población obtendría resultados positivos, sin deberse estos a una infección aguda, y no se podría descartar que los mismos se debieron únicamente a una infección pasada ya resuelta. Por lo tanto es de mayor importancia utilizar la biopsia o el antígeno fecal, como método ideal en nuestro país para llevar a un diagnóstico certero de la infección, evitando tantos falsos positivos como los que se obtendrían utilizando las pruebas serológicas.³⁴

Además del Hp, se ha visto a lo largo del tiempo que pacientes en mayor riesgo de malignidad son los que presentan lesiones premalignas, como gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y displasia. La gastritis atrófica tiende a mostrar un patrón intragástrico difuso, mientras que la metaplasia

intestinal tiende a ser multifocal.⁶ El patrón de extensión y el tipo de MI en el estómago han demostrado que desempeñan un papel en el riesgo de cáncer gástrico. La tasa de cáncer gástrico parece aumentar con el aumento de la extensión, una afección de > 20% de extensión en la primera exploración sirve para identificar pacientes con mayor riesgo de cáncer, además el establecer el tipo de MI es útil, ya que la de tipo incompleta o tipo II y la mixta ó tipo III proporciona mayor riesgo de progresión.¹⁴

Debe quedar claro que el helicobacter pylori esta implicado en el inicio de la cascada de la inflamación como el principal factor ambiental asociado a la progresión de las lesiones premalignas, y que la erradicación del mismo, debido a un beneficio real establecido , debe ser realizada en estas etapas tempranas (es decir en la gastritis crónica multifocal y gastritis crónica atrófica) de forma rigurosa , para lograr la regresión de las lesiones, ya que posteriormente obtendremos beneficios , como evitar progresión e impedir la aparición de lesiones metacrónicas , pero no tendremos la respuesta deseada que sería la regresión de las mismas.¹⁴

CAPÍTULO 9. ENDOSCOPIA EN DIAGNÓSTICO DE LESIONES PREMALIGNAS

Tan pronto como se introduce el endoscopio en el estómago, se debe iniciar la determinación endoscópica de factores de riesgo para el cáncer gástrico (lesiones premalignas; como la gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, la atrofia gástrica, metaplasia intestinal o displasia). Si la apariencia de la mucosa gástrica es normal, sin ninguno de los factores de riesgo antes mencionados, las lesiones sospechosas de cáncer gástrico son menos probables. La observación endoscópica magnificada, si está disponible, es útil para determinar si la mucosa gástrica está acompañada de dichas lesiones precursoras. Además como bien se ha mencionado a lo largo del tiempo, si un paciente muestra en su estudio endoscópico estas lesiones, se debe realizar el mismo más detallado y de mayor duración a la hora de la inspección de la mucosa, comparado con pacientes que tienen un estómago sano, de esta forma se asegura no pasar por alto lesiones que podrían guiar a una mala evolución.¹⁵

Después de detectar una lesión sospechosa a través de una adecuada inspección usando endoscopia convencional, se necesita diferenciar entre lesiones cancerosas y no cancerosas (caracterización). Para la caracterización, dos marcadores distintos: el color y la morfología de la superficie, deben aplicarse a la interpretación de los hallazgos endoscópicos con luz blanca. La cromoescopía con índigo carmín es útil para mejorar el patrón de superficie y se puede realizar el diagnóstico diferencial utilizando los siguientes criterios como sospechosos de potencial maligno: 1) borde bien delimitado y 2) irregularidad en el patrón de color / superficie.¹⁵

El primer marcador clave es el cambio de superficie, puede mostrarse como cambios superficiales sutiles, tales cambios pueden ser signos importantes para detección temprana de lesiones premalignas gástricas. El segundo marcador importante es el cambio de color. Un área bien delimitada con cambio de color es un indicador útil de un cáncer similar a la gastritis. Se debe distinguir si existe área bien delimitada donde el patrón vascular se interrumpe abruptamente en el margen de la lesión. Este es un hallazgo útil para la detección temprana.¹⁶

La endoscopia convencional de luz blanca no puede diferenciar y diagnosticar con exactitud las condiciones / lesiones gástricas preneoplásicas. Por lo tanto, en estos casos se puede ofrecer la cromoescopía de magnificación o la endoscopia de imagen de banda estrecha (NBI) con o sin aumento, ya que mejora el diagnóstico de dichas lesiones.⁶

Debido a que las lesiones premalignas son multifocales y pueden estar presentes en la mucosa de apariencia normal, el diagnóstico puede omitirse en el examen convencional, por lo que la cromoendoscopia con magnificación ha sido propuesta como una herramienta útil para la detección de lesiones premalignas gástricas y neoplasias tempranas, pero la selección de pacientes basada en hallazgos endoscópicos en un examen convencional podría mejorar la precisión diagnóstica.¹⁷

Se ha encontrado que la tecnología reciente de imágenes de banda estrecha (NBI) tiene buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de lesiones gástricas. Sin embargo, no hay acuerdo sobre qué patrones de NBI están asociados con las lesiones precancerosas gástricas y la endoscopia gastrointestinal alta diagnóstica debe incluir el muestreo con biopsias gástricas.⁶

Con M-NBI (imágenes de banda estrecha con magnificación) se puede visualizar claramente tanto el patrón microvascular como el patrón micro-superficial, M-NBI es una técnica prometedora para caracterizar cánceres gástricos tempranos pequeños o planos. Con técnica M-NBI se puede realizar el sistema de clasificación "VS (vaso más superficie)".¹⁵

Las áreas que muestran una forma irregular de las vénulas colectoras se asocian con gastritis atrófica. Las áreas teñidas de azul que exhiben un patrón tubular son fuertes predictores para la detección de metaplasia intestinal. El patrón irregular y los microvasos anormales son hallazgos característicos de alto grado de displasia.⁹ Es importante determinar si las lesiones premalignas están localizadas o se distribuyen de manera difusa en la mucosa gástrica.¹⁷

La cromoendoscopia con índigo carmín es útil para mejorar el patrón de superficie. El diagnóstico diferencial se realiza utilizando los siguientes criterios: borde bien demarcado e irregularidad en el patrón de color / superficie. Si la endoscopia con luz blanca convencional y / o los hallazgos de la cromoendoscopia satisfacen ambos criterios, se realiza un diagnóstico endoscópico de cáncer gástrico temprano; si no, el diagnóstico no es cáncer.¹³ Esta tinción ha demostrado su utilidad en endoscopia al aumentar la detección del cáncer en estadio 0, en facilitar la estimación endoscópica de la profundidad de la lesión y en determinar con precisión los bordes de la lesión.¹⁸

Se recomienda un tiempo mínimo de procedimiento de 7 minutos para la primera EGD en estómagos enfermos (AG, MI, displasia), mayores de 40 años y seguimiento de lesiones precancerosas. Se ha concluido que un endoscopista "lento" (que tomó un promedio de al menos siete minutos para realizar una endoscopia normal) tenía dos veces más probabilidades de detectar lesiones gástricas de alto

riesgo, definidas por biopsia: como evidencia de metaplasia intestinal, atrofia gástrica, displasia gástrica o cáncer y tres veces más probabilidades de detectar un caso de displasia o cáncer que un endoscopista "rápido" (que tomó menos de siete minutos en promedio). Todo el procedimiento para la vigilancia de la metaplasia intestinal debe durar al menos siete minutos desde la intubación hasta la extubación del paciente.¹⁹

Los estudios han sugerido que la cromoendoscopia, particularmente con aumento, ayuda a identificar lesiones de displasia y metaplasia intestinal. La precisión y reproducibilidad de esta clasificación cromoscópica con azul de metileno se mantiene como el método preferido. La cromoendoscopia con otras soluciones, como el índigo carmín, el ácido acético o la hematoxilina, también se asoció con una alta precisión para el diagnóstico de estas lesiones, particularmente para la displasia.⁶

Sin embargo, la endoscopia de alta resolución sin cromoendoscopia también parece superior a la endoscopia estándar, lo que permite una gran precisión para el diagnóstico de gastritis por *Helicobacter pylori*, metaplasia intestinal y displasia.

9.1 PROGRAMA DE SEGUIMIENTO ENDOSCÓPICO

Identificar las alteraciones de la mucosa gástrica es importante para: (i) captar individuos de alto riesgo que desarrollan cáncer gástrico; (ii) distinguir lesiones neoplásicas de lesiones no neoplásicas; y (iii) determinación del margen tumoral para tomar decisiones de tratamiento.²⁰

El cáncer gástrico, especialmente el tipo no cardial, generalmente se desarrolla en pacientes con infecciones crónicas de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); por lo tanto, la mucosa circundante se ve afectada principalmente por infiltración de células inflamatorias, atrofia o metaplasia intestinal. La gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori* altera la arquitectura micro vascular y la estructura micro superficial de la mucosa gástrica no neoplásica.²⁰

También se ha identificado en estudios, que pacientes con displasia: dentro de los cinco años de seguimiento, las tasas de progresión al cáncer gástrico fueron del 0.6% por año para la displasia leve (ahora generalmente llamada displasia de bajo grado) y del 1.4 – 6% para la displasia grave (ahora generalmente se llama displasia de alto grado).⁶

La mayoría de los pacientes que presentan lesiones clasificadas como displasia de alto grado tienen un alto riesgo de carcinoma invasivo sincrónico o de su rápido desarrollo. Este hallazgo implica que está indicada una reevaluación endoscópica e histológica completa poco después del diagnóstico inicial, y la resección debe considerarse en el caso de lesiones definidas endoscópicamente, ya sea a través de endoscopia (resección endoscópica de la mucosa) o cirugía.⁶

El riesgo de cáncer gástrico en pacientes con displasia de bajo grado es similar o incluso considerablemente mayor que el riesgo de cáncer después de la extirpación de adenomas colónicos, o en pacientes con esófago de Barrett, o en aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal de larga duración. En comparación con los pacientes con displasia de alto grado, los pacientes con displasia de bajo grado parecen mostrar un menor riesgo de progresar a carcinoma invasivo.³ Por lo tanto, al menos parece estar indicada la vigilancia endoscópica a intervalos regulares, aunque la rentabilidad requiere una evaluación adicional. Cuando la endoscopia repetida con biopsia de vigilancia confirma la presencia de displasia de bajo grado, se justifica la vigilancia continua.⁶

Tanto las displasias de bajo grado y alto grado pueden presentarse como lesiones endoscópicamente visibles, deprimidas o elevadas, pero también pueden presentarse como lesiones diminutas o planas, que pueden ser aisladas o multifocales. Por lo tanto, la desaparición de la displasia o su supuesta desaparición, evaluada por sucesivas biopsias de videoendoscopia recientes durante los procedimientos de seguimiento, no descarta la posible progresión al cáncer gástrico invasivo.⁶

