

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**METAPLASIA INTESTINAL,
HACIA UNAS GUIAS DE SEGUIMIENTO
INSTITUCIONAL**

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. MELISSA ARIAS QUIRÓS


Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

“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”



Dra. Marianella Madrigal Borloz
Directora



Dr. Omar Alfaro Murillo
Asesor




Dra. Elizabeth Umaña Solís
Asesora



Dr. William Piedra Carvajal
Director

Programa de Posgrado en Gastroenterología



Dra. Melissa Arias Quirós

Candidata

TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE TABLAS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	3
Objetivo General.....	3
Objetivos Específicos	3
JUSTIFICACIÓN.....	4
METODOLOGÍA	6
CAPÍTULO 1	
Generalidades sobre la Metaplasia intestinal	
1.1 Conceptos generales y Etiopatogenia de la Metaplasia Intestinal	
Gástrica.....	9
CAPÍTULO 2	
Epidemiología.	
2.1 Epidemiología del cáncer gástrico y de la metaplasia intestinal	12
CAPÍTULO 3	
Clasificación de la Metaplasia Intestinal	
3.1 Clasificaciones existentes.....	18
3.2 Cómo aplicar el sistema de estadificación de OLGA para gastritis.....	24
3.3 Introducción del sistema OLGIM.....	26
CAPÍTULO 4	
Factores de Riesgo asociados al desarrollo de metaplasia intestinal	
4.1 Factores de Riesgo asociados al desarrollo de metaplasia	
intestinal.....	30
4.2 MI como factor de riesgo para desarrollo de cáncer gástrico y factores de	
riesgo independiente asociados a desarrollo de cáncer gástrico.....	39
CAPÍTULO 5	
Técnicas Endoscópicas Auxiliares para el diagnóstico de MI	
5.1 Patrones Endoscópicos Básicos	42
5.2 Preparación de la mucosa gástrica previa endoscopia.....	44
5.3 Herramientas Endoscópicas diagnósticas de MI.....	46
5.4 Recomendación del tiempo de duración de la endoscopia.....	62

CAPÍTULO 6	
Técnicas No Endoscópicas Auxiliares para el diagnóstico de MI	
6.1 Medición de Pepsinógeno Sérico.....	64
CAPÍTULO 7	
Diagnóstico de Helicobacter pylori	
7.1 Métodos diagnósticos de HP.....	69
CAPÍTULO 8	
Recomendaciones Internacionales de Seguimiento y abordaje de Metaplasia Intestinal	
8.1 Recomendaciones actuales respecto al manejo de la metaplasia intestinal gástrica.....	73
CAPÍTULO 9	
Discusión y propuesta de abordaje de la metaplasia intestinal en Costa Rica.....	87
CONCLUSIONES.....	98
BIBLIOGRAFIA.....	100

LISTA DE TABLAS

Número de Tabla	Descripción	Página
1	Clasificación de la OMS para neoplasia intraepitelial (displasia)	18
2	Clasificación de Sydney modificada	21
3	Sistema OLGA Estadiaje de Gastritis	22
4	Sistema OLGIM	28
5	Principales tinciones utilizadas en el tracto gastrointestinal	50
6	Clasificación endoscópica de la metaplasia intestinal gástrica (EGGIM)	57
7	Comparación de sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnósticos para Helicobacter Pylori	72
8	Programa de tamizaje endoscópico para lesiones premalignas gástricas	76
9	Niveles de evidencia	76
10	Niveles de recomendación	77
11	Sistema Escocés Intercolegiado de Redes de Orientación (SIGN): definiciones de niveles de evidencia y calificaciones de recomendación.	82
12	Recomendaciones para endoscopia de estadiaje	93

LISTA DE FIGURAS

Número de figura	Descripción	Página
1	Incidencia por tumores malignos más frecuentes en hombres en Costa Rica	13
2	Incidencia por tumores malignos más frecuentes en mujeres en Costa Rica	13
3	Protocolo de muestreo de biopsia gástrica	23
4	Puntuación de Atrofia	25
5	Resumen de la propuesta de tratamiento para pacientes con gastritis atrófica, metaplasia gástrica intestinal y displasia epitelial gástrica	83
6	Algoritmo del paciente con diagnóstico histológico de MI sin estadiaje	94
7	Algoritmo del paciente con diagnóstico histológico de MI y estadiaje	96
8	Algoritmo de Paciente de Novo	97

LISTA DE ABREVIATURAS

AAC: cromoendoscopia de ácido acético
AFI: imagen de autofluorescencia
AGE: atrofia gástrica endoscópica
AM: azul de metileno
CAC: Cresta azul clara
CG: cáncer gástrico
CLE: endomicroscopia láser confocal
DBG: displasia de bajo grado
DVV: Densidad vascular variable
EAR: Endoscopía de alta resolución
EGD: esofagogastroduodenoscopia
EGF: Factor de crecimiento endotelial
EGGIM: endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia
EGI: endoscopia gastrointestinal
EHSG: European Helicobacter Study Group
ELB: Endoscopia con luz blanca
ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy
ESP: European Society of Pathology
FICE: flexible spectral-Imaging color enhancement
GA: gastritis atrófica
GCAA: Gastritis crónica atrófica autoinmune
HID-AB: High Iron Diamine Alcian Blue
HP: Helicobacter pylori

IC: indigo carmín

IC: interval de confianza

IV: intravenoso

MAPS: Management of precancerous conditions and lesions in the stomach

MI: metaplasia intestinal

NAC: N-Acetil Cisteína

NBI: narrow band imaging

NVO: nada vía oral

OR: Odds ratio

PAS/AB: periodic acid- Schi /Alcian Blue

PGI: pepsinógeno I

PGII: pepsinógeno II

SPED: Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva

TGF: Factor estimulador de crecimiento tisular

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

VO: vía oral

WHO: World Health Organization

Luego de la revisión bibliográfica, se realizó el algoritmo propuesto de diagnóstico y abordaje de la metaplasia intestinal gástrica, basado exclusivamente en la evidencia recopilada.

Introducción

El cáncer gástrico continúa siendo una de las neoplasias más comunes a nivel mundial. Pese a que su incidencia ha disminuido en las últimas décadas sigue ocupando el cuarto lugar, por orden de frecuencia, a nivel de las neoplasias y es la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. (1) Las tasas de cáncer de estómago son generalmente dos veces más altas en hombres que en mujeres y varían ampliamente entre países.(2)

La hipótesis más aceptada respecto a los factores etiológicos del cáncer gástrico, propone la gastritis crónica por *H. pylori* como factor inicial para el desarrollo de éste. Como bien lo describió el Dr. Pelayo Correa en su modelo clínico de múltiples etapas de la carcinogénesis gástrica (la cascada de Correa), el adenocarcinoma gástrico resulta de la progresión secuencial de la gastritis atrófica a la metaplasia intestinal, luego a la displasia y, finalmente, al adenocarcinoma.(3) Por consiguiente, la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia gástrica han sido catalogadas, como las lesiones precursoras del cáncer gástrico. (4)

La gastritis atrófica corresponde a una inflamación crónica de la mucosa gástrica, con el posterior adelgazamiento de ésta. (5) Mientras que el término displasia se refiere a una proliferación celular neoplásica de carácter no invasivo. (6)

En lo que respecta a la metaplasia intestinal gástrica, ésta se define como la sustitución de la superficie foveolar y el epitelio glandular en la mucosa oxíntica o antral por epitelio intestinal. Esto ocurre como resultado de la infección por *Helicobacter pylori*, como principal factor etiológico descrito. Otros factores como el reflujo biliar crónico, el fumado y la ingesta de han descrito como cofactores en el desarrollo de la metaplasia intestinal(7).

Como el término metaplasia intestinal gástrica es heterogéneo, se han propuesto varios sistemas de clasificación. La clasificación más ampliamente utilizado y

clínicamente útil se basa en la apariencia histológica tras la tinción con hematoxilina-eosina que permite clasificarla en metaplasia intestinal completa e incompleta. (8,9)

Conforme se ha avanzado en el desarrollo de tecnologías diagnósticas, y con el uso de herramientas como la cromendoscopia ya sea vital o digital, es cada vez más frecuente para el clínico enfrentarse al diagnóstico de metaplasia intestinal en su práctica diaria, lo que hace necesaria la existencia de lineamientos respecto al manejo de ésta.

Pese a que existen lineamientos claros para el seguimiento de la displasia gástrica, la cual también constituye una lesión precursora de cáncer gástrico, hay muy pocos lineamientos internacionales sobre el seguimiento de la metaplasia intestinal gástrica como lesión preneoplásica ya definida, y los existentes presentan discordancia en sus recomendaciones. En lo que respecta al sistema de seguridad social de Costa Rica, no se cuenta con lineamientos o recomendaciones de seguimiento de dicha patología.

La lenta progresión de la Cascada de Correa se debe a que cada una de las etapas de ésta, es modulada a lo largo de muchos años por factores genéticos, dietéticos y ambientales. Esto ofrece una amplia oportunidad de intervención por parte del clínico a largo del proceso.(10)

La probabilidad de que la vigilancia posterior de los individuos con MI aumente la detección de CG en etapas tempranas, (11) en una población de moderado-alto riesgo de CG, motiva la elaboración de este documento con el fin de examinar la literatura existente respecto a la epidemiología, la historia natural, el diagnóstico y manejo de la metaplasia intestinal gástrica, finalmente se hace una propuesta de los algoritmos de seguimiento de la MI, según el escenario clínico en el que se diagnostique. Se espera, sirvan como base para establecer una herramienta que sea validada a nivel institucional.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Realizar una revisión actualizada de la literatura disponible sobre la conceptualización, diagnóstico y abordaje de la metaplasia intestinal gástrica con el fin de proponer un algoritmo de diagnóstico y abordaje de ésta en los centros de salud de la Seguridad Social Costarricense.