Por lo tanto, parece razonable proponer un seguimiento endoscópico de alta calidad para los pacientes con displasia de bajo grado, ampliándolo a la resección endoscópica si las lesiones presentan DAG. De hecho, un diagnóstico histológico de displasia de bajo grado en las biopsias, obtenido a partir de una lesión definida endoscópicamente, puede actualizarse a un diagnóstico de displasia de alto grado o incluso adenocarcinoma después de la resección endoscópica de la mucosa (REM).⁶

Como la detección temprana del cáncer gástrico conduce a una mejor supervivencia, la vigilancia de las lesiones gástricas premalignas puede ser importante. En general, el riesgo de cáncer gástrico es demasiado bajo para justificar la vigilancia endoscópica en todos los pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal. Por lo tanto, es necesario identificar factores de riesgo adicionales para la progresión hacia el cáncer gástrico en estas categorías de pacientes.⁶

Desde el punto de vista clínico se puede establecer a los pacientes que justifican un seguimiento endoscópico periódico dependiendo de los factores histopatológicos que dependen de la extensión de la metaplasia y el grado de diferenciación de la misma (completo o incompleto).¹⁰

Varios estudios de la literatura revisada encontraron que la metaplasia intestinal no se logró identificar en más de 50% de los casos, y que esto era independiente del sitio de la biopsia y que ningún conjunto o sitio de muestras de biopsia, incluyendo la incisura, se excluyen de forma fiable la presencia de metaplasia intestinal.¹⁵ Por otro lado evaluaron la relevancia de la biopsia de incisura y llegó a la conclusión de que, si la biopsia incisura era excluída, se produciría caída en 18% de los casos para la clasificación Olga y 4% para el OLGIM, resultando en un 30% - 35% de degradación de alto riesgo a bajo riesgo en términos de las etapas OLGA / OLGIM, por lo que en la actualidad se siguen recomendando.¹⁹

CAPÍTULO 10. ELABORACIÓN DEL MAPEO PARA DIAGNÓSTICO DE LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS

Siempre se debe tener claro que a la hora de realizar un procedimiento endoscópico es de gran importancia tener una adecuada visión de la zona que se está valorando. La premedicación con anti-burbujas y/o mucolíticos por vía oral antes de la EGD debe ser de uso rutinario. Se sugiere que la simeticona con N-acetilcisteína (NAC) disminuyen la necesidad de lavado y acortan el examen.⁸

Es importante una distensión gástrica completa, para explorar toda la superficie gástrica. La utilización de índigo carmín o azul de metileno, la magnificación óptica y el uso de *narrow band imaging* (NBI) y probablemente otros sistemas de cromoscopia electrónica (FICE o I-Scan) permiten caracterizar mejor las lesiones.⁸

Además el registro sistemático de imágenes es parte integral de toda EGD. Una adaptación del sistema japonés, denominado Endoscopia Sistemática Codificada sugiere capturar veintiocho imágenes predefinidas, que cubren la mayor parte de la superficie mucosa.⁸

Se debe hacer énfasis en que es importante diferenciar la indicación de la endoscopia, ya que no es igual una endoscopia con fines diagnósticos que de tamizaje. Usualmente los pacientes que vienen para tamizaje son pacientes mayores de 40 años, con AFH de cáncer gástrico, pero otros individuos son enviados porque fueron diagnosticados con lesiones premalignas en estudio previos, por lo cual el médico debe tomarse su tiempo para realizar una visualización completa y detallada de la mucosa, para así lograr identificar de forma oportuna si el paciente presenta alguna lesión focal que deba tratarse tempranamente, y de no evidenciar lesiones focales, sí establecer el esquema de vigilancia.⁸

Tabla N° 3: Diferencias entre EGD diagnóstica y de tamizaje

	EDA Diagnóstica	EDA Tamizaje CG
Objetivos del procedimiento	Buscar causa de síntomas Detectar AG / MI	Detectar CG incipiente Definir riesgo futuro CG
Preparación	Ayuno	Ayuno Mucolíticos pre EDA
Equipamiento necesario	Endoscopio estándar	Endoscopio alta resolución Disponibilidad tinciones Deseable cromoscopia digital
Técnica	Exploración completa Test de ureasa Bx lesiones sospechosas Bx múltiples (Sydney) (según edad)	Exploración completa Búsqueda lesiones inaparentes Cromoscopia (tinción o electrónica) Bx multiples (Sydney)
Tiempo requerido	15-30 min	30-45 min
Reporte	Descripción estándar Registro imágenes de eventuales lesiones	Descripción estandar Registro estandarizado de imágenes
Control	No programado. Según patología	Programado Según riesgo CG estimado
Endoscopista	Entrenamiento estándar	Entrenamiento específico en detección de CG incipiente Entrenamiento en tinciones y/o cromoscopia digital

La tabla anterior enumera las diferencias entre EGD diagnóstica y de tamizaje. 8. Rollan A, Cortes P, Calvo A. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: Protocolo ACHED. Revista médica de Chile 2014; 142:1181-1192.

Desde un punto de vista práctico y clínico, en pacientes que se demuestran de forma endoscópica datos que sugieren lesiones premalignas, se debe realizar el protocolo de Sydney, con cinco biopsias no dirigidas en general, que comprenden dos del antro, una de la incisura y dos del cuerpo, para establecer el riesgo del paciente. El énfasis de esta medida radica en identificar pacientes en riesgo a los que se deba seguir, pudiendo determinar el patrón de vigilancia. Además, se debe tener presente que dependiendo de la prevalencia de una determinada enfermedad, los datos pueden variar geográficamente.¹⁹

El sistema de Sydney actualizado es el más ampliamente aceptado como estándar para clasificación de gastritis. Aunque este protocolo de biopsia generalmente establece correctamente el estado de infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis crónica, el número de biopsias es controvertido con respecto a la estadificación adecuada de las lesiones gástricas premalignas, principalmente debido a la naturaleza multifocal de estas lesiones. Esta naturaleza multifocal afecta su detectabilidad, lo que

a su vez afecta las decisiones sobre la terapia del paciente o la vigilancia futura. La cisura angular se considera un área de inicio temprano de transformación maligna, y de acá la importancia de biopsiarla.⁶

Pese al bajo número de casos de displasia gástrica en toma de biopsias al azar, se demostró que las biopsias no dirigidas eran importantes para diagnosticar displasia o incluso cáncer. Además se sugiere que se necesitan menos biopsias para un diagnóstico y estadificación precisos en poblaciones de alto riesgo donde la extensión de las lesiones es mayor.³ Las muestras de biopsia deben enviarse para su examen patológico en diferentes frascos etiquetados de acuerdo con el sitio del muestreo, ya que esto permite identificar posteriormente el lugar donde se tomaron , sobre todo si se reporta por patología alguna lesión con mayor riesgo de progresión a cáncer, como lo es la displasia. Además de ser posible se debe solicitar al patólogo que de acuerdo a las biopsias correctamente identificadas y separadas en frascos, puedan determinar el OLGA y OLGIM e incluirlo en el reporte correspondiente.⁶

CAPÍTULO 11. PATRONES DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICO- HISTOLÓGICO

A continuación se analizan los patrones de vigilancia endoscópico – histológico.

11.1 VIGILANCIA EN PACIENTES CON ATROFIA Y METAPLASIA INTESTINAL

Algunos estudios indican que en aquellos pacientes con atrofia / metaplasia intestinal leve a moderada (restringida al antro, o que afecte menos del 20%) no hay evidencia para recomendar vigilancia.³ Sin embargo está claro que en países de mayor incidencia de cáncer gástrico podría ser beneficioso controlar a estos pacientes por un mayor riesgo geográfico de progresión a cáncer, lo cuales objetivizado solo en algunos datos bibliográficos, pero al ser Costa Rica un país de alta incidencia de CG, se recomienda ajustar este período de vigilancia de tres a cinco años.⁸

Además, según la literatura en cuestión, se recomienda que los pacientes con MI gástrica extensa (definida como MI presente en al menos dos localizaciones gástricas o MI moderada o marcada en al menos dos muestras de biopsia) o MI gástrica incompleta / tipo II o III sean sometidas a esofagogastroduodenoscopia de vigilancia con mapeo al año.²¹

11.2 VIGILANCIA EN PACIENTES CON DISPLASIA DE BAJO Y ALTO GRADO

Los pacientes con displasia de bajo grado en ausencia de una lesión definida endoscópicamente deben recibir un seguimiento dentro de un año después del diagnóstico. En presencia de una lesión definida endoscópicamente, se debe considerar la resección endoscópica para obtener un diagnóstico histológico más preciso.⁶

En cuanto a displasia de alto grado, implica alto riesgo de CG sincrónico. Toda lesión focal debe researse. Cuando la displasia se detecta en biopsias sistemáticas, se recomienda mapeo histológico extenso o mucosectomía de la zona.⁸

Para pacientes con displasia de alto grado en ausencia de lesiones definidas endoscópicamente, se indica una reevaluación endoscópica inmediata con muestreo de biopsia extensivo y vigilancia a intervalos de seis meses a un año.⁶

CAPÍTULO 12. PEPSINÓGENO COMO MARCADOR DE LESIÓN PRECANCEROSA

Los niveles séricos de pepsinógeno pueden predecir una gastritis atrófica extensa. En pacientes con bajos niveles de prueba de pepsinógeno, la serología de *Helicobacter pylori* puede ser útil para la detección posterior de individuos de alto riesgo. Los pepsinógenos séricos (PG) están relacionados con cambios atróficos en la mucosa gástrica y consisten en dos tipos: PGI, que se secreta principalmente por la mucosa fúndica, y PGII secretada por las células principales, pero también por las glándulas pilóricas y la mucosa duodenal proximal.⁶

La inflamación de la mucosa gástrica conduce a un aumento en los niveles séricos tanto de PGI como de PGII, generalmente con un aumento más marcado de PGII y, por lo tanto, una disminución en la relación PGI / II. Con el desarrollo de la atrofia y la pérdida de células especializadas, tanto PGI como PGII pueden disminuir, pero PGI generalmente muestra una disminución más marcada que PGII, por lo que hay una disminución adicional en la relación PGI / II. Por lo tanto, un nivel bajo de PGI, una relación PGI / II baja, o ambos, son buenos indicadores de cambios atróficos en la mucosa gástrica.⁶

Una combinación de PGI <50 ng / ml y una proporción PGI / PGII de 3.0 proporcionó los mejores resultados con relación a la detección de gastritis atrófica.⁶

Para tal efecto, un screening como el test pepsinógeno para identificar sujetos con gastritis atrófica con o sin metaplasia podría potencializar el beneficio de campañas de prevención pero esto incrementaría costos de muestreo, procesamiento y análisis, por lo cual la relación costo / beneficio puede no ser la deseada, por lo que no se recomienda en nuestro medio.⁶

CAPÍTULO 13. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA IDENTIFICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

La infección por *Helicobacter pylori* puede diagnosticarse mediante técnicas invasivas que requieren endoscopia y biopsia (por ejemplo, examen histológico, cultivo y prueba rápida de ureasa) y mediante técnicas no invasivas, como serología, prueba de aliento con urea / sangre o detección del antígeno *Helicobacter pylori* en el espécimen de heces.^{46, 47}

Algunas pruebas no invasivas, como la prueba de aliento con urea y la prueba de antígeno en las heces, detectan la infección activa: estas se llaman "pruebas activas". Las pruebas no invasivas (por ejemplo, serología) son marcadores de exposición a *Helicobacter pylori* pero no indican si la infección activa está en curso; estas son pruebas pasivas.^{46, 47, 51}

Las estrategias no invasivas de prueba y tratamiento son ampliamente recomendadas en el entorno de atención primaria. La elección de la prueba adecuada depende de la probabilidad de infección previa a la prueba, las características de la prueba que se utiliza y su costo-efectividad.^{46, 47, 51}

A continuación se describen las pruebas empleadas en la actualidad.

13.1 PRUEBAS INVASIVAS PARA DETECCIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

La endoscopia es también un instrumento que se usa de forma rutinaria para obtener muestras, de mucosa gástrica a partir de biopsias, permitiendo realizar pruebas adicionales, incluida la prueba rápida de ureasa, la histología, el cultivo y los métodos moleculares. El antro es un sitio de biopsia preferencial para detectar la infección por *Helicobacter pylori* en la mayoría de los casos, pero se sugiere una biopsia de curvatura mayor para pacientes con atrofia antral o metaplasia intestinal, o que toman inhibidores de bomba de protones, para evitar resultados falsos negativos. La distribución desigual de *Helicobacter pylori* en el estómago en diferentes situaciones clínicas conduce inevitablemente a errores de muestreo en los exámenes basados en la biopsia.^{46, 47, 51}

La histología se considera generalmente que es el estándar de oro en la detección directa de infección por *Helicobacter pylori* como también el primer método utilizado para la detección de *Helicobacter pylori*. Sin embargo, varios factores influyen en la precisión diagnóstica de la histología, como el

sitio, el tamaño y la cantidad de biopsias, los métodos de tinción, el inhibidor de la bomba de protones (IBP), los antibióticos y la experiencia del patólogo examinador.⁴⁶

El uso de IBP puede conducir a resultados controvertidos del examen histológico y suspender el mismo dos semanas antes de realizar la prueba histológica es recomendado. Las biopsias de antro y cuerpo generalmente se recomiendan y la adquisición de al menos dos muestras de biopsia de antro y corpus es una estrategia muy sensata que garantiza el máximo rendimiento diagnóstico. La biopsia de cuerpo es importante para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en un fondo de gastritis atrófica.^{56,}

^{54, 50}

La tinción es la parte crítica del examen histológico y varias tinciones como la tinción rutinaria Hematoxilina y Eosina, Giemsa, Warthin-Starry, azul de toluidina, y tinción inmunohistoquímica se han usado para detectar *Helicobacter pylori*. Aunque la tinción inmunohistoquímica es la tinción más sensible y específica, la tinción Hematoxilina y Eosina suele ser suficiente para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica habitual.^{56, 54, 5}

Por lo general, se recomienda la tinción auxiliar para las muestras de biopsia que revelaron gastritis crónica moderada o grave, pero no se identificó *H. pylori* en la tinción Hematoxilina y Eosina. Además, la tinción inmunohistoquímica debería ser la primera opción si se decide utilizar tinción auxiliar para detectar *H. Pylori*. Si no se dispone de tinciones inmunohistoquímicas, la tinción de Giemsa es el método preferido en la práctica clínica porque es simple, altamente sensible y menos costoso.^{56, 54, 50}

La hibridación fluorescente in situ con ácido nucleico peptídico (PNA-FISH), que puede utilizarse en preparaciones histológicas, es una técnica altamente sensible (97% de sensibilidad) y específica (100% de especificidad) para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*. PNA-FISH puede identificar la forma cocoide de *Helicobacter pylori* que generalmente no es detectable mediante el examen histológico de rutina porque este método podría evitar la parcialidad individual de la identificación morfológica.^{46, 47, 50}

Además, PNA-FISH es un método rápido, preciso y rentable para la detección de la resistencia a la claritromicina por *Helicobacter pylori* en muestras de biopsia gástrica, las desventajas de PNA-FISH, como la preparación laboriosa, la necesidad de un microscopio fluorescente y la experiencia particular para leer las diapositivas, pueden limitar el uso general de este método.^{46, 47, 50}

Para la práctica clínica de rutina, la prueba de ureasa rápida (RUT) es la prueba invasiva más útil para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* porque es económica, rápida, fácil de realizar, altamente específica y ampliamente disponible. En base a la actividad de la enzima ureasa del *Helicobacter pylori*, la presencia de *Helicobacter pylori* en la muestra de biopsia convierte el reactivo de urea en amoníaco, lo que provoca un aumento en el pH y un cambio de color en el monitor de pH.^{55, 49, 48}

La densidad de las bacterias presentes en la muestra de la biopsia afecta el tiempo de reacción y la precisión diagnóstica de RUT, mientras que generalmente se requiere un mínimo de 10000 organismos para un resultado RUT positivo. Otros factores que influyen en la precisión diagnóstica de las pruebas de ureasa incluyen el uso de antagonistas de los receptores H2, IBP, compuestos de bismuto, antibióticos, aclorhidria y presencia de sangre, todo lo cual aumenta la posibilidad de resultados falsos negativos.^{56, 55}

En general, las pruebas comerciales rápidas de ureasa tienen una especificidad superior al 95% -100% y una sensibilidad superior al 85% -95%. Aumentar el número de biopsias antrales gástricas podría aumentar la sensibilidad de las RUT y se prefieren las biopsias duales de cuerpo gástrico y antro que las muestras de biopsia de antro, ya que la biopsia adicional aumenta la precisión diagnóstica y evita el sesgo de muestreo debido a la distribución desigual de *Helicobacter pylori* en estómago.^{55, 49, 48}

El cultivo de *Helicobacter pylori* a partir de una muestra de biopsia gástrica es un método altamente específico pero menos sensible. En general, el cultivo tiene casi el 100% de especificidad, pero la sensibilidad del cultivo muestra una variación significativa, entre 85% - 95%. El diagnóstico de *Helicobacter pylori* del medio de cultivo se basa en las características morfológicas y en las reacciones positivas de ureasa, catalasa y oxidasa, lo que significa que los laboratorios microbiológicos deben estar equipados y entrenados para aislar esta bacteria.^{55, 49, 48}

Las condiciones tales como la mala calidad de las muestras, el transporte retrasado, la exposición al entorno aeróbico o al microbiólogo inexperto influyen negativamente en el rendimiento del cultivo y reducen la precisión diagnóstica.^{55, 49, 48}

Factores de riesgo como la alta actividad de la gastritis, baja carga bacteriana, hemorragia, consumo de alcohol y uso de receptores H2 antagonistas, IBP, antibióticos tienen efecto adverso sobre la tasa

de cultivo positivo. Estos medicamentos, a excepción de los antibióticos que se deben evitar al menos cuatro semanas, también se sugirieron evitar dos semanas antes del cultivo. Para evitar el sesgo de muestreo de la distribución desigual de *Helicobacter pylori* en el estómago, también se recomendaron al menos dos muestras de biopsia del antro y dos muestras de biopsia del cuerpo.^{54, 55, 49, 48}

Según recomienda el informe de consenso de Maastricht IV, se debe realizar un cultivo de *Helicobacter pylori* y pruebas de sensibilidad a antibióticos si la resistencia primaria a la claritromicina es superior al 20% en un área geográfica determinada o después del fracaso del tratamiento de segunda línea. Con la prevalencia creciente de la resistencia a los antibióticos, el cultivo sigue siendo un método confiable para controlar el fracaso del tratamiento de *Helicobacter pylori*, así como para estudiar la resistencia a los antibióticos en estudios poblacionales antes de que otras pruebas moleculares estén más ampliamente disponibles.^{55, 49, 48}

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se ha utilizado ampliamente para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* a partir de muestras de biopsia gástrica, saliva, heces, jugo gástrico y muestras variables. La PCR proporciona una sensibilidad y especificidad excelentes, superiores al 95%, en comparación con otras pruebas convencionales y tiene resultados más precisos para detectar *Helicobacter pylori* en pacientes con hemorragia. Las otras ventajas de la PCR, que incluyen menos bacterias necesarias en la muestra, resultados más rápidos y sin necesidad de suministros especiales de procesamiento o transporte, permiten a los médicos tomar decisiones más rápidas y precisas sobre el tratamiento del paciente. Además, la PCR también permite la detección simultánea de mutaciones específicas que conducen a la resistencia a los antibióticos, como la resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas, y factores de virulencia, como *cagA* y *vacA*.^{55, 49, 48, 46}

13.2 PRUEBAS NO INVASIVAS PARA DETECCIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

Se han realizado varios intentos para evitar los métodos de diagnóstico endoscópico por varias razones. En primer lugar, la endoscopia es un procedimiento invasivo que es incómodo y no adecuado como método de elección en pacientes con contraindicaciones graves. Además, el costo de la endoscopia y biopsias pueden ser altos y, el sesgo de muestreo casi inevitablemente se encuentra en los métodos basados en la biopsia debido a la distribución desigual de *Helicobacter pylori* en el estómago.^{55, 49, 48, 46}

La prueba de urea en el aliento (UBT): mediante la actividad ureasa de *Helicobacter pylori*, la urea marcada con ¹³C o ¹⁴C ingerida por el paciente se hidroliza a CO₂ marcado en el estómago, luego el CO₂ marcado se absorbe en la sangre y se exhala mediante la respiración, en la que se puede medir el CO₂ marcado.^{53, 46}

Aunque varios factores, incluidos el paciente, las bacterias y la prueba en sí misma influyen en los resultados de la UBT, la UBT es una prueba altamente precisa y reproducible con una sensibilidad y especificidad de cerca del 95%.^{53, 46}

La prueba de urea en el aliento (UBT) también es útil para estudios epidemiológicos y para evaluar la eficacia de la terapia de erradicación. El paciente debe dejar de tomar PPI dos semanas y antibiótico cuatro semanas antes del examen para evitar resultados negativos falsos. El sangrado también influye en la precisión diagnóstica, además a veces, aunque es raro, la presencia de otros agentes patógenos productores de ureasa en el estómago también causa los resultados falsos positivos.^{53, 46}

¹³C-UBT es preferible al ¹⁴C-UBT para evitar la exposición a la radiación, aunque el ¹⁴C-UBT es seguro para niños y mujeres embarazadas porque la radiación del ¹⁴C-UBT es más baja que la radiación adquirida del entorno natural. La precisión diagnóstica entre ¹³C-UBT y ¹⁴C-UBT no es diferente y ambas pruebas pueden considerarse el estándar de oro entre las diversas pruebas no invasivas para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*.^{53, 46}