Objetivos específicos

- Definir adecuadamente el término de metaplasia intestinal y determinar los subtipos conocidos
- Describir la relación causal descrita en la literatura entre la metaplasia Intestinal y el cáncer gástrico.
- Definir cuales herramientas diagnósticas están disponibles en la actualidad
- Valorar si la vigilancia endoscópica o bioquímica de los pacientes con metaplasia intestinal gástrica tiene alguna repercusión sobre la prevención del cáncer gástrico
- Revisar algunos programas de detección de metaplasia intestinal de cáncer gástrico de países que han logrado su implementación sistemática.
- Proponer un algoritmo de abordaje de la metaplasia intestinal gástrica como lesión precursora de cáncer gástrico en Costa Rica.

JUSTIFICACIÓN

El carcinoma gástrico es la segunda causa principal de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. Provoca aproximadamente 750.000 muertes anuales en todo el mundo. (12) Costa Rica, Japón, Corea, Portugal, Polonia y Chile son los países con más alta incidencia y mortalidad por este padecimiento.

En Latinoamérica, Costa Rica ocupa el primer lugar en incidencia seguido de Chile y ambos países representan cerca del 50% de la mortalidad por cáncer gástrico en el continente.

Según el Registro Nacional de Tumores, es la tercera neoplasia más frecuente en hombres y la quinta en mujeres. El pronóstico es bueno cuando el CG es diagnosticado en estadio precoz (es decir localizado en la mucosa o submucosa), siendo la supervivencia a los 5 años del 90-95%. Por esto es muy importante realizar el diagnóstico endoscópico del CG en fases iniciales de la enfermedad, (13) y más importante aún, es cuáles son las lesiones pre neoplásicas y los métodos de detección de éstas.

Las condiciones definidas como precursoras de cáncer gástrico están bien establecidas en la literatura, básicamente son los pólipos adenomatosos, la gastrectomía sub total, la enfermedad de Menetrier, el síndrome de poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jeghers familiar, la anemia perniciosa/gastritis atrófica autoinmune y todo el espectro de la cascada descrita por el doctor Pelayo Correa que abarca gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. (14) De todas éstas condiciones la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal (MI) son las entidades sobre las cuales aún no se ha llegado a un acuerdo sobre los lineamientos de diagnóstico y seguimiento, por lo tanto, la metaplasia intestinal plantea un doble problema, debido en parte a su riesgo de degeneración

cancerosa y, en segundo lugar, la existencia de problemas de clasificación y selección de los pacientes que requieren un control especial.

En Costa Rica no se cuenta con estadísticas nacionales respecto a la incidencia de MI y al riesgo de progresión a cáncer gástrico, sin embargo, si hay estudios a nivel mundial en los cuales si se establece cual es el riesgo de progresión. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado en Carolina del Norte determinó riesgo anual de adenocarcinoma gástrico fue de 0,07% por persona para los pacientes con MI y el tiempo medio requerido para progresar al adenocarcinoma gástrico fue de 2,6 años, datos similares se han documentado en población sueca con un riesgo anual de cáncer gástrico 0,11% para MI.(15)

El reconocimiento de esta cascada a largo plazo puede proporcionar una base para la detección temprana, la vigilancia y el tratamiento de precursores avanzados y carcinomas gástricos tempranos y así mejorar la supervivencia (2), pero, para reducir la carga socioeconómica relacionada con el cáncer gástrico, es muy importante identificar y manejar el grupo de alto riesgo para el cáncer gástrico. Es por esto que es necesario definir cuál es la relevancia del diagnóstico de metaplasia intestinal gástrica, conocer cuáles son las herramientas diagnósticas disponibles y la eficacia de éstas; finalmente establecer lineamientos institucionales sobre el seguimiento recomendado; y las medidas paralelas necesarias para disminuir el riesgo de progresión hacia neoplasia gástrica.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda detallada de información bibliográfica con respecto a la epidemiología, la historia natural, el diagnóstico y manejo de la metaplasia intestinal gástrica. Las bases de datos utilizadas fueron las siguientes, todas en su formato electrónico:

- PubMed
- Clinical Key
- MEDLINE
- The Cochrane Library
- AccessMedicine
- EBSCOhost
- OVID
- DynaMed
- Springer Link

Los términos de búsqueda empleados para la bibliografía en inglés fueron los siguientes:

- Gastric Intestinal Metaplasia
- Complete intestinal metaplasia
- Incomplete intestinal metaplasia
- Precancerous gastric lesions
- Gastric Cancer
- Helicobacter pylori infection
- Precancerous conditions in the stomach
- Pre-malignant gastric lesions
- Narrow Band Imaging

- Serum Pepsinogen Test
- Selective mucosal staining technique
- Predictors of Gastric Cancer
- Flexible spectral imaging colour enhancement
- Confocal Laser Endomicroscopy
- Chromoendoscopy

Capítulo 1

Generalidades sobre la Metaplasia Intestinal Gástrica

1.1 Conceptos generales y etiopatogenia de la Metaplasia Intestinal Gástrica

Durante el examen histológico de rutina de las muestras de gastrectomía extraídas, tanto por condiciones benignas como malignas, no era infrecuente encontrar áreas del epitelio intestinal en la mucosa gástrica, esto desde descripciones hechas por Borrmann en 1926.(5,16) En el pasado, la presencia en el revestimiento del estómago, de este epitelio de tipo intestinal, era considerado como una anomalía congénita. Posteriormente se llegó a la conclusión que el epitelio intestinal visto en la mucosa gástrica se debía a un proceso de metaplasia en la vida post-fetal. (17)

Es en la década de 1950, que el astuto patólogo británico Basil Morson demostró que la extensión de la metaplasia intestinal en el estómago se correlacionaba con la presencia de cáncer gástrico. (5)

La metaplasia intestinal gástrica (MI) se define como el reemplazo de las células epiteliales columnares gástricas por células de morfología intestinal con la presencia de células caliciformes, células de Paneth y células absorbentes. (18,19).

La importancia de la MI en la patogénesis del cáncer gástrico fue evaluada por primera vez en la década de 1970 por el doctor Pelayo Correa a partir de datos histológicos recogidos en poblaciones migrantes hacia Estados Unidos desde una década antes.(19–22) Estos hallazgos condujeron al desarrollo de la llamada secuencia de Correa, que describe la serie de eventos histológicos que preceden al desarrollo del cáncer gástrico, particularmente del subtipo intestinal. (10) La secuencia comienza con el desarrollo de gastritis superficial, predominantemente debido a la infección por *Helicobacter pylori* (H.P). La gastritis crónica superficial puede conducir entonces al desarrollo de gastritis atrófica, ésta última es consecuencia de procesos inflamatorios crónicos de la mucosa gástrica. (19) En los tejidos asociados con inflamación crónica, están presentes células leucocitarias de

diversos tipos, tales como neutrófilos, macrófagos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, células dendríticas y linfocitos. Estas células inflamatorias producen citoquinas, especies reactivas de oxígeno por la acción de una óxido nítrico sintetasa inducible dentro de las células inflamatorias y especies reactivas de nitrógeno. Varios productos oxidantes pueden dañar el ADN, el ARN y las proteínas celulares mediante reacciones químicas tales como oxidación, nitración, nitrosación y halogenación. Los daños de los componentes celulares resultan en mutaciones en las células diana para que se establezcan los clones neoplásicas y funciones alteradas de enzimas,(23) estos procesos conducen en primera instancia a la pérdida de la estructura glandular y a una reducción de la función secretora gástrica (18), posteriormente se desarrolla la MI que confiere un riesgo aumentado de aproximadamente 10 veces de desarrollar cáncer gástrico en comparación con sujetos normales. Se reconoce la MI, como una lesión precursora de CG que puede ser el resultado de una respuesta adaptativa a estímulos ambientales tales como la infección por H.P, el tabaquismo y la ingesta elevada de sal, entre otros.(24) La progresión hacia la displasia y el adenocarcinoma se rige por una multiplicidad de anomalías genéticas y factores ambientales.(23–25)

Los estudios moleculares demuestran que la expresión aberrante de los genes CDX-1 y CDX-2, que regulan la diferenciación de las células epiteliales gástricas, ocurre en la MI y puede identificarse en más del 95% de los carcinomas gástricos de tipo intestinal en pacientes asiáticos. (23)

Otras proteínas, incluyendo el receptor de TGF α y EGF, también han sido implicadas en el desarrollo de la MI. Se ha sugerido la existencia de una proteína inductora del TNF- α de HP la cual se une y entra al núcleo celular a través de una molécula específica, que aún no ha sido identificada con exactitud, actuando como un factor carcinógeno asociado al desarrollo de CG, pero sus papeles específicos aún no están claros. (23)

La inestabilidad microsatelital también se ha descrito asociada a la MI, ya que se observa en hasta un 40% de las lesiones identificadas como MI. (19)

Otro factor descrito en la génesis del CG asociado a MI como precursora, es la expresión del gen p53, su expresión se ha encontrado aumentada en MI incompleta o tipo III. (véase el capítulo 3, Clasificación de la Metaplasia Intestinal). El gen p53 juega un papel importante en la regulación del ciclo celular y en la tumorigénesis. En el cáncer gástrico de tipo intestinal, la sobreexpresión de p53 frecuentemente se correlaciona con el índice proliferativo difuso aumentado de Ki-67 y la displasia, por lo tanto, la evidencia morfológica y biológica parece sugerir que la MI tipo III puede transmitir un mayor riesgo potencial de progresión a neoplasia gástrica, (26,27) sin embargo, la evidencia no justifica tipificar el tipo de MI (ver capítulo de clasificación de MI) de rutina. (28)

Pese a todas estas hipótesis existentes, se mantiene que el factor ambiental primario asociado con la MI y al CG es la infección por H. pylori. Los estudios clásicos han demostrado una odds ratio (OR o razón de posibilidades) de 2,97 veces para el desarrollo de CG no cardial cuando existe infección por HP.(19) Como ya se mencionó antes, el desarrollo de CG es un proceso de varios pasos que implica cambios secuenciales de la mucosa gástrica, evolucionando de gastritis no atrófica a gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente carcinoma, siendo el promotor inicial de esta secuencia la infección por HP. (29) Más adelante en la esta revisión se ahondará este tema.

Capítulo 2

Epidemiología

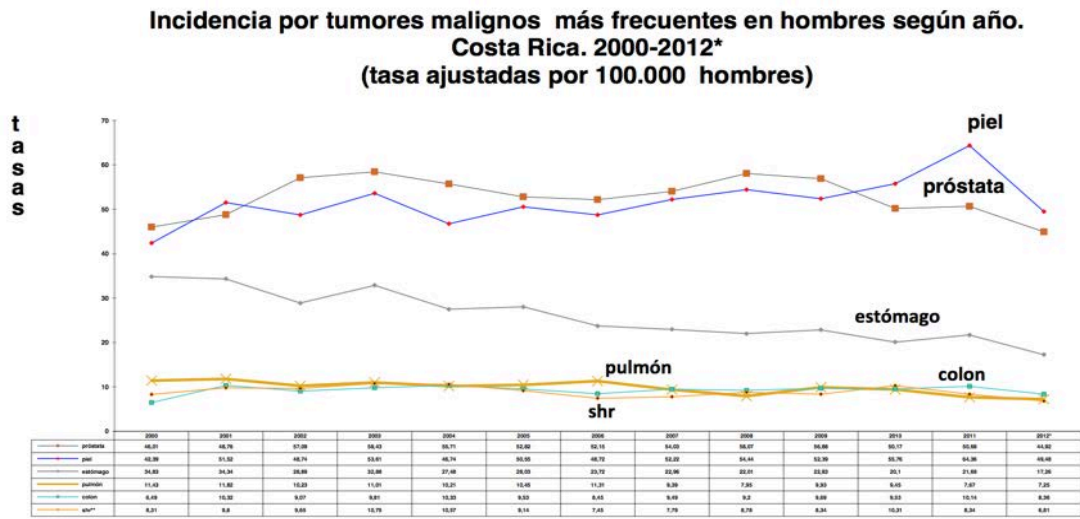
2.1 Epidemiología del cáncer gástrico y la metaplasia intestinal

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más comunes del mundo, existen estadísticas bien documentadas a nivel mundial. En el reporte, Global Cancer Statistics 2012 (GLOBOCAN 2012), se estimaron 951.600 nuevos casos de cáncer de estómago y 723.100 muertes secundarias. (30) La incidencia de CG ha disminuido en las últimas décadas, pero sigue ocupando el cuarto lugar por orden de frecuencia a nivel de las neoplasias y es la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. (1) Las tasas de cáncer de estómago son generalmente dos veces más altas en hombres que en mujeres y varían ampliamente entre países. (25) En general, las tasas de incidencia son más altas en Asia oriental (particularmente en Corea, Mongolia, Japón y China), Europa central y oriental y América del Sur, y las más bajas en América del Norte y en la mayor parte de África. (30,31) Las variaciones regionales reflejan en parte las diferencias en los patrones dietéticos, el almacenamiento de alimentos y la disponibilidad de productos frescos, así como la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*. La infección crónica con *H. pylori* es el factor de riesgo más fuerte identificado para el CG, alrededor del 90% de los nuevos casos de CG (no cardial) son atribuidos a esta bacteria en todo el mundo (23,30)

Según la OMS, en Latinoamérica, Costa Rica ocupa el primer lugar en incidencia seguido de Chile y ambos países representan cerca del 50% de la mortalidad por cáncer gástrico en el continente. (OMS, 2010)

Según el Registro Nacional de Tumores de Costa Rica, es la tercera neoplasia más frecuente en hombres y la quinta en mujeres. Figura 1 y 2 (Registro Nacional de Tumores de Costa Rica)

Figura 1.



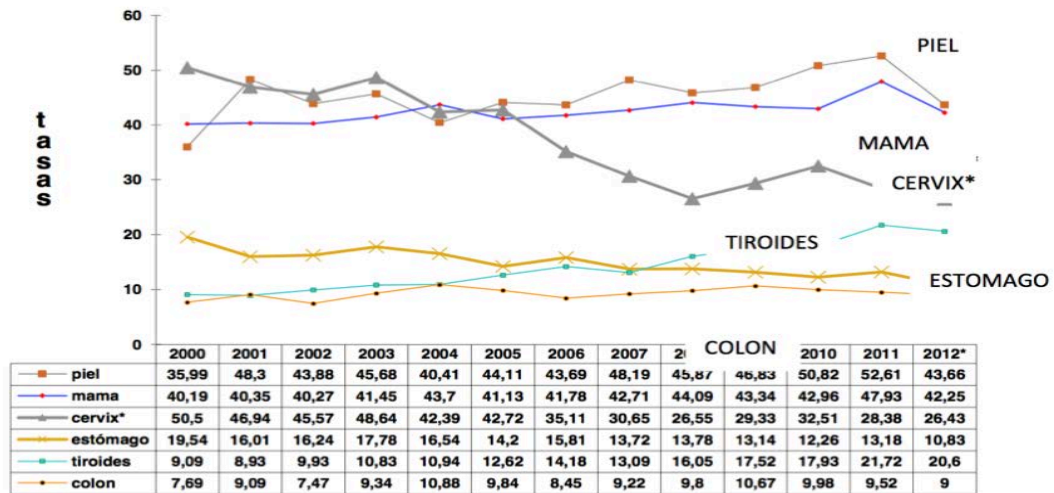
* cifras preliminares

SHR= sistema hematopoyético y reticuloendotelial

Fuente: M.Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores

Figura 2

**Incidencia por tumores malignos más frecuentes en mujeres según año.
Costa Rica. 2000-2012*. (tasa ajustadas por 100.000 mujeres)**



* Cifras preliminares

** Incluye tanto in situ como invasor

Fuente: Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores

Siendo el HP considerado uno de los principales factores de riesgo para CG, es importante conocer cuál es la epidemiología nacional de éste.

Según el American Collegue of Gastroenterology se definen poblaciones de alta prevalencia de infección por HP, como aquellas en las cuales sea mayor al 20%. (32)

Costa Rica tiene una alta prevalencia de la infección por HP; según reportes hechos, tras el análisis de diferentes poblaciones, se ha documentado que la prevalencia de aislamiento bacteriano de HP en casos de gastritis oscila entre 54% y 70%, mientras que en casos de úlceras va del 80% al 90%(33)

Por otra parte, pese a que hay datos epidemiológicos claros del estado del CG y de la infección por HP, la prevalencia de MI gástrica en la población general sigue siendo difícil de determinar debido a la naturaleza asintomática de la lesión. Existe una amplia variación en la prevalencia de la MI gástrica dependiendo de los diferentes métodos utilizados en los estudios y particularmente la prevalencia de la infección por HP según área geográfica. (21) Además la prevalencia de GA y MI varía dependiendo de los países, incluso se encuentran diversos resultados en una misma nación.(23)

En el Hospital San Francisco de Asís de Grecia, el Servicio de Gastroenterología ha elaborado un programa de Detección y Abordaje de Lesiones Neoplásicas gástricas tempranas. Durante el periodo comprendido entre enero del 2015 a diciembre de 2016 se realizaron 3650 Esofagogastroduodenoscopias, se reportaron 72 casos de displasia de bajo grado y 21 casos de displasia de alto grado a los cuales se les dio manejo según los lineamientos establecidos para esta entidad. (Datos aportados por el Servicio de Gastroenterología del HSFA)

En general, en Costa Rica, las estadísticas propiamente de la prevalencia o incidencia de la MI son más limitadas. Cifras aportadas por el servicio de Patología del Hospital San Rafael de Alajuela indican que en un periodo de aproximadamente 3 años (2012-2015) se emitieron 855 reportes de histología en los cuales al menos

uno de sus diagnósticos correspondía al de MI gástrica. Se calcula que se llevan a cabo 4200 gastroscopias anuales en el servicio de gastroenterología de dicho centro hospitalario, pero se desconoce cuántas de estas endoscopias incluyeron toma de biopsia. Si se calcula que por cada Esofagogastroduodenoscopia (EGD) se toma una biopsia para descartar MI se obtendría un valor aproximado de un 6% anual correspondientes a MI en este periodo de tiempo. Sin embargo, se requiere la elaboración de bases de datos validadas para establecer estadísticas definitivas.

Al revisar la literatura existente, al respecto se encuentran algunos estudios de prevalencia de lesiones precursoras de CG en diversas latitudes.