La prueba de antígeno fecal (SAT) es el otro método no invasivo con buena sensibilidad y especificidad, 94% y 97% respectivamente en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. Este método detecta la presencia de antígeno de *Helicobacter pylori* en muestras de heces. Hay dos tipos de SAT utilizados para la detección de *Helicobacter pylori*, inmunoensayo enzimático (EIA) y métodos basados en el ensayo de inmunocromatografía (ICA), que utilizan anticuerpos policlonales o anticuerpos monoclonales. En general, las pruebas basadas en anticuerpos monoclonales son más precisas que las pruebas basadas en anticuerpos policlonales y pruebas basadas en EIA proporcionan resultados más confiables que las pruebas basadas en ICA.^{52, 46}

Además de UBT, el SAT monoclonal basado en EIA también es una prueba confiable recomendada para evaluar la eficacia de la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* y el tiempo para la prueba después del final del tratamiento debe ser de al menos cuatro semanas.^{53, 52, 46}

La precisión del SAT está influenciada por varios factores, como antibióticos, IBP, N-acetilcisteína, movimientos intestinales y hemorragia gastrointestinal alta. La preservación de la muestra, como la temperatura y el tiempo de transporte antes de la prueba, y el punto de corte de cada laboratorio también tienen un impacto en la precisión diagnóstica de SAT.^{46, 52}

También se pueden utilizar como métodos no invasivos, las pruebas basadas en anticuerpos. Los anticuerpos IgG pylori están ampliamente disponibles para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* y la prueba EIA es la técnica más común y precisa entre ellos. Las pruebas serológicas también se han utilizado con frecuencia en la detección de estudios epidemiológicos debido a su bajo costo, rapidez y aceptabilidad para los pacientes.^{55, 49, 48, 46}

Varias proteínas inmunogénicas, como cagA, vacA, UreA, Omp y GroEL, se han utilizado como candidatos para detectar infecciones. La proteína *Helicobacter pylori* FliD, un elemento esencial en el ensamblaje de los flagelos funcionales, también se reconoce como un marcador novedoso para el diagnóstico serológico de la infección por *Helicobacter pylori*.^{55, 49, 48, 46}

La otra ventaja de la prueba serológica es que la precisión de las pruebas serológicas no se ve afectada por la hemorragia por úlcera, la atrofia gástrica y el uso de IBP o antibióticos, que causan resultados falsos negativos en otras pruebas invasivas o no invasivas. Sin embargo, la prueba serológica no es una prueba confiable para evaluar la terapia de erradicación porque los niveles de anticuerpos pueden persistir en la sangre por largos períodos de tiempo incluso después de una erradicación exitosa. Debido a que las pruebas serológicas no distinguen entre la infección activa y la exposición pasada a *Helicobacter pylori*, se requiere una confirmación adicional de otras pruebas antes de la terapia de erradicación.^{55, 49, 48, 46}

Al igual que SAT, las pruebas serológicas basadas en EIA tienen mejor precisión que las pruebas basadas en ICA.^{55, 49, 48, 46}

CAPÍTULO 14. TERAPIAS-ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

La erradicación de *Helicobacter pylori* cura la gastritis crónica no atrófica y puede conducir a una regresión parcial de la gastritis atrófica. En pacientes con metaplasia intestinal, la erradicación de *Helicobacter pylori* no parece revertir la metaplasia intestinal, pero disminuye la progresión a neoplasia y a asociar lesiones metacrónicas y sincrónicas, por lo tanto, se recomienda. La erradicación de *Helicobacter pylori* se recomienda también para pacientes con neoplasias previas después de un tratamiento endoscópico o quirúrgico.⁶

No hay duda de que la erradicación de *Helicobacter pylori* conduce a la curación de la gastritis no atrófica, pero la evidencia no es tan clara para la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal. Se ha identificado que en etapas tempranas de la enfermedad como la gastritis crónica y la atrofia gástrica sin metaplasia, la erradicación de *Helicobacter pylori* mejora marcadamente la histología gástrica hacia la normalidad, también se ha evidenciado que la gastritis atrófica puede retroceder dentro de uno a dos años después de la erradicación de *Helicobacter pylori*.⁶

Se sugiere que la atrofia gástrica, sin embargo, puede ser reversible solo en el cuerpo y no en el antro. La probabilidad de reversión de la atrofia gástrica parece depender de la extensión y ubicación topográfica de la atrofia; sin embargo, no está claro si los efectos de la erradicación de *Helicobacter pylori* varían con la ubicación y el grado de atrofia. A diferencia de la gastritis y la atrofia, el efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre la metaplasia intestinal gástrica es controvertido.³ Algunos autores refutan por completo la idea de la reversibilidad de la metaplasia intestinal después de la erradicación de *Helicobacter pylori*. Una menor colonización por *Helicobacter pylori* de áreas metaplásicas puede indicar un beneficio limitado para la erradicación.⁶

Se logra concluir que existe suficiente evidencia clínica de que la erradicación de *Helicobacter pylori* tiene un papel en la prevención hacia la progresión a cáncer gástrico, con el abordaje temprano de lesiones premalignas gástricas. Y en pacientes que ya se ha desarrollado la MI, o progresado a displasia se puede recomendar en zonas de alta incidencia, donde se manifiesta el beneficio de disminuir las lesiones metacrónicas y sincrónicas.⁶

En cuanto al efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre la progresión de la displasia gástrica, los datos son escasos y contradictorios. Hasta ahora, la mayoría de la evidencia sugiere que las lesiones displásicas no se ven afectadas por la erradicación. Sin embargo, los pacientes con displasia pueden beneficiarse de la erradicación debido a una menor incidencia de lesiones

metacrónicas. Teniendo en cuenta estas consideraciones, en pacientes con antecedentes de cáncer gástrico, incluida displasia, se recomienda encarecidamente la erradicación de *Helicobacter pylori*.⁶

Actualmente, el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) no puede respaldarse como un enfoque para disminuir el riesgo de progresión de las lesiones precancerosas gástricas. El uso de suplementos dietéticos con antioxidantes (ácido ascórbico y betacaroteno) no puede respaldarse como una terapia para reducir la prevalencia de atrofia o metaplasia intestinal. Sin embargo metanálisis de estudios observacionales demostraron que la inhibición no selectiva a largo plazo de la ciclooxigenasa (COX 2), al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es una estrategia quimiopreventiva eficaz para el desarrollo del cáncer gástrico, pero faltan estudios.⁶

Después de la resección endoscópica del cáncer gástrico precoz, la erradicación de *Helicobacter pylori* es costo-efectiva. Se recomienda la erradicación del *Helicobacter pylori* después resección endoscópica de la mucosa (REM) de una lesión precancerosa gástrica. La resección endoscópica previa de los tumores disminuye la tasa de aparición de nuevos tumores y la gravedad de la metaplasia intestinal.⁶

Se ha observado que la erradicación de *Helicobacter pylori* puede ser útil para la prevención de lesiones metacrónicas después de la resección endoscópica en pacientes con displasia gástrica.¹⁸ Actualmente, las directrices europeas recomiendan la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con displasia previa después de un tratamiento endoscópico o quirúrgico ⁴⁵. Las pautas de ASGE también recomiendan la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con displasia. Además, recomiendan el muestreo sistémico de la mucosa gástrica no polipoidea circundante para evaluar *Helicobacter pylori* y gastritis atrópica metaplásica en presencia de displasias múltiples.¹³

La DAG implica alto riesgo de CG sincrónico. Toda lesión focal debe researse. Cuando la displasia se detecta en biopsias sistemáticas, se recomienda mapeo histológico extenso o mucosectomía de la zona y requieren un seguimiento muy cercano.⁸

CAPÍTULO 15. MANEJO DE LESIONES PREMALIGNAS

En cuanto a manejo de lesiones premalignas iniciales, llámese gastritis atrófica y metaplasia intestinal a las que no asocian lesiones focales; el manejo se basa únicamente en establecer los patrones de vigilancia adecuados y erradicar el *Helicobacter pylori* de estar presente.¹³

En cuanto a manejo de lesiones con DAG, requieren resección endoscópica más erradicación de Hp, debido a la posibilidad de progresión a carcinoma y la coexistencia de carcinoma.¹³

Por el contrario, existen pocas pautas sobre el manejo de la DBG. Dado el menor riesgo de transformación maligna, algunos investigadores recomiendan la vigilancia endoscópica anual y tomas de nuevas biopsias, mientras que otros sugieren que la resección activa es necesaria porque el diagnóstico histológico basado en la biopsia con fórceps puede ser inexacto debido a un error de muestreo, y el diagnóstico puede ser reevaluado posteriormente como DAG o incluso carcinoma invasivo después de la resección endoscópica, por variabilidad causada por patólogos. El examen endoscópico repetido con biopsias puede imponer una carga física, psicológica y financiera al paciente, y la resección endoscópica es menos invasiva que la resección quirúrgica, pero también tiene un riesgo de complicaciones.¹³

Los procedimientos endoscópicos EMR / ESD ha permitido la resección en bloque de toda la lesión de la mucosa, independientemente de su tamaño y ubicación en el estómago. Y han dado buenos resultados, evitando someter al paciente a un riesgo quirúrgico y sus posibles complicaciones.²²

La elección del tratamiento depende del tamaño de la lesión; profundidad de la invasión evaluada endoscópica, radiológica o ecográficamente; y otros factores generales (edad del paciente y comorbilidades). Varias guías recomiendan la resección endoscópica para la displasia gástrica.¹³

Las directrices europeas recomiendan que si la DBG se diagnostica endoscópicamente, se debe considerar la resección endoscópica para obtener un diagnóstico histológico más preciso. De lo contrario, las lesiones endoscópicamente indefinidas deben someterse a seguimiento dentro de un año después del diagnóstico. Además, recomiendan que se considere la resección endoscópica en pacientes con DAG. Si la lesión es endoscópicamente indistinta, las pautas recomiendan una reevaluación endoscópica inmediata con muestreo de biopsia y vigilancia extensas a intervalos de seis a doce meses. Además, destacaron que la desaparición de la displasia o su supuesta desaparición evaluada mediante biopsias endoscópicas de seguimiento no descartan la posible progresión al cáncer

invasivo.¹³

Además el hecho de que exista un riesgo de carcinoma sincrónico en pacientes con displasia gástrica, debe permitir realizar una evaluación completa de todo el estómago y biopsiar cualquier anormalidad. La vigilancia endoscópica también es obligatoria después de la resección para detectar lesiones metacrónicas. Con respecto al cronograma de vigilancia, las pautas sugieren una endoscopia de control entre seis meses a un año después de la resección de la displasia gástrica de bajo grado, y seguimiento endoscópico de seis meses después de la resección en pacientes con lesiones reseçadas con DAG.¹³

Del mismo modo, el diagnóstico patológico del DAG gástrico mediante una biopsia por fórceps probablemente signifique carcinoma invasivo después de EMR / ESD, que confirma la discrepancia entre la biopsia inicial y el diagnóstico patológico final, y logra concluir que la DAG gástrica debe reseçarse por posible malignidad.²²

Se debe realizar un muestreo sistémico de la mucosa gástrica no polipoidea circundante para evaluar *Helicobacter pylori*. Los estudios han demostrado que la erradicación de *Helicobacter pylori* puede reducir el desarrollo de cáncer gástrico metacrónico después de la resección endoscópica de una lesión cancerosa, por lo que recomiendan la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con cáncer o displasia previa, después de la resección endoscópica.¹³

CAPÍTULO 16. MÉTODOS DE ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Se debe evaluar la presencia de *Helicobacter pylori* en aquellas situaciones en las que un resultado positivo indica instaurar tratamiento de erradicación. Habitualmente se recomienda determinar la presencia de infección por *Helicobacter pylori* antes de realizar tratamiento de erradicación.²⁶

Se debe plantear el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* no sólo en función de la eficacia del tratamiento inicial, sino como una estrategia terapéutica. El concepto de estrategia implica asumir que, cualquiera que sea la pauta inicial, presentará entre un 10% y un 25% de fracasos. De este modo, se recomienda plantear el tratamiento como la asociación de dos pautas consecutivas: un tratamiento inicial y un tratamiento de rescate. Esto obliga a seleccionar la pauta inicial no sólo en función de su eficacia, sino también teniendo en cuenta que no comprometa la eficacia de la segunda pauta (tratamiento de los fracasos), y a diseñar la pauta de rescate en función del tratamiento inicial.²⁷

Se han propuesto varios regímenes para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. La mayoría se eligen generalmente empíricamente, sobre la base de los patrones regionales de resistencia bacteriana, las recomendaciones locales y la disponibilidad del fármaco.²⁷

Entre las terapias utilizadas a lo largo de los años se tienen: triple terapia, terapia cuádruple sin bismuto, terapia basada en bismuto, terapia que contiene levofloxacina. Cuando las terapias iniciales no ofrecen las respuestas esperadas (erradicación), se puede iniciar lo que se ha llamado terapia de segunda línea y si con esta la erradicación no se obtiene, se cuenta con lo que son las terapias de rescate o de tercera línea.

16.1 DESCRIPCIÓN DE LAS TERAPIAS

A continuación se describen dichas terapias.

16.1.1 TRIPLE TERAPIA DE ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Es opción utilizada en áreas de baja resistencia a la claritromicina (<15%), los medicamentos usados son:

- Inhibidor de la bomba de protones (PPI) (p. Ej., Omeprazol 20 mg BID, lansoprazol 30 mg

BID, esomeprazol 40 mg QD, pantoprazol 40 mg QD, rabeprazol 20 mg BID) +

- Claritromicina 500 mg dos veces al día (primera línea) o metronidazol 500 mg dos veces al día (cuando hay aumentada resistencia a la claritromicina) +
- Amoxicilina 1000 mg BID o metronidazol (si no está ya seleccionado)

La duración óptima de este régimen es de catorce días logrando una tasa de erradicación de *Helicobacter pylori* de 81.9%, mientras que siete días alcanza una tasa de erradicación de solo 72.9%.^{37,38}

En estudios recientes, sin embargo, la tasa de erradicación con la terapia triple de catorce días no es significativamente diferente de la terapia secuencial de 10 días (amoxicilina y un IBP durante 5 días, seguido de un IBP, claritromicina y metronidazol durante 5 días) o terapia cuádruple concomitante sin bismuto durante 10 días.^{37, 38}

16.1.2 TERAPIA CUÁDRUPLE SIN BISMUTO

Esta puede administrar secuencialmente o de forma concomitante.

❖ Terapia secuencial

Es un régimen alternativo de primera línea. La terapia secuencial es superior a la terapia triple estándar y consta de lo siguiente: PPI más amoxicilina durante 5-7 días (p. Ej., pantoprazol 40 mg BID y amoxicilina 1 g BID durante 7 días), luego PPI más otros dos antibióticos durante los próximos 5-7 días; claritromicina y metronidazol son los antibióticos generalmente elegidos (pero los regímenes basados en levofloxacina o tetraciclina pueden ser usados).^{39, 40, 42,43}

Las tasas de erradicación varían según diferentes duraciones de la terapia secuencial, va desde 87% con duración de 10 días hasta 90.7-92.5% tasas de erradicación con terapias de 14 días.^{39, 40, 42,43}

❖ Terapia concomitante

La terapia concomitante consiste en lo siguiente: PPI + amoxicilina + claritromicina+ metronidazol, usando dosis similares a las de la terapia triple o todas las drogas BID. La duración de la terapia concomitante es de 10-14 días.^{39, 40}

La terapia concomitante es mejor para las cepas resistentes a la claritromicina, y 14 días de terapia

concomitante es superior a la terapia triple de 14 días, con tasas de curación de $\geq 90\%$.^{39, 40}

16.1.3 TERAPIA HÍBRIDA

La terapia híbrida es una combinación de terapia secuencial y concomitante, de la siguiente manera:

PPI más amoxicilina por 3 a 7 días, luego PPI más amoxicilina más otros dos antibióticos (generalmente, claritromicina y metronidazol) durante 7 días.⁴¹

Existe evidencia de que las tasas de erradicación con regímenes de 10 días, 12 días y 14 días son comparables con tasas de erradicación de 95%. La duración óptima de la terapia híbrida es de 12 días, ya que todavía se logran altas tasas de erradicación.⁴¹

16.1.4 NUEVA TERAPIA CONCOMITANTE

La nueva terapia concomitante consiste en lo siguiente: PPI (p. Ej., rabeprazol 20 mg TID) durante 10 días más amoxicilina 1 g TID durante 10 días (o, si es alérgico a la penicilina, subcitrate de bismuto 240 mg QID durante 10 días) más rifabutín 150 mg BID por 10 días más ciprofloxacina 500 mg dos veces al día durante 10 días.^{42, 43}

El régimen con amoxicilina erradicó *Helicobacter pylori* en 95.2% de los casos, mientras que el que tenía subcitrate de bismuto alcanzó una tasa de erradicación de 94.2%.^{42, 43}

16.1.5 TERAPIA BASADA EN BISMUTO

La terapia basada en bismuto es una terapia alternativa de primera línea (en áreas con alta resistencia a la claritromicina y metronidazol) aunque también puede utilizarse como terapia de segunda línea. Consiste en lo siguiente:

Antagonista del receptor PPI o H2 (p. Ej., lansoprazol 30 mg dos veces al día o ranitidina 150 mg dos veces al día + subsalicilato de bismuto 525 mg QID (o dicitrate de bismuto tripotásico 300 mg QID + metronidazol 250 mg QID o 500 mg TID (o levofloxacina) más tetraciclina 500 mg QID.^{44, 45}

La duración es de entre diez a catorce días. La tasa de erradicación fue 90.4% durante diez días de terapia, y con catorce días alcanzó una tasa de erradicación del 97,1%.^{44, 45}

16.1.6 TERAPIA QUE CONTIENE LEVOFLOXACINA

Este es un régimen alternativo de primera línea y consiste en un IBP más amoxicilina 1 g BID más levofloxacin 500 mg QD.^{44, 45}

Las tasas de erradicación dependen de la duración de la terapia: 7 días tasas de erradicación de hasta 80.9%, con 10 días, tasas de erradicación de hasta el 83.1%.^{44, 45}

16.2 TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

La terapia de segunda línea debe evitar repetir los regímenes de primera línea que ya se utilizaron, y debe incorporar al menos un antibiótico diferente. Se puede utilizar la terapia basada en bismuto o la triple terapia con levofloxacin.^{44, 45}

16.3 TERAPIA DE RESCATE O DE TERCERA LÍNEA

En estos pacientes, donde no se ha obtenido respuesta con terapias previas de erradicación, se debe enviar una muestra de biopsia para cultivo antimicrobiano y susceptibilidad antes del tratamiento.^{37,38}

La terapia cuádruple basada en el bismuto (con amoxicilina, tetraciclina, furazolidona o metronidazol) se usa por catorce días, con tasas de erradicación superiores al 90%.^{37, 38}

La terapia secuencial basada en levofloxacin es superior a las terapias basadas en claritromicina y tetraciclina y consiste en lo siguiente: PPI (esomeprazol 40 mg BID) + amoxicilina (1 g BID) durante 7 días, luego PPI (esomeprazol 40 mg dos veces al día) + metronidazol (500 mg dos veces al día) + levofloxacin (250 mg o 500 mg dos veces al día, con lo anterior alcanzando tasas de curación más altas sorprendentemente por otros 7 días).^{37, 38}

Este régimen logra tasas de erradicación de hasta 92.2%, siempre que el *Helicobacter pylori* sea susceptible a la levofloxacin.^{37, 38}

CAPÍTULO 17. MANEJO DE DISPLASIA CON EMR O ESD

Antes de realizar cualquier procedimiento de resección endoscópica es importante clasificar la lesión adecuadamente, las imágenes endoscópicas con magnificación y la tinción vital permiten predecir de forma cercana el tipo de lesión que se identificará posteriormente en el estudio histológico. La clasificación de París de las neoplasias superficiales del tracto gastrointestinal permite la estandarización de la apariencia endoscópica, que luego es útil para estimar la profundidad del tumor y la probabilidad del riesgo de metástasis ganglionares. La muestra resecada en bloque proporciona más información sobre el tamaño, la profundidad y la diferenciación del cáncer, así como afectación linfática y vascular. Por lo tanto, el tumor puede estadificarse con precisión, estimarse el pronóstico del paciente y evaluarse la necesidad de terapia adicional.²³

La principal ventaja de la resección endoscópica es la capacidad de proporcionar estadificación patológica precisa sin excluir el tratamiento quirúrgico futuro. Después de la resección endoscópica, la evaluación patológica de la profundidad de la invasión del cáncer, el grado de diferenciación del cáncer y la participación de linfáticos o vasos permite predecir el riesgo de metástasis ganglionares.²⁴

EMR permite realizar un tratamiento menos invasivo sin sacrificar la posibilidad de curación. La técnica EMR se ha desarrollado principalmente en Japón, donde existe una alta incidencia de Cáncer gástrico temprano. EMR es un procedimiento mínimamente invasivo (un paciente sometido a resección quirúrgica tiene estancias más prolongadas), con tasas de supervivencia a largo plazo comparables a la terapia tradicional, siempre que se adhiera a la inclusión estricta. Se utiliza en pacientes con displasia o cánceres tempranos de hasta 30 mm de diámetro con un tipo histológico de bien a moderadamente diferenciado, y superficialmente elevados y / o deprimidos (tipos I, IIa y IIc) pero sin ulceración o signos definidos de invasión submucosa.²⁴