Sonnenberg et al. Realizó un gran estudio retrospectivo de 78.985 pacientes sometidos a EGD con biopsia en los Estados Unidos y encontró que la prevalencia de MI gástrico fue de 7% para esta población.(34)

En 2007 se publicó un estudio holandés de “Tendencias epidemiológicas de las lesiones gástricas pre-malignas”, se incluyeron los pacientes con un primer diagnóstico de GA, MI o displasia entre 1991 y 2005 que fueron identificados en el registro holandés de histopatología a nivel nacional. Este estudio muestra que las lesiones gástricas pre-malignas se encuentran con frecuencia en biopsias de rutina obtenidas durante endoscopias digestivas altas en una población occidental, especialmente en personas mayores, el número proporcional de nuevos casos de MI fue aproximadamente 2,9% anual. (2) Previamente en Holanda, se había realizado un estudio sobre la relación entre la infección por HP y MI, se encontró MI más frecuentemente en pacientes con HP positivo que en pacientes HP negativos (33.9% vs. 15.2%, $P < 0.001$) (35), por lo que se espera que la prevalencia actual de MI en ese país haya descendido en relación a la erradicación de HP.

En 2013 se publicó un estudio que se llevó a cabo con fin de establecer la prevalencia de MI en un grupo poblacional estadounidense, los resultados arrojaron

una prevalencia para MI de 15% con diferencia entre grupos étnicos, 50% en negros e hispanos en comparación con 13% en blancos. (36) (37)

En Alemania, Eidt y Stolte informaron una prevalencia de 25,7% de metaplasia intestinal gástrica en 1446 pacientes infectados por H. pylori. (36)

En Turquía se publicó un estudio retrospectivo que incluyó un grupo de 4050 pacientes que fueron sometidos a EGD con toma de biopsias entre junio de 2010 y octubre de 2014, la prevalencia de MI gástrico fue del 13,8%(21)

En estudios de prevalencia en países que presentaban simultáneamente una alta prevalencia de infección y una baja incidencia de cáncer gástrico, la MI fue también relativamente infrecuente por ejemplo Tailandia, 6%, India, 8,2%, Nigeria 11,1% Gambia 11,8% Arabia Saudita 15,5% 15,6%, Egipto, 24,4% (38), estos datos podrían explicarse por los otros factores de riesgo asociados a la progresión de las lesiones precursoras de CG de los cuales se ahondará más adelante

Una de las prevalencias, más altas de MI gástrica reportada entre en los estudios revisados de Italia fue del 32% en pacientes ancianos (edad media de 69,5) con úlcera péptica e infección por H. pylori.

A nivel de Asia, la prevalencia reportada en Japón de GA y MI es de 55.5% y 28.5% respectivamente, mientras que el estudio coreano publicado en el 2013 se obtuvo una prevalencia de GA y MI de 40,7% y 12,5%, la variación en el porcentaje se puede atribuir a que en el estudio de Corea el diagnóstico fue exclusivamente por endoscopía, pese a que los estudios fueron realizados por endoscopistas expertos, se considera que este hecho puede haber influido en los resultados. (18) En general prevalencias para MI reportadas en Asia que oscilan entre el 8,9% y el 37% (37)

Algunos estudios sugieren una tendencia hacia la disminución en el número de casos nuevos de MI, esto en relación a la implementación en el tratamiento de

erradicación de HP y disminución en el hábito del fumado (31), sin embargo, son necesarios estudios epidemiológicos a largo plazo para corroborar estos datos.

Pese a que los resultados encontrados son heterogéneos, las prevalencias reportadas no son despreciables y pueden orientar hacia elaboración de programas de detección de lesiones premalignas gástricas, es por esto que ya existen publicados varios estudios de seguimiento endoscópico de este tipo de lesiones, se describen más adelante.

Capítulo 3

Clasificación de Metaplasia Intestinal

3.1 Clasificaciones existentes

El diagnóstico convencional de MI sigue dependiendo de la toma sistemática de biopsias y su análisis histológico, (39)(40) esto debido a que la endoscopia tiene mal rendimiento diagnóstico en occidente. (40) Aunque la endoscopia avanzada de luz blanca asociando cromoendoscopia podría predecir el diagnóstico histológico con mayor exactitud que la endoscopia convencional. (39)

Según la clasificación de la WHO del 2010 (tabla 1) para los tumores del sistema digestivo, la metaplasia intestinal y la atrofia gástrica se encuentran dentro de la categoría 1, que corresponde a lesiones Negativas para neoplasia intraepitelial/ displasia. (4)

Tabla 1. Clasificación de la OMS para neoplasia intraepitelial (displasia)

1-Negativo para neoplasia intraepitelial/displasia
2-Indefinida para neoplasia intraepitelial/displasia
3-Neoplasia intraepitelial de bajo grado/displasia
4-Neoplasia intraepitelial de alto grado/displasia
5-Carcinoma intramucoso invasivo- neoplasia/intramucosa.

Modificado de Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System, WHO

Como el término metaplasia intestinal gástrica es heterogéneo, se han propuesto varios sistemas de clasificación.

La clasificación de Jass y Filepe es la más ampliamente utilizada y clínicamente útil, se basa en la apariencia histológica tras la tinción con hematoxilina-eosina,

clasificandola como MI *completa* o Tipo I y MI *incompleta* que incluye los tipos II y III. (8,9)

La MI completa, tipo I o tipo intestino delgado, tiene como rasgos morfológicos distintivos a los enterocitos con borde absorptivo bajo un borde en cepillo, células de Paneth y células caliciformes que producen sialomucinas, mientras que sus células columnares son no secretoras. Las criptas glandulares son rectas y presentan una arquitectura regular. (39)

En la MI incompleta o tipo colónica, los enterocitos típicos son reemplazados por células intermedias caracterizadas como células columnares, mucosecretoras que carecen de un borde de cepillo bien desarrollado. Hay una distorsión arquitectural de las criptas las cuales suelen ser tortuosas o ramificadas. Se han subclasificado en tipo IIa, también llamado de *Jass* o tipo II, la cual muestra distorsión glandular y consiste en células caliciformes que secretan sialomucinas, además de células mucosas columnares que también secretan sialomucinas y mucinas neutras. El tipo IIb, también llamado de *Filipe* o tipo III, se caracteriza por distorsión glandular y células caliciformes que secretan sialomucinas y/o sulfomucinas, pero con células mucosas columnares que secretan predominantemente sulfomucinas.(39)

El problema de estas clasificaciones es que ha generado dificultades de concordancia entre los patólogos, además de que la tipificación amerita la utilización de técnicas como la llamada HID (High Iron Diamine) (17) contrastado con Azul de Alcian que permite identificar las sulfomucinas por un color marrón y las sialomucinas por un color azul. Sin embargo, se requiere de una incubación de las preparaciones de al menos 24 horas y se ha descrito toxicidad de algunas sustancias. El uso actual de aldehído-fucsina de Gomori y azul de Alcian ha sustituido la técnica, pero no deja de ser laboriosa.(21,41)

Recientemente, se ha descrito otro patrón de metaplasia, denominado metaplasia que expresa polipéptidos espasmolíticos (SPEM). Esto se caracteriza por la

expresión del polipéptido espasmolítico TFF2 que está asociado con la atrofia oxíntica. SPEM, que se desarrolla característicamente en el cuerpo gástrico y en el fondo, parece compartir algunas características con la metaplasia pseudopilórica, tiene una fuerte asociación con la infección crónica con *Helicobacter pylori* y con adenocarcinoma gástrico y puede representar otra vía para el desarrollo de neoplasia gástrica. En la actualidad, la identificación de SPEM se considera un parámetro de investigación. (4,9)

La anterior fue una descripción de una diferenciación morfológica basada en histología, ahora bien, en base a la extensión, la MI se puede clasificar en: (9)

- MI limitada: se limita a una región del estómago.
- MI amplia: implica al menos dos áreas del estómago (por ejemplo, antro, incisura, corpus).

Esta clasificación es importante ya que es la que más concierne al endoscopista por que debe determinarla durante el mismo procedimiento endoscópico. La combinación de ambos tipos de clasificación (histológica y según extensión endoscópica) es relevante ya que la MI incompleta y la afección difusa se relacionan con mayor riesgo de progresión neoplásica. (9)

Históricamente, como ya se mencionó, a la endoscopia se le ha atribuido mal rendimiento diagnóstico en occidente por lo que la determinación de GA y MI sigue requiriendo biopsias sistemáticas del cuerpo y antro. (42)(40) En la práctica, la MI plantea un doble problema, debido en parte a su riesgo de degeneración cancerosa y en segundo lugar, a la existencia de problemas de clasificación y selección de los pacientes que requieren un control especial.(43)(44)

La valoración histológica de la gastritis se ha basado en la aplicación del protocolo del Sistema de Sydney (tabla 2) actualizado en Houston en 1996 que establece se

deben obtener múltiples muestras de biopsia para explorar los diferentes compartimentos de la mucosa, (45) sin embargo, las clasificaciones clínico-patológicas disponibles de la gastritis se usan de manera incoherente, posiblemente porque la mayoría de ellas no proporcionan a los clínicos información pronóstica y terapéutica inmediata. Además, debido a que carecen de clasificación explícita de gravedad, las etiquetas descriptivas de la gastritis crónica conllevan el riesgo de ser malinterpretadas por los médicos generales y los pacientes. (46) (47) Es en este contexto, en el que surgen nuevas clasificaciones (44)

Tabla 2 Clasificación de Sydney modificada	
Tipo de Gastritis	Etiología
Gastritis no atrófica (aguda)	H. pylori, otros factores
Gastritis Atrófica	
Gastritis atrófica multifocal	H. pylori Factores ambientales
Gastritis Autoinmune	Autoinmunidad Asociada a anemia perniciosa
Formas especiales de gastritis	
Gastropatías químicas	AINES Reflujo biliar Otras sustancias
Radiación	Injuria por radiación
Linfocítica	Gluten Drogas H. pylori Idiopática
Gastritis granulomatosas	
No infecciosas	Enfermedad de Crohn
Sarcoidosis aisladas	Sustancias extrañas
Gastritis eosinofílica-sensibilidad	Gastritis alérgica
Gastritis Infecciosas	Bacterias (no H. pylori) Virus Hongos

Modificado de Rev. Gastroenterol. Perú (61)

Basándose en el conocimiento actual de la historia natural de la gastritis y el riesgo de cáncer asociado, un grupo internacional de gastroenterólogos y patólogos se

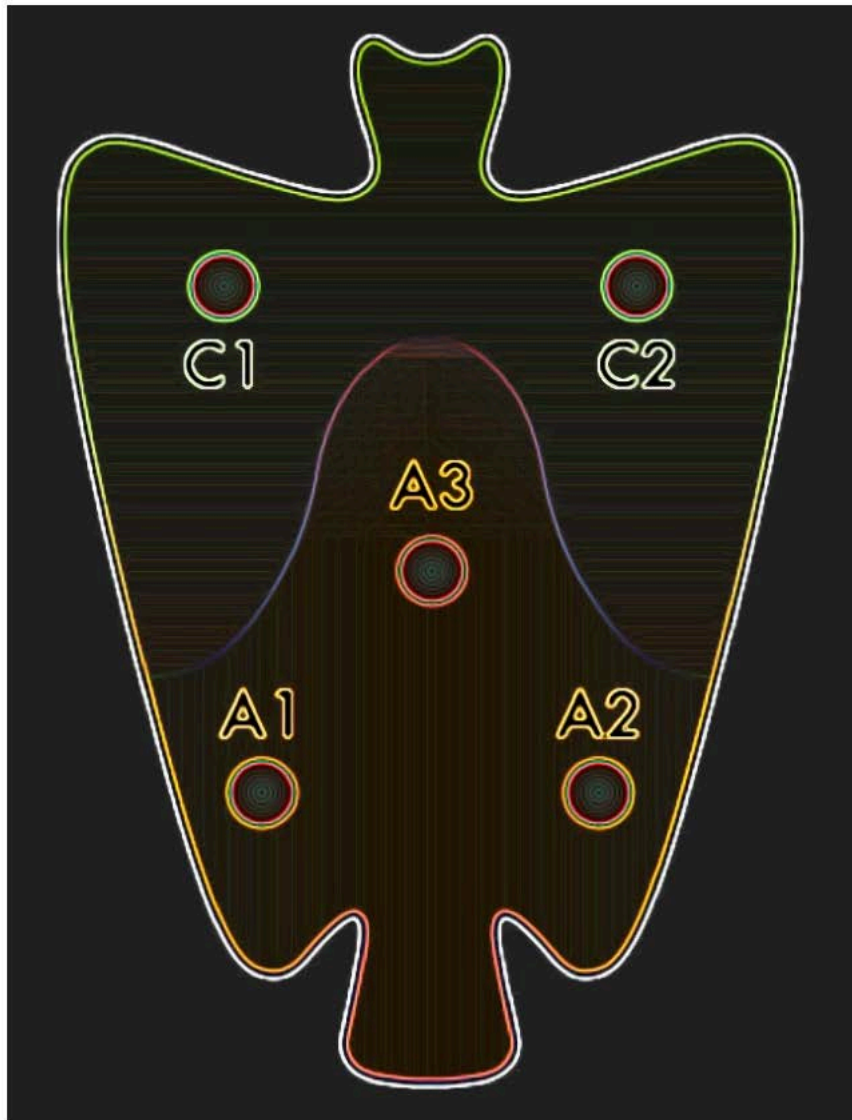
reúnen y plantean el Enlace Operativo para la Evaluación de la Gastritis: OLGA. (47), el cual puede apreciarse en la tabla 3.

Tabla 3. Sistema OLGA Estadaje de Gastritis						
Puntaje de Atrofia		Cuerpo	Cuerpo	Cuerpo	Cuerpo	
		Sin Atrofia (puntaje 0)	Atrofia leve (puntaje 1)	Atrofia moderada (puntaje 2)	Atrofia Severa (puntaje 3)	
Antro	No hay atrofia (puntaje 0) incluyendo cisura angular	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio II	
Antro	Atrofia leve (puntaje 1) incluyendo cisura angular	Estadio I	Estadio I	Estadio II	Estadio III	
Antro	Moderada atrofia (puntaje 2) incluyendo cisura angular	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	
Antro	Severa atrofia (puntaje 3) incluyendo cisura angular	Estadio III	Estadio III	Estadio IV	Estadio IV	

Modificado de Figura 1. The OLGA staging system(47)

Esta propuesta es un sistema para estadificar la gastritis integrando la puntuación de la atrofia (obtenida mediante biopsia) y la topografía de la atrofia lograda mediante la cartografía de la biopsia dirigida recomendando, al menos, cinco muestras: las curvaturas mayor y menor del antro distal (A1-A2); la curvatura menor en la incisura angular (A3), y las paredes anterior y posterior del cuerpo proximal (C1-C2) (45). La figura 3 representa la distribución sugerida para la de toma de biopsias.

Figura 3. **Protocolo de muestreo de biopsia gástrica**



Modificado de OLGA staging for gastritis: A tutorial (58)

Esta clasificación organiza los fenotipos histológicos de la gastritis a lo largo de una escala de riesgo progresivamente creciente para CG, desde el más bajo (OLGA etapa 0) a la más alta (OLGA etapa IV). (45)(47) El marco de estadificación se toma prestado del vocabulario de oncología y se extrapola el formato de informe histológico empleado con éxito para la hepatitis crónica aplicándolo para gastritis. (47) Así como la fibrosis es la principal lesión utilizada para sopesar el riesgo de cirrosis hepática, la atrofia gástrica de la mucosa se considera el marcador de riesgo de cáncer. Además, al igual que un número determinado de tractos portales son

necesarios para la estadificación precisa de la hepatitis, un protocolo bien definido de muestreo de biopsia (recomendado por el Sistema de Sydney) se considera un "requisito mínimo" para la estadificación fiable de la gastritis que debe combinar la extensión de la atrofia anotada histológicamente con la topografía de la atrofia identificada mediante la cartografía de la biopsia. (47) (45)

3.2 Cómo aplicar el sistema de estadificación de OLGA para gastritis

3.2.1 Puntuación de la atrofia

En cada biopsia, la atrofia se califica como un porcentaje de glándulas atróficas, se evalúa en las secciones tomadas de la mucosa perpendicular a la atrofia, se anota en una escala de cuatro niveles (45) (esquemático en la figura 4)

- No atrofia: 0%, puntuación = 0
- Atrofia leve: 1-30%, puntuación = 1
- Atrofia moderada: 30-60%, puntuación = 2
- Atrofia severa: > 60%, puntuación = 3

Se obtiene una puntuación de atrofia que resume por separado las puntuaciones para el antro y la mucosa del cuerpo. La etapa de OLGA es el resultado de la combinación de la "puntuación del antro" global con la "puntuación de cuerpo" general. (45)

Figura 4. Puntuación de Atrofia

	Antro	Cuerpo
Sin atrofia	A1 0% 	C1 0%
	A2 0% 	C2 0%
	A3 0% 	C2 0%
Atrofia leve	A1 20% 	C1 20%
	A2 20% 	C2 30%
	A3 40% 	C2 30%
Atrofia moderada	A1 20% 	C1 30%
	A2 30% 	C2 60%
	A3 70% 	C2 60%
Atrofia severa	A1 70% 	C1 40%
	A2 90% 	C2 70%
	A3 70% 	C2 70%
Cada cabeza de flecha señala una zona de atrofia		

Modificado de OLGA staging for gastritis. ((84)

El estado de *H. pylori* (positivo versus negativo) debe ser reportado explícitamente y es una parte esencial del formato OLGA. El reporte se basa en la densidad de HP en la muestra enviada como se observa en la figura

En 2007, Rugge et al.(47)(42) publican un estudio prospectivo transversal que buscaba probar si el sistema de estadificación de OLGA estratificaba de forma consistente a los pacientes de acuerdo con su riesgo de cáncer y proporciona información pronóstica y/o terapéutica clara. Se utilizaron muestras estandarizadas de biopsias gástricas obtenidas de una serie consecutiva de pacientes ambulatorios dispépticos para probar la idoneidad de informar histológicamente la gastritis en términos del sistema, (47) la muestra agrupó los pacientes con estadio III y IV de

gastritis. Este resultado es coherente con el supuesto biológico de que la extensión y la localización de la atrofia se correlacionan con el riesgo de cáncer (47) y valida la eficacia de la puesta en escena de OLGA, que amalgama adecuadamente los mensajes biológica y clínicamente útiles. De hecho, el agrupamiento de las lesiones neoplásicas en las etapas III y IV (en las que se asignó menos del 5% de la población estudiada) identificó un subgrupo restringido de pacientes que podrían ser candidatos razonables para un programa de vigilancia (teóricamente rentable).