La técnica de disección submucosa endoscópica (ESD) se desarrolló para ampliar la capacidad de la resección endoscópica de la mucosa (REM) para eliminar lesiones en bloque de más de 2 cm, que no eran posibles de resecar con EMR. También se sabe que las resecciones fragmentadas de lesiones de más de 2 cm por EMR conducen a un alto riesgo de recurrencia de cáncer local y estadificación patológica inadecuada. La ESD permite la resección en bloque de lesiones más grandes independientemente del tamaño del tumor, la ubicación y / o fibrosis de la submucosa, lo que permite una estadificación patológica precisa. Además se ha logrado evidenciar que los resultados esperados son similares en ESD comparado con cirugía, con mucho menos complicaciones que la cirugía.²³

Se establece como indicaciones para resear lesiones focales con displasia de alto grado las siguientes: ^(57,58,59)

Se puede realizar EMR siempre que la lesión sea menor de 2cm , bien diferenciada ,sin ulceración y ausencia de invasión linfovascular. ^(57,58,59)

Si la lesión focal es mayor de 2cm se recomienda ESD si es elevada, si la lesión es ulcerada es posible realizar ESD si la lesión es menor de 3cm, y se puede valorar resear una lesión indiferenciada con ESD si esta es menor de 2cm y la misma no está ulcerada. ^(57,58,59)

Se debe considerar cirugía si la la lesión focal no cumple los criterios mencionados previamente para manejo endoscópico , o ésta invade la Submucosa profunda , ya que aumenta de forma importante el riesgo de metástasis linfática. ^(57,58,59)

Se recomienda que una vez que el paciente con displasia o cáncer gástrico temprano sea manejado endoscópicamente, debe realizarse un mapeo cada tres a seis meses por uno a dos años, luego cada seis a doce meses por tres a cinco años, y luego anualmente. ²⁵

CAPÍTULO 18. ALGORITMO DE VIGILANCIA Y ERRADICACIÓN PARA LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS

Con base en la investigación realizada se establece un protocolo sistemático de vigilancia de lesiones premalignas gástricas y erradicación de *Helicobacter pylori*, que puede ser utilizado en las consultas externas de cada hospital de forma estandarizada para el manejo de cada paciente, y de esta manera guiar a médicos de Áreas de Salud periféricas, para que conozcan el momento donde deben enviar el paciente a un Área de Salud central, evitando sobresaturar servicios de especialidad.

En este algoritmo se establece que como indicaciones para realizar la endoscopía alta se debe tener en cuenta: si es un paciente que cumple alguna de las siguientes condiciones: mayor de 40 años, antecedente heredo familiar de cáncer gástrico en familiar de primer grado, signos de alarma: dentro de los cuales puede presentar pérdida de peso de causa no clara, vómitos, sangrado digestivo, masa abdominal, o si el paciente tiene antecedente de lesión premaligna gástrica como alguna de las siguientes condiciones gastritis atrófica, metaplasia intestinal o displasia gástrica.

Además se debe realizar uno de los siguientes estudios para detección de *Helicobacter pylori*: biopsia endoscópica, Ag fecal por *Helicobacter pylori*, úrea en aliento, y de esta forma definir a cuáles pacientes se debe erradicar la bacteria.

También se formula una guía para protocolizar los intervalos de vigilancia adecuados según la lesión premaligna y factores de riesgo asociados a esta. Todo esto en procura de buscar la regresión de la lesión en casos que sea posible y evitar la evolución de lesiones premalignas en condiciones donde está establecida la lesión, evitando además el desarrollo de lesiones sincrónicas o metacrónicas y su evolución a cáncer gástrico.

FLUJOGRAMA PARA ERRADICACION DE HP Y VIGILANCIA DE LESIONES PREMALIGNAS GASTRICAS

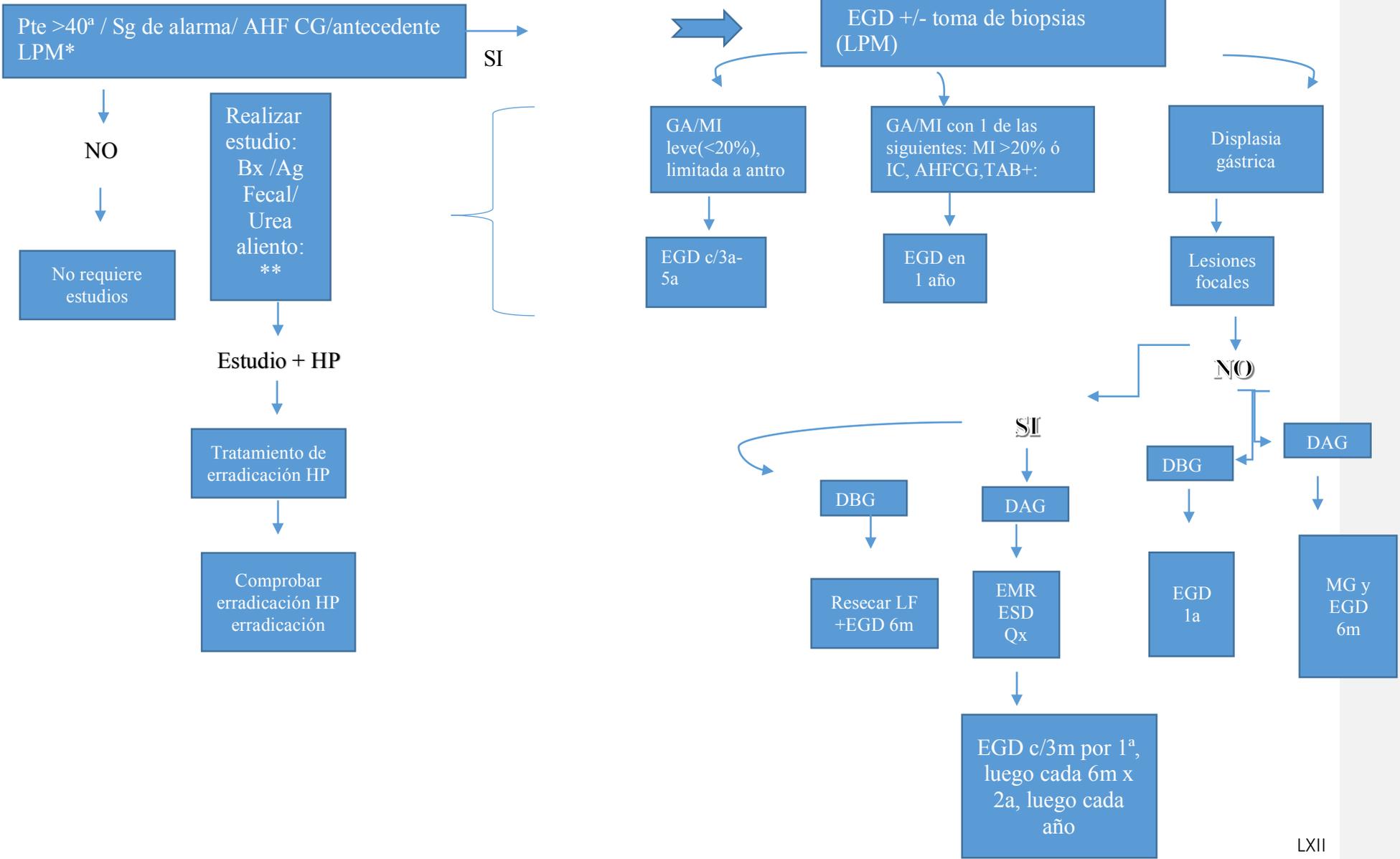


Figura No 4: Flujograma

<p>*Si el paciente cumple alguna de las siguientes condiciones: mayor de 40 años, antecedente heredo familiar de cáncer gástrico en familiar de primer grado, signos de alarma: pérdida de peso de causa no clara, vómitos, sangrado digestivo, masa abdominal, o si el paciente tiene antecedente de lesión premaligna gástrica: gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia gástrica: en este caso debe realizarse una endoscopia digestiva alta y valorar de ser necesario la toma de biopsias.</p> <p>**Realizar uno de los siguientes estudios para detección de <i>Helicobacter pylori</i>: biopsia endoscópica, Ag fecal: antígeno fecal, urea en aliento.</p> <p>-Abreviaturas:LPM:lesión premaligna, GA: gastritis atrófica, MI: metaplasia intestinal, EGD: esofagoastroduodenoscopia, Bx: biopsia, Ag: Antígeno, HP: helicobacter Pylori, IC: incompleta AHFCG: antedecedenetes heredofamiliares de cáncer gástrico, TAB: tabaco,DBG: displasia bajo grado, DAG: displasia alto grado , LF: lesión focal, Qx: cirugía, EMR:resección endoscópica de la mucosa , ESD: disección submucosa , MG: mapeo global.</p> <p>-Gastritis atrófica/MI leve-moderada : afección de muestra de biopsia menor de 20% o que afecte unicamente antro. -Gastritis atrófica/MI severa: afección de muestra de biopsia >20% o que se extienda en antro y cuerpo.</p> <p>INDICACIONES SEGÚN LA LESION FOCAL:</p> <p>-EMR:lesiones focales menores de 2 cm bien diferenciados, no ulceradas, sin invasión vascular ni linfática . -ESD: lesiones focales mayores de 2cm elevadas, (si existe ulceración deben ser menores de 3cm, y <1cm si la lesión es pobremente diferenciada, siempre que no tenga ulceración) -QX: lesiones con invasión Submucosa profunda que tienen alto riesgo de metástasis a ganglios linfáticos, o que no son posibles reseca por EMR .ESD.</p>
<p>DEFINICIONES DE LESIONES PREMALIGNAS GASTRICAS :</p> <p>-Gastritis Crónica Atrófica: Pérdida de células especializadas que lleva a una reducción de las funciones secretorias gástricas, causando hipoclorhidria. -Metaplasia intestinal Gástricas:Reemplazo de epitelio glandular gástrico por epitelio de tipo intestinal, ya sea semejante a intestino delgado (MI tipo I), Intestino grueso(MI tipo II), mixto (MI tipo III). Donde el riesgo mayor de progresión a cáncer gástrico se ha establecido sobretodo para la MI tipo II y III. Displasia Gástrica: Atipia celular por diferenciación celular anormal , arquitectura glandular desorganizada.</p>

Elaboración propia

CONCLUSIONES

Como parte de los hallazgos evidenciados en esta revisión se establece que las condiciones premalignas gástricas incluyen la infección por *Helicobacter pylori*, la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia. El rol etiológico de *Helicobacter pylori* es indiscutible y su erradicación disminuye la incidencia de CG (prevención primaria y la de lesiones metacrónicas en pacientes tratados por Cáncer Gástrico (prevención secundaria).

Por lo tanto se justifica la detección del *Helicobacter pylori*, y con mayor razón la identificación de gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia; todas asociadas de forma evolutiva a un mayor riesgo de cáncer gástrico.