Otro estudio prospectivo transversal publicado en el 2010 (48) evaluó el papel de la atrofia gástrica endoscópica (AGE) de moderada a severa (según la clasificación basada en la progresión del borde de atrofia gástrica, reportada por Kimura y Takemoto), (49) en la predicción de la etapa de gastritis según el sistema OLGA y evaluó la asociación de OLGA de alto estadio con neoplasia gástrica (según la clasificación de Viena), en pacientes con dispepsia no ulcerosa. Tras el análisis se concluye que OLGA de alto estadio (III/IV) se asoció con displasia gástrica y se diagnosticó principalmente en pacientes con AGE de moderada a severa, además la presencia de un borde delimitando de gastritis atrófica y no atrófica en el análisis endoscópico correlacionó con OLGA III-IV, con una sensibilidad del 100%, pero una especificidad de sólo el 57% por lo que debe utilizarse en conjunto con los otros hallazgos. (48)

Tanto los ensayos de seguimiento cruzado como los de seguimiento a largo plazo han asociado consistentemente los estadios OLGA III-IV con un mayor riesgo de CG. (50)(8)(51)

3.3 Introducción del sistema OLGIM (operative link on gastric intestinal metaplasia)

La gastritis atrófica y la MI han sido tradicionalmente evaluadas como una entidad, y la MI ha sido considerada como una evidencia de que hay gastritis atrófica. Sin embargo, la carcinogénesis gástrica ha sido cada vez más reconocida como una

cascada de varios pasos, y la MI debe evaluarse como una entidad separada. (52)
(53)

La metaplasia intestinal, como ya se definió en capítulos previos, es el resultado del reemplazo de células columnares gástricas por células de morfología intestinal. Estas células se distinguen fácilmente en la mucosa gástrica afectada al estar ausentes en la mucosa gástrica sana. Por lo tanto, la MI se asocia con un alto acuerdo interobservador. (50)

Bajo esa premisa, se plantea que un sistema de estadificación histológico basado en la MI podría dar resultados adicionales y más precisos para la identificación de una subpoblación de pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico, de aquí surge el planteamiento de un sistema de estadificación basado en MI en lugar de GA para estimar el riesgo de cáncer gástrico. (50)

Consiste en una modificación propuesta del sistema de clasificación OLGA, de manera que incorpora básicamente el marco OLGA, pero reemplaza la puntuación de la atrofia con una evaluación de la metaplasia intestinal. (42) El fundamento de la propuesta de OLGIM reside en el hecho de que la MI es más fácil de evaluar histológicamente que el espectro "global" de las lesiones atróficas

En ambas clasificaciones antro y cisura angular se consideraron juntos como representativos de la mucosa gástrica distal (no oxíntica) (puntaje del antro), y cuerpo mayor y menor curvatura fueron considerados juntos como representativos de la mucosa gástrica oxíntica (puntaje cuerpo). La combinación de la puntuación del antro y del cuerpo gástrico para la GA dio como resultado la puntuación de la gastritis OLGA y una combinación de los resultados de la MI del antro y del cuerpo gástrico resultó en la puntuación de la estadificación OLGIM (Enlace Operativo para la Evaluación de Metaplasia Intestinal, traducido del inglés Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia). (54)(ver tabla 4)

Tabla 4. Sistema OLGIM					
Estadaje de Metaplasia Intestinal					
Puntaje de Atrofia		Cuerpo	Cuerpo	Cuerpo	Cuerpo
		Sin MI (puntaje 0)	MI leve (puntaje 1)	MI moderada (puntaje 2)	MI Severa (puntaje 3)
Antro	No hay MI (puntaje 0) incluyendo cisura angular	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio II
Antro	MI leve (puntaje 1) incluyendo cisura angular	Estadio I	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Antro	MI Moderada (puntaje 2) incluyendo cisura angular	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Antro	MI Severa (puntaje 3) incluyendo cisura angular	Estadio III	Estadio III	Estadio IV	Estadio IV

MI: metaplasia intestinal

Modificado de Tabla 2. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis.(54)

En un estudio prospectivo multicéntrico publicado en el 2010 (54)(45), se evaluó un grupo de pacientes los cuales ya habían sido diagnosticados con GA y MI. Se sometieron a un nuevo control endoscópico y se tomaron nuevas muestras de biopsia con el fin de aplicarles el sistema sugerido para evaluar OLGA y OLGIM con el fin de comparar la utilidad de ambos sistemas. Este estudio demostró que la sustitución de GA por MI en la estadificación de la gastritis aumenta la concordancia inter-observador de forma considerable. Además, se concluyó que la gravedad y la extensión de la MI son predictores importantes del riesgo de cáncer gástrico, con un riesgo 5 veces mayor de adenocarcinoma gástrico en pacientes con MI que abarca la menor curvatura del cuerpo gástrico. (45,54)

Otro estudio publicado en el 2011, de Rugge et al,(42)(42) comparó los sistemas de estadificación OLGA y OLGIM en la evaluación del riesgo de cáncer gástrico asociado a la gastritis. Evaluó más de cuatro mil casos consecutivos, disponiendo de un conjunto de al menos 5 muestras de biopsia para todos los casos considerados. Llama la atención que entre los 243 casos catalogados como de alto riesgo de OLGA (III-IV), 14 casos (equivalentes a un 5,8%) se redujeron a un bajo riesgo utilizando OLGIM.

Además, cabe señalar que se encontraron dos casos de CG tipo intestinal (ambos coexistentes con gastritis OLGA III) asociadas con OLGIM-II. De hecho, al enfocarse solo en la MI, OLGIM es menos sensible en la identificación de la gastritis de alto riesgo. Concluyendo al final de este estudio, que los sistemas de estadificación de la gastritis (OLGA y OLGIM) transmiten información pronóstica importante sobre el riesgo de cáncer asociado a la gastritis. Debido a su impacto clínico, la etapa de la gastritis debe ser incluida como un mensaje concluyente en el informe de histología de gastritis. Dado que se si se centra sólo en la MI, la puesta en escena de OLGIM es menos sensible que la puesta en escena de OLGA en la identificación de pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico, según este estudio.(42) Estudios comparativos que involucran a patólogos no especializados en el tracto gastrointestinal, son necesarios para probar qué sistema proporciona resultados más precisos en relación con el tiempo y el esfuerzo gastado en la evaluación histológica.

Posteriormente, en 2015 se publica un estudio retrospectivo, llevado a cabo en un centro oncológico en Corea, incluyó a 474 pacientes con GC y personas con control de cribado de salud adaptadas por edad y sexo. Al comparar los sistemas de estadificación de gastritis OLGA y OLGIM, los pacientes con GC presentaron estadios OLGA y OLGIM mayores que los sujetos control, (53) lo cual coincide con los estudios anteriores. Sin embargo, el valor de la prueba estadística χ^2 de Pearson para la estadificación OLGIM fue mayor que el de OLGA, lo que sugiere una mejor

capacidad de discriminación para el sistema OLGIM en comparación con la estadificación OLGA. (53)

Pese a que se sugieren más estudios comparativos para valorar si realizar solo una de las dos categorizaciones como predictora de riesgo de CG, ante la limitación de recursos y la necesidad de implementación de programas de seguimiento de lesiones pre-neoplásicas, la puesta en práctica de OLGIM parece ser una buena opción diagnóstica en el sistema de salud costarricense.

Capítulo 4

Factores de Riesgo asociados al desarrollo de metaplasia intestinal

La prevalencia de GA y MI varía geográficamente. Generalmente su prevalencia es mayor en países con una mayor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. (18)

Las tasas de progresión hacia cáncer gástrico, según la literatura, para GA oscilan entre 0-18 % anual y para MI varían entre 0-10% al año. En general, el riesgo de cáncer gástrico es bajo para justificar la vigilancia endoscópica en todos los pacientes con GA y MI. Por lo tanto, factores de riesgo adicionales para la progresión hacia el cáncer gástrico deben ser identificados en estas categorías de pacientes. (4)

La literatura coincide en el hecho que la infección por H.P es la principal causa de gastritis crónica atrófica, que conduce a MI a largo plazo. Sin embargo, a pesar de una alta tasa de infección por HP, hay algunas regiones con una baja prevalencia de lesiones precancerosas y cáncer gástrico. (7) Por otra parte, se han documentado zonas de baja prevalencia de infección de HP con una prevalencia relativamente alta de MI como lo demostró el estudio finlandés publicado en el 2007 en el cual se evaluó una zona de baja prevalencia de HP y se obtuvo una prevalencia de MI del 19%.(55)

Otro dato que sugiere que hay factores diferentes a HP que contribuyen en la progresión de las lesiones, es el hecho que la mayoría de los pacientes con MI no progresan a cáncer gástrico. (56) Por lo tanto, variables como el huésped y los factores ambientales podrían jugar un papel en estas diferencias,(7) y necesitan ser identificados para que justifiquen la vigilancia endoscópica.(56)

El motivo de éste capítulo es revisar cuales son los principales factores de riesgo, además de la infección por HP, para el desarrollo de metaplasia intestinal. Además, se describirán algunos de los factores que se han asociado con riesgo de desarrollar CG.