Se concluye que el diagnóstico de gastritis atrófica y metaplasia intestinal requiere biopsias sistemáticas del cuerpo y antro, cisura, por lo tanto se justifica utilizar el Protocolo de Sydney modificado que incluye cinco biopsias (dos en antro y cuerpo y una en la cisura angular), el cual hasta el momento es el más aceptado, sin perder de vista que a mayor número de biopsias tomadas mayor sensibilidad diagnóstica, y que es de suma importancia a la vez tomar biopsia de lesiones focales o específicas.

Se debe recalcar que aunque las formas planas o deprimidas de las lesiones son difíciles de reconocer, un endoscopista motivado y entrenado, con un equipo de alta resolución, con luz blanca, es suficiente para detectar lesiones, aunque la cromoendoscopia, con tinciones vitales o digitales, puede mejorar su caracterización, dirigir las biopsias y precisar los límites de una eventual resección.

Se demuestra que el cáncer gástrico puede aparecer cuando ya ha desaparecido la infección por *Helicobacter pylori*. La gastritis crónica atrófica de predominio corporal aumenta el riesgo y es más frecuente en poblaciones con alta frecuencia de cáncer gástrico, al igual que la presencia de metaplasia intestinal y displasia.

Se determina que con la erradicación del *Helicobacter pylori* existe una lenta regresión de la gastritis atrófica, que requiere hasta seis años, mientras que la regresión de la metaplasia intestinal parece menos probable, por asociarse a un “punto de no retorno”, de modo que, aún después de una erradicación exitosa, el seguimiento endoscópico sigue siendo necesario.

Además se ha definido con esta revisión que pese que a partir de MI existe un punto de no retorno, siempre hay beneficio de aplicar la erradicación de *Helicobacter pylori*, sobre todo a poblaciones con alta incidencia tanto de la bacteria como de desarrollo de cáncer gástrico. Esto se explica por la ganancia de la erradicación a la hora de enlentecer la progresión en pacientes con MI, y disminuir lesiones metacrónicas en pacientes con displasia, pese a que estas lesiones no vayan a resolver con la terapia de erradicación. Por lo tanto el efecto real de la erradicación de la bacteria para lograr reversión de la lesión es en etapas iniciales del desarrollo de lesiones premalignas gástricas (gastritis crónica multifocal y gastritis crónica atrófica)

Además se demuestra que poblaciones con alta prevalencia de presentar lesiones premalignas tienen un riesgo mayor de desarrollar adenocarcinoma. La tasa de avance de las lesiones premalignas es crítica para determinar el riesgo de evolución hacia cáncer gástrico, además de la relación entre el tipo y la extensión de la lesión premaligna, que se expresa de forma diferente a la hora de establecer las progresiones. De ahí la importancia de un programa de vigilancia adecuado, establecido de acuerdo a todos los factores que pueden influenciar en la progresión de estas lesiones.

Además se logra concluir que estableciendo el riesgo de cada paciente con hallazgos endoscópicos, se puede plantear un protocolo de vigilancia específico de acuerdo a cada lesión premaligna, que permita un adecuado manejo del paciente, y un diagnóstico temprano de progresión de dichas lesiones, mejorando su sobrevida.

Esto también contribuirá a que los servicios de salud de áreas periféricas tengan con claridad en que momento referir los pacientes a un Área de Salud central, evitando con esto que se sobresaturen los servicios de especialidad, con pacientes que podrían tener control periférico y ser reenviados solo para controles endoscópicos establecidos, evitando la saturación de Áreas de Salud centrales, las cuales están dirigidas al manejo de pacientes que requieren ser abordados por especialistas en forma inmediata.

Consecuente al proceso realizado se logró:

Determinar la influencia del *Helicobacter pylori* en el inicio y la progresión dinámica de lesiones pre neoplásicas gástricas, sus formas de presentación, diagnóstico y manejo, permitiendo de esta forma elaborar una propuesta de algoritmo para la vigilancia de esta patología y un protocolo de manejo que logre la descentralización de pacientes seleccionados de forma objetiva.

Durante el proyecto se logra establecer la relación causal entre el *Helicobacter pylori* y las lesiones

pre malignas gástricas; y la progresión de estas lesiones dependiendo del tipo patológico y la extensión de las mismas e identificar cuales pacientes se debe vigilar endoscópicamente según grado de lesión encontrada y así definir el tiempo de esta vigilancia y consecuentemente decidir cuáles pacientes se deben tratar para erradicar la bacteria *Helicobacter pylori*, establecer tiempo en que debe repetirse la endoscopia, y seleccionar pacientes específicos que requieran el manejo por especialista en gastroenterología.

RECOMENDACIONES GENERALES

Con base en la investigación realizada y las conclusiones obtenidas se giran las siguientes recomendaciones:

1. Debido a que la frecuencia de gastritis atrófica es muy baja antes de los 40 años (< 5%), la búsqueda de lesiones premalignas debe dirigirse a mayores de 40 años, o cualquier edad en pacientes sintomáticos o antecedente heredo familiares de cáncer gástrico, y signos de alarma. En estos casos se sugiere realizar esofagogastroduodenoscopia en busca de lesiones precancerosas gástricas: atrofia, metaplasia intestinal, displasia, y *Helicobacter pylori*, para su posterior erradicación.

2. Debido a que en muchos pacientes se puede diagnosticar de forma errónea como lesiones premalignas clasificadas como tempranas y diagnosticadas por ejemplo como gastritis, se debe realizar una exploración minuciosa de la mucosa (esofagogastroduodenoscopia no menos de siete minutos) a pacientes que cumplan los factores mencionados previamente, y valorar detenidamente en estos pacientes las lesiones que podrían ser una lesión focal, y presentar algún grado de displasia.

3. De evidenciarse alguna lesión focal se debe determinar de ser posible el patrón vascular y de superficie, esto con el fin de darle manejo y seguimiento adecuado. La identificación de lesiones focales puede realizarse con endoscopia de alta resolución y luz blanca. Su caracterización mejora con magnificación óptica y cromoendoscopia (con tinciones o digital).

4. Se sugiere detectar y erradicar *Helicobacter pylori* en los pacientes que tienen lesiones establecidas como premalignas. Inclusive en metaplasia intestinal, donde la erradicación enlentece el proceso de evolución a cáncer, y en displasia donde se disminuye el riesgo de lesiones metacrónicas. Además se debe insistir en la comprobación de erradicación posterior al tratamiento, ya que de no ser así, se sugiere utilizar un segundo régimen de tratamiento.

5. Se recomienda el Protocolo de Sydney en pacientes con lesiones premalignas, sobretodo en los que no se identifican lesiones focales, este protocolo debe realizarse con al menos cinco biopsias, más biopsias de lesiones focales si las hay, para identificar las lesiones premalignas y evitar su progresión a cáncer gástrico. Además de establecer de este modo los patrones de vigilancia endoscópicos.

6. Las biopsias deben enviarse separadas en frascos, adecuadamente identificadas, esto con el fin de poder evidenciar el sitio exacto de lesiones que requieran un tratamiento endoscópico o quirúrgico determinado.

7. Se sugiere estratificar el riesgo de CG de acuerdo al sistema OLGA (*Operative Link of Gastritis Assessment*) para AG y/o MI (OLGIM), que debiera incluirse en el reporte histológico, que el médico gastroenterólogo además debería de solicitar de forma constante.

8. Se sugiere establecer el programa de vigilancia endoscópica de acuerdo a la gravedad de las lesiones histológicas y la extensión de las mismas.

9. Los pacientes con gastritis atrófica /metaplasia intestinal leve a moderada (OLGA I/II) y aquellos con infección por *Helicobacter pylori* resistente pueden realizarse esofagogastroduodenoscopia de seguimiento cada tres a cinco años.

10. Los pacientes con displasia de bajo grado (DBG) sin lesión focal y aquellos con gastritis atrófica /metaplasia intestinal extensa o intensa (afecta >20%, o involucra cuerpo y antro, respectivamente) deben realizarse una esofagogastroduodenoscopia de seguimiento anual. Si se logra identificar alguna lesión focal debe ser resecada endoscópicamente y etiquetarse en un frasco independiente.

11. Los pacientes con displasia de alto grado (DAG), sin lesiones focales, deben realizarse mapeo histológico extenso y seguimiento endoscópico cada seis meses. Cualquier lesión focal debe ser resecada en bloque (mucosectomía o disección endoscópica submucosa).

12. Los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico, aún sin demostrar la presencia de gastritis atrófica / metaplasia intestinal o infección por *Helicobacter pylori*, pueden realizarse esofagogastroduodenoscopia de seguimiento cada cinco años.

13. Se sugiere retirar del programa de tamizaje endoscópico a los pacientes cuya expectativa de vida, por edad o comorbilidad asociada, se estime menor a diez años.

14. Los niveles séricos de pepsinógeno pueden predecir una gastritis atrófica extensa. En pacientes con bajos niveles de prueba de pepsinógeno, la serología de *Helicobacter pylori* puede ser útil para la detección posterior de individuos de alto riesgo, y en condiciones especiales podría valorarse la medición de este péptido.

15. Se debe establecer a la hora de manejar un paciente con lesión focal y DAG, las indicaciones

precisas para EMR, ESD, QX.

16. Paciente que presente una lesión focal con DAG y sea posible la resección endoscópica se prefiere EMR siempre que esta sea menor de 2cm, bien diferenciada ,sin ulceración y ausencia de invasión linfovascular, e idealmente pueda ser resecada en bloque.

17. Se prefiere ESD para resecar lesiones con DAG que presentan tamaño mayor de 2cm elevada , menor de 3cm si es ulcerada y menor de 2cm si es indiferenciada y no está ulcerada (criterios extendidos).

18. Se debe considerar cirugía si la la lesión focal no cumple los criterios mencionados previos para manejo endoscópico , o ésta invade la Submucosa profunda , ya que aumenta de forma importante el riesgo de metástasis linfática.

Como aporte de esta investigación se presenta el protocolo de erradicación de *Helicobacter pylori* y vigilancia endoscópica de lesiones premalignas gástricas, además de un flujograma de diagnóstico y manejo para evitar la progresión dinámica de estas lesiones hacia cáncer gástrico, lo que generará una reducción en la morbimortalidad asociada a esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esquivel F. Infección por *Helicobacter Pylori*. Editorial Elsevier. Revista de gastroenterología de México.2014.
2. Scott H, Coner T. *Helicobacter pylori* resistance: an over view of interactions between *Helicobacter pylori* and host immune defenses.2006;597-613.doi:10.1128/CMR.00006-06.
3. Sitarz R, Skierucha M, Mielka J. Gastric cancer: epidemiology, prevention, clasification and treatment.2018;10:239-248.doi:10.2147/CMAR.S149619.
4. Sandoval A, Saavedra K, Carrasco G y otros. Noncording Genomics in Gastric Cancer and the Gastric Precancerous Cascade: Pathogenesis and Biomarkers.2015;doi.org/10.1155/2015/503762.
5. Corvalan A. Bases epigenéticas del cáncer gástrico: oportunidades para la búsqueda de nuevos marcadores. Revista Médica de Chile. Chile 2013; 141:1570-1577.
6. Riveiro M, Areia M, Vries A. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline front the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Society of Patology (ESP), and the Sociedade Portuguesa of Endoscopía Digestiva (SPED). NY 2012.doi:http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291491.
7. Yo Han P, Nayoung K. Review of atrophic Gastritis and intestinal Metaplasia as Premalignant Lesion of Gastric Cancer: Journal of cáncer Peventions.2015.doi.org/10.154/JCP.2015.20.125.
8. Rollan A, Cortes P, Calvo A. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: Protocolo ACHED. Revista médica de Chile 2014; 142:1181-1192.
9. Latorre G, Jimenez M, Robles C. Aumento de detección de lesiones gástricas premalignas mediante Protocolo de Sydney en comparación con biopsias no protocolizadas. Revista de gastroenterología Latinoamericana 2016 Chile; vol 17N⁰4:207-214.
10. Potter A. Cáncer Gástrico: Una enfermedad Infecciosa. Artículo de Revisión. Revista Colombiana 2011; 26:111-117.
11. Chmiela M, Karwowaska S, Gonciaez W. Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cáncer: Word Journal of Gastroenterolofic 2017.doi:10.3748/wjg.v23.i9.1521.
12. Laxár D, Tabán S, Ursoniu. The Rol of endoscopy and Biopsy in evaluating Preneoplastic and particular Gastric lesions.2013.doi.org/105772/52676.
13. Sung J. Diagnosis and management of gastric displasia. Korean Journal intern Medicine 2016; 31:201-209. DOI.ORG/103904/KJim.2016.021.
14. Zullo A. Follow up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how, and why. World J. Gastrointestinal oncology 2012.doi.4251/wjgo.v4.i3.30.

15. Yao K, Uedo N, Muto M. Development of an e-learning system for teaching endoscopic hour to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. *Gastric Cancer* 2017. doi:10.1007/s10120-016-0680-7.
16. Yao k. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *ANNALS of gastroenterology* 2013; 26(1:11-22).
17. Taghavi S, Membari M. Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions. 2009; 23(2:105-108).
18. Emura F, Mejía J, Mejía M. Utilidad de la cromoendoscopia sistémica en el diagnóstico de cáncer temprano y lesiones gástricas premalignas. Resultado de dos campañas masivas consecutivas de tamización en Colombia. (2006-2007). *Revista Colombiana de gastroenterología*/25(1)2010.
19. Bishops R, Areia M, Coron E. Performance measure for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) Quality improvement Initiative United European Gastroenterology Journal 2016; Vol.4. (5)629-656.
20. Muto M, Yao K, Kaise M. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer. *Digestive endoscopy* 2016;28:379-393. doi:10.41/den.12638.
21. Gómez J Wang A. Gastric Intestinal Metaplasia and early gastric cancer in the West: A changing Paradigm. *Gastroenterology and Hepatology* (NY.2014; 10(6):369-78.
22. Jeon S. Endoscopic management of gastric dysplasia: Cutting edge technology needs a new paradigm. *World J Gastrointest Endosc* 2010 September 16. doi:10.4253/wjge.v2.i9.301.
23. Gotoda T, Yu Ho K, Soetikno R. Gastric ESD: Current Status and Future Directions of Devices and Training .Elsevier 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2013.11.009>.
24. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48:225–229.
25. Gómez M, Riveros J, Ruiz O, Concha A, Betancur D. Clinical Practice Guideline for Diagnostics, Prevention and Management for early Gastric Cancer - 2015. *Rev Col Gastroenterol / 30 Supl 1* 2015.
26. Guindi M, Riddell RH. The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 191 – 210.
27. Reis CA, David L, Correa P et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59: 1003 – 1007.
28. Gutiérrez L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 510 – 522.
29. Guindi M, Riddell RH. The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 191 – 210.
30. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology and problems. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 864 – 872.

31. Rugge M, Cassaro M, Pennelli G et al. Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment. *Gut* 2003; 52: 1387 – 1388.
32. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter* 2010; 15: 259 – 264.
33. Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 650 – 658.
34. Rugge M, Genta RM. OLGA groupe Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129: 1807 – 1808.
35. Otero W. *Helicobacter pylori* en agua potable ¿Es la ruta de la infección? *Acta Médica colombiana* 2017. Vo.42; Junio 2017.
36. Montero V, Hernández A, Masís F, Camacho J. Hallazgo de la bacteria *Helicobacter pylori* en agua de consumo humano y su relación con la incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica. *Tecnología en Marcha*, Vol. 24, N.º 3, Julio-Setiembre 2011, pp. 3-14.
37. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *AM J GASTROENTEROL*. 2007 Aug. 102(8):1808-25.
38. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *AM J GASTROENTEROL*. 2017 Feb. 112 (2):212-239.
39. Sánchez-Delgado J, García-Iglesias P, Castro-Fernández M, Bory F, Barenys M, Bujanda L. High-dose, ten-day esomeprazole, amoxicillin and metronidazole triple therapy achieves high *Helicobacter pylori* eradication rates. *ALIMENT PHARMACOL THER*. 2012 Jul. 36(2):190-6.
40. Nishizawa T, Maekawa T, Watanabe N, Harada N, Hosoda Y, Yoshinaga M, et al. Clarithromycin Versus Metronidazole as First-line *Helicobacter pylori* Eradication: A Multicenter, Prospective, Randomized in Japan. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Jul. 49 (6):468-71.
41. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter*. 2013 Sep. 18 Suppl 1:58-65.
42. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, Laoudi F, Ligos P, Spiliadi C. Nonbismuth quadruple "concomitant" therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H. pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Mar. 47(3):228-32.
42. Kim SY, Lee SW, Hyun JJ, Jung SW, Koo JS, Yim HJ. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple "concomitant" therapy and 7-day standard triple therapy. *J CLIN GASTROENTEROL*. 2013 Jan. 47(1):21-4.
43. Yanai A, Sakamoto K, Akanuma M, Ogura K, Maeda S. Non-bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A randomized study in Japan. *WORLD J GASTROINTEST PHARMACOL THER*. 2012 Feb 6. 3(1):1-6.

44. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *ALIMENT PHARMACOL THER*. 2015 Mar. 41 (6):581-9.
45. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *HELICOBACTER*. 2013 Apr. 18(2):129-34.
46. Wang Y, Kuo F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015 October 28; 21(40): 11221-11235.
47. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Bernabucci V, Cavina M, Miglioli M. Non-invasive analyses for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. A critical review of the literature. 2005 Jan-Mar; 20 (1):23-7.
48. Kato T, Yagi N, Kamada T, Shimbo T, Watanabe H, Ida K. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa by endoscopic features: a multicenter prospective study. *Dig Endosc* 2013; 25: 508-518 [PMID: 23369058 DOI: 10.1111/den.12031].
49. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Comparison between magnifying endoscopy and histological, culture and urease test findings from the gastric mucosa of the corpus. *Endoscopy* 2002; 34: 376-381 [PMID: 11972268 DOI: 10.1055/s-2002-25281].
50. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664 [PMID: 22491499 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084].
51. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825 [PMID: 17608775 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x].
52. Vaira D, Vakil N, Gatta L, Ricci C, Perna F, Saracino I, Fiorini G, Holton J. Accuracy of a new ultrafast rapid urease test to diagnose *Helicobacter pylori* infection in 1000 consecutive dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 331-338 [PMID: 19891666 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04196.x].
53. Siavoshi F, Saniee P, Khalili-Samani S, Hosseini F, Malakutikhah F, Mamivand M, Shahreza S, Shari AH. Evaluation of methods for *H. pylori* detection in PPI consumption using culture, rapid urease test and smear examination. *Ann Transl Med* 2015; 3: 11 [PMID: 25705643 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.16].
54. Moon SW, Kim TH, Kim HS, Ju JH, Ahn YJ, Jang HJ, Shim SG, Kim HJ, Jung WT, Lee OJ. United Rapid Urease Test Is Superior than Separate Test in Detecting *Helicobacter pylori* at the Gastric Antrum and Body Specimens. *Clin Endosc* 2012; 45: 392-396 [PMID: 23251887 DOI: 10.5946/ce.2012.45.4.392].
55. Ndip RN, MacKay WG, Farthing MJ, Weaver LT. Culturing *Helicobacter pylori* from clinical specimens: review of microbiologic methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 616-622 [PMID: 12717085].

56. Saez J, Belda S, Santibáñez M, Rodríguez JC, Sola-Vera J, Galiana A, Ruiz-García M, Brotons A, López-Girona E, Girona E, Sillero C, Royo G. Real-time PCR for diagnosing *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding: comparison with other classical diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3233-3237 [PMID: 22837325 DOI: 10.1128/JCM.01205-12].

57. Gotoda, T MD, Yu Ho K. Gastric ESD Current Status and Future Directions of Devices and Training. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 24 (2014) 213–233. <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2013.11.009>

58. Yokoi C, Gotoda T, Hamanaka H Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113–23.

59. Jung HY. Endoscopic resection for early gastric cancer: current status in Korea. *Dig Endosc* 2012;24(Suppl 1):159–65.

ANEXOS

PROTOCOLO DE MANEJO HOSPITALARIO DE LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS

Nombre del paciente:

Cédula:

Edad:

Última EGD:

Indicación de EGD: marque con X

>40 ^a
Sg de alarma: indique cuáles
Antecedente de Lesión Premaligna: indique cuál
AHF CG
Erradicación previa HP
Indique tx erradicación y duración:

• **Hallazgos de EGD:**

- GA/MI leve (>20%), completa, limitada antro: **EGD en 3-5 a**
- GA/MI mod a severa (>20%), incompleta, antro + cuerpo/fondo, tabaquista, AHFCG: **EGD en 1a**
- DBG sin lesión focal: **EGD en 1 año**
- DBG + lesión focal: reseque la lesión: **EGD en 6m**
- DAG sin lesión focal: mapeo gástrico: **EGD 6m**
- DAG con lesión focal: ESD-EMR-Qx y **EGD 3m**
- Otra, especifique

• Si marcó alguna de las anteriores realice pruebas para HP y de ser + trátelo

- | | | | |
|--|---|---------------------------------------|---------------|
| <input type="checkbox"/> Ag Fecal HP: POSITIVO () | } | <input type="checkbox"/> NEGATIVO () | Tratamiento 1 |
| <input type="checkbox"/> Urea en aliento: POSITIVO () | | <input type="checkbox"/> NEGATIVO () | |
| <input type="checkbox"/> Biopsia + HP POSITIVO () | | <input type="checkbox"/> NEGATIVO () | |
| <input type="checkbox"/> Otra Especifique: | | | |

Control posterradicación: Ag fecal HP - Biopsia

POSITIVO NEGATIVO

Tratamiento 2

POSITIVO NEGATIVO

Tratamiento 3

Elaboración propia