4.1 Factores de riesgo asociados al desarrollo de MI

4.1.1 Helicobacter Pylori (HP)

HP se considera como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de GA y MI. (23,57,58) Genes de virulencia bacteriana como cagA y VacA fueron identificados como factores de riesgo importantes tanto para CG como para lesiones precursoras de éste. (57,59) Existen múltiples escritos al respecto, en uno de ellos se dio seguimiento por un periodo de 11,5 años a 58 sujetos con infección por HP, cagA se asoció con un riesgo significativamente aumentado de GA y MI (OR: 3,48; IC del 95%: 1,02-12,18). (23) (Kuipers E G, HP and atrophic gastritis importance of cagA)

Uno de los mecanismos asociados atribuidos a este factor es la capacidad de HP y su oncoproteína CagA para reprogramar las células epiteliales y activar las propiedades de las células progenitoras en la mucosa gástrica. (59) Puede interrumpir las vías de señalización por mecanismos dependientes de la fosforilación e independientes de ésta, lo que lleva a un cambio en el citoesqueleto, alteración en la motilidad celular y proliferación anormal en las células epiteliales gástricas normales. (60)

VacA es otro factor de virulencia bien conocido, las formas s1 y m1 de VacA son más comunes en las cepas de HP asociadas a la enfermedad manifiesta, asociándose el genotipo s1m1 con daño epitelial gástrico, GA y MI. (59,60,60)

En 2001 se publicó un estudio que evaluó un total de 370 pacientes (192 portugueses y 178 colombianos) infectados con HP, buscando asociación entre genotipo y cambios histológicos. Se encontró que los genotipos de HP vacA s1, vacA M1 y cagA1 fueron asociados con una mayor densidad de HP, mayores grados de infiltrados linfocíticos y neutrófilos, atrofia, MI y la presencia de daño epitelial. (61)

La identificación de éstos factores puede ayudar a predecir tanto el desarrollo de lesiones premalignas, como la progresión de éstas hacia CG, sin embargo, la introducción de técnicas de identificación de genotipos de HP de forma masiva, como parte de los sistemas de cribado de lesiones precursoras de CG no es costo-efectiva, esto apoyado en el hecho de que muchos estudios muestran que los genotipos VacA y cagA de H.P no están distribuidos equitativamente en el mundo, por ejemplo, existen diferencias significativas en los genotipos de HP entre poblaciones de Asia, con respecto a los genotipos de HP identificados en Europa, América del Norte y América del Sur. (35) Dada las diferencias de distribución geográfica debe individualizarse en cada sistema de salud si es viable su implementación.

4.1.2 Tabaquismo

Algunas exposiciones ambientales como el bajo consumo de frutas o verduras y el tabaquismo se han identificado como factores de riesgo establecidos para el cáncer gástrico. Varios estudios también han abordado la asociación entre diferentes estilos de vida y la aparición de lesiones gástricas precancerosas, especialmente MI. El tabaquismo es el más ampliamente estudiado de estas exposiciones de estilo de vida y el que más fuertemente aumenta el riesgo de MI y la progresión de la MI hacia el desarrollo de CG (38)

En 2008 se publicaron dos revisiones sistemáticas (13)(38)(62) de estudios de cohortes que abordan la asociación entre el tabaquismo y el CG, la primera y asociación tabaquismo con MI, la segunda.

En la revisión sistemática de Peleteiro et al, se recopiló información obtenida de 22 artículos que aportaron información de 29 países de 5 continentes. De cada estudio se extrajo información sobre el país, el año de publicación, características de los sujetos evaluados, tamaño de la muestra, sexo y edad de los participantes, sitios de toma de biopsias y existencia de MI en individuos infectados y no infectados por H. pylori. Además, se obtuvieron estimaciones de la disponibilidad de tabaco en cada país. Se concluyó que existe una correlación significativa entre la disponibilidad de tabaco y la prevalencia de MI en sujetos infectados con HP, por lo que se considera el tabaco como factor de riesgo para el desarrollo de la MI en esa población.(38)

En 2004 se publicó un ensayo venezolano en el cual se valoraron factores de riesgo asociados a lesiones precancerosas relacionadas con HP. Dicho estudio evidenció que el fumado resultó ser un predictor significativo tanto para el desarrollo de MI como para displasia. Aquellos que fumaban ≥ 10 cigarrillos / día tuvieron 1,8 veces más riesgo de IM y 3,6 veces el riesgo de displasia en comparación con los que nunca fumaban. (63)

Por otro lado, en 2014 se publica una revisión sistemática, que incluyó en total 32 artículos, los cuales estaban basados en estudios llevados a cabo en países de Asia, Europa y América. El consumo de tabaco se definió utilizando la variable *siempre* versus la variable *nunca*. Esta revisión finalmente encontró una asociación débil y no estadísticamente significativa entre el fumado y el desarrollo de MI, por lo que no confirma el hábito de fumar como un factor de riesgo independiente para la metaplasia intestinal. Sin embargo, en el análisis de la revisión se hace énfasis al hecho de que los estudios incluidos fueron muy heterogéneos entre sí, por ejemplo, la población fuente estaba compuesta principalmente por participantes con quejas

gástricas, y el grupo catalogado como ex fumadores estaba constituido por pacientes que habían dejado de fumar a causa de las molestias gástricas. Por lo tanto este estudio no muestra suficiente evidencia para excluir el fumado como factor de riesgo definitivo para el desarrollo de MI. (64)

Debido a estos resultados se puede plantear que en países de alta incidencia de CG, como Costa Rica, y siendo el tabaco un factor de riesgo identificado para éste según la literatura; (65) al tratarse la MI de una condición precursora de CG se recomienda considerar el fumado como factor de riesgo para seleccionar la población diagnosticada con MI y amerite seguimiento, en conjunto con los demás factores de riesgo descritos.

4.1.3 Ingesta de sal

Un metaanálisis publicado en 2010 (66), revisó de manera sistemática 17 artículos sobre la asociación entre la exposición a la sal en la dieta y la metaplasia intestinal gástrica. La exposición a la sal se estimó evaluando el consumo de alimentos salados, la preferencia por alimentos salados, el uso de sal de mesa o la excreción urinaria de sodio. La heterogeneidad fue grande en cuanto a los artículos alimenticios evaluados, las categorías de consumo y el análisis de los datos. El OR fue de 1.68 (IC 95%) = 0.98-2.90) para la asociación entre carne salada y metaplasia intestinal. Hubo una asociación positiva, no estadísticamente significativa, entre la metaplasia intestinal y la excreción urinaria de sodio. Por lo tanto, la vigilancia del cáncer gástrico con cribado de lesiones premalignas en una población con alto contenido de sal podría no ser necesaria. (50)

4.1.4 Reflujo Duodeno-gástrico de ácidos biliares

En 1986, Houghton, et al. plantearon que el reflujo duodeno gástrico de ácidos biliares podía generar cambios histológicos en la mucosa gástrica, por lo que decidieron tomar biopsias gástricas múltiples y aspirados de jugo gástrico en 108

pacientes sometidos a una gastroscopia rutinaria. Encontraron que los niveles totales de ácidos biliares fueron significativamente mayores en pacientes con gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia, pero no así en pacientes con gastritis crónica, sugiriendo que los ácidos biliares intragástricos pueden estar implicados en cambios histológicos premalignos de la mucosa gástrica y, por tanto, desempeñar un papel en la carcinogénesis gástrica.(67)

En 2010, un grupo de la Instituto de Gastroenterología de la Habana, Cuba, se reprodujo este estudio, con una muestra de 39 pacientes a los cuales se les realiza EGD con aspirado gástrico y toma de biopsias. Al concluir la investigación se observó que la metaplasia estuvo presente en 48,7 % de los 39 pacientes estudiados. Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la distribución de HP y la presencia de MI, siendo la localización más frecuente de la MI la región antral (84,3 %). Finalmente se determinó que en los pacientes con reflujo duodenogástrico la presencia de *Helicobacter pylori* no parece estar asociada a grados intensos de metaplasia. (20)

Pese a que es un factor a tomar en cuenta, la MI gástrica se ha descrito con mayor frecuencia en casos de gastrectomías subtotales, sin embargo, son necesarios más estudios para poder considerarse como un factor de riesgo aislado para definir el seguimiento de los pacientes con MI.

4.1.5 Pólipos colónicos

Se encontró un estudio turco en el cual se buscó identificar una asociación de pólipos de colon con MI gástrica. Fue un estudio de tipo retrospectivo de casos y controles, transversal, en una institución de atención terciaria en Turquía. Se revisaron tanto informes de patología como de endoscopia. El grupo de estudio constaba de 400 pacientes con pólipos adenomatosos colónicos, y el grupo control comprendía 360 pacientes sin pólipos adenomatosos de colon en la colonoscopia. Los resultados obtenidos evidenciaron que el riesgo de MI gástrica fue 1,42 veces mayor en el grupo de estudio ($p < 0,05$). El riesgo de MI en pacientes mayores de 50 años con pólipos de colon fue 3,35 veces mayor que en aquellos de menos de

50 años ($p < 0,05$). El riesgo de infección por *Helicobacter pylori* en el grupo de estudio fue 1.07 mayor que en el grupo control ($p < 0,05$). La prevalencia de infección por *H. pylori* fue mayor sólo en pacientes con displasia de pólipos colónicos de alto grado ($p < 0,05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de MI incompleta entre los grupos ($p < 0,05$). (68)

Este último es un estudio reciente, la evidencia encontrada es escasa por lo que se necesitan nuevas investigaciones que den validez para tomar la presencia de pólipos colónicos como factor de riesgo individual para desarrollo de MI.

4.1.6 Antecedente de cirugía gástrica

El número de pacientes que se someten a vigilancia endoscópica después de la gastrectomía subtotal ha aumentado recientemente, lo que se debe a la mejora de la supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico. Sin embargo, es difícil detectar el cáncer gástrico precoz durante la vigilancia endoscópica porque el estómago remanente suele deformarse después de la resección quirúrgica, y los cambios en la mucosa en el muñón gástrico son graves debido al reflujo biliar. (69) Como se describió previamente, el reflujo biliar se asocia a desarrollo de MI.

La mayoría de los cánceres residuales son de tipo intestinal y usualmente ocurren en sitios no anastomóticos. En este grupo de pacientes, en caso de detectar MI incompleta o de tipo III, tras métodos de tinción para sialomucinas y sulfomucinas en el espécimen resecado, se sugiere posterior seguimiento endoscópico. La vigilancia endoscópica no sólo debe centrarse en el sitio anastomótico, sino también en el resto del remanente gástrico. (69)

4.1.7 Xantelasmas

En 2015 se publicó un estudio que podría considerarse innovador, el cual valoró la asociación de la presencia de xantelasmas gástricos con lesiones precursoras de

cáncer gástrico. Se trata de un estudio de casos y controles, incluyó 1400 pacientes, los cuales se sometieron a una endoscopia electiva en un servicio de gastroenterología en un hospital de entrenamiento en Turquía. Los pacientes con xantelamas gástricas y atrofia y / o metaplasia intestinal constituyeron el grupo de estudio (n = 55). El grupo control incluyó pacientes con gastritis atrófica y / o metaplasia intestinal (n = 50). La gastritis atrófica multifocal fue significativamente más frecuente en pacientes con xantelasma gástrico (41,8 frente a 26,0%, $p = 0,03$). Los pacientes con xantelasma múltiple tuvieron una tasa significativamente mayor de metaplasia intestinal ($p = 0,02$) y una mayor puntuación OLGIM ($p = 0,02$) en comparación con aquellos con un único xantelasma. Se detectó displasia en 8 (14,5%) pacientes con xantelasma y 4 (8,0%) pacientes sin xantelasma ($p = 0,2$). Finalmente concluyen que los xantelasma gástricos podrían considerarse un signo endoscópico de advertencia para la presencia de gastritis atrofia multifocal y metaplasia intestinal avanzada. (70)

Pese a lo innovador del estudio, la evidencia no es suficiente para recomendar en las guías propuestas en este trabajo, que la presencia de xantelasma sea considerada un factor de riesgo que determine el seguimiento en los pacientes con MI.

4.1.8 Antecedentes familiares de cáncer gástrico

Se ha demostrado que los pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico corren mayor riesgo de desarrollar MI, pero el riesgo de desarrollar adenocarcinoma ha sido menos aclarado. (71)

4.1.9 Edad

En el 2013 se publicó en la revista Gut a Liver un estudio multicéntrico prospectivo que evaluó la relación de múltiples factores de riesgo de GA y MI. Se encontró una asociación de riesgo independiente de MI en el grupo de edad que va de los 40 a

los 59 años con una razón de probabilidad (OR) de 3.16, mientras que para el grupo mayor de 60 años la razón de probabilidad (OR) fue de 3,25. (25,55)

En ese mismo año (2013), se publicó un artículo de revisión que evaluó la prevalencia, epidemiología y características clínicas de la MI. Se observó un aumento significativo de la prevalencia de MI gástrica con la edad, determinó que el grupo etario entre los 50 y los 59 años presentaba una mayor prevalencia de ésta, correspondiendo a un 34% de la muestra estudiada. (37)

En 2015 se publica un estudio retrospectivo llevado a cabo en un hospital público en Van, Turquía, en donde se analizaron las muestras histológicas obtenidas de 4050 EGD realizadas, de éstas 560 fueron diagnósticas de MI, principalmente en el grupo de pacientes mayores de 50 años, por lo que se concluye que la edad también es factor de riesgo para el desarrollo de MI. (21)

4.2 MI como factor de riesgo para desarrollo de cáncer gástrico

4.2.1 Tipo de Metaplasia Intestinal

Se ha descrito que el tipo de MI, según la clasificación antes expuestas, se asocia con un mayor riesgo de progresión a CG, principalmente la MI de tipo III. Turquía presenta en la región de Van una población de alta incidencia de cáncer gástrico, en un estudio retrospectivo publicado en 2015 se encontró que el tipo de MI más frecuente en dicha población fue la de tipo III. Hallazgo de esperarse por lo descrito en la literatura. (8,21)

Rugge et al, (8) en el cual se encontró una fuerte asociación entre MI de tipo colónico y OLGA de alto riesgo OLGA (III y IV) lo que confirma implícitamente un "riesgo biológico" relacionado con la MI de tipo sulfomucina.

La histoquímica para el subtipaje de MI podría teóricamente recomendarse para pronosticar el riesgo de cáncer gástrico asociado a la gastritis, sin embargo, debido a los hallazgos documentados en los que hay buena correlación entre el tipo y el estadiaje en OLGA descartaría la necesidad de invertir en histoquímica costosa si se pueden obtener las mismas conclusiones con este sistema de estadiaje de la GA.

4.2.2 Extensión de la metaplasia intestinal

Teóricamente, cuanto más extendida es la MI, mayor es la probabilidad de que cualquier célula metaplásica (o grupo de células) se vuelva displásica o neoplásica. Esto estaría de acuerdo con los hallazgos en otros estudios que han demostrado que la extensión topográfica de la MI se correlaciona con el riesgo de cáncer gástrico.(19)

Cassaro et al.(72) enfatizan la importancia de la extensión de la MI como un marcador de riesgo alternativo para el cáncer gástrico. En su publicación definieron dos formas de MI extensa: (i) magenstrasse, en la que MI se encuentra sobre la menor curvatura de cardias a píloro; (ii) difusa, en la cual toda la mucosa gástrica excepto el fondo tiene lesiones de MI. Estos patrones topográficos de intestinalización muestran un mayor riesgo de cáncer. Además, Cassaro et al. Señaló que las lesiones tipo III o MI incompletas se han mencionado como sinónimo de MI extensa.(72)

En otros estudios se ha demostrado que la extensión de la MI se correlaciona con la extensión del fenotipo incompleto de MI y que estas 2 características se asocian significativamente con un aumento del riesgo de cáncer.(8)

A partir de la determinación de factores de riesgo se han propuesto escalas de puntaje en base a estos con el fin de definir cuales pacientes son candidatos a seguimiento endoscópico ante el diagnóstico de MI, (73) sin embargo, no han sido

mundialmente validados. La presencia de HP, el hábito de fumado, los AHF de CG, la edad y la extensión de la MI han sido los más estudiados y se tomarán en cuenta en la elaboración de la propuesta final de este trabajo.

Capítulo 5

Técnicas Endoscópicas Auxiliares para el diagnóstico de MI

El estándar actual en la práctica clínica para el diagnóstico de MI consiste en la toma de biopsias al azar bajo endoscopia de luz blanca (ELB), (56) sin embargo, ésta no puede diferenciar y diagnosticar con exactitud las lesiones gástricas preneoplásicas, documentándose una baja correlación endoscopia-histología. (4)

Algunos hallazgos observados con ELB, descritos en la literature, como la observación de depósitos finos y blancos en zonas de la mucosa gástrica podrían orientar a la presencia de MI; sin embargo, el valor de este u otros signos endoscópicos para el diagnóstico de MI permanece sin establecer. (4)(74)

La precisión diagnóstica aumenta con el uso de técnicas endoscópicas auxiliares como la cromoendoscopia ya sea vital o digital, y técnicas de magnificación. El uso tinciones como azul de metileno, indigo carmín o ácido acético se han asociado con un aumento en la exactitud diagnóstica por correlación histológica de lesiones premalignas, principalmente de metaplasia intestinal y displasia. (2) (75)(76)(77)

Se han desarrollado varios métodos endoscópicos que han demostrado mejorar la detección de lesiones endoscópicamente visibles, sin embargo, conllevan una curva de aprendizaje y un dominio de los términos endoscópicos para el establecimiento de programas de cribado.

5.1 Patrones Endoscópicos Básicos

Como se mencionó anteriormente, las nuevas técnicas diagnósticas implican un entrenamiento adecuado y ameritan el conocimiento de múltiples variables endoscópicas para mejorar la precisión diagnóstica.

El endoscopista debe estar en capacidad de evaluar e identificar:

5.1.A Patrón mucoso: Criptas

5.1.A.1 *Forma*: normal (patrón circular / ovalado de las glándulas), displasia (aspecto de túbulo bien delineado o veloso o patrón glandular de cresta) o neoplasia (el patrón glandular es claramente irregular con distorsión de la arquitectura con ausencia del patrón glandular)

5.1.A.2 *Distribución*: normal (bien delineado, imagen “margarita”), displasia (fusionada/tubulizada) o neoplasia (irregular, distorsionada) (74)

5.1.B Vascularidad

5.1.B.1 *Patrón vascular*: regular (vasos bien definidos en el centro o rodeando las glándulas) o irregular (áreas con vasos claramente anómalos asociados con la distorsión de la arquitectura).(74)

5.1.B.2 *Grosor vascular*, el cual se considera un concepto subjetivo de los vasos, ya que depende de la opinión del endoscopista caracterizarlos como normales, delgados o gruesos. (74)

5.1.B.3 *Densidad vascular*, la cual puede ser alta (casi todas las glándulas están rodeadas de vasos rojizos con algunas áreas con aglomerados vasculares posibles) o baja (no se observan vasos claramente circundantes a todas las glándulas, vasos de color pálido). A partir de este punto surge el concepto de Densidad vascular variable (DVV) definido por la presencia o ausencia de áreas alternas de alta y baja densidad en un sitio específico de mucosa evaluada. (74)

5.1.C Otros Hallazgos

5.1.C.1 *La sustancia opaca-blanquecina*, que corresponde a material blanco por encima de la mucosa que podría estar bien definido (regular) o no (irregular) mediante el uso de ELB. (133)(74)

5.1.C.2 *Patrón de Cresta azul clara (CAC)*, que se describe como la presencia de zonas azul-blanquecinas ligeramente elevadas en el área de mucosa evaluada mediante técnicas de cromoendoscopia. (74)

La evaluación de éstos conceptos ha llevado al surgimiento de múltiples clasificaciones endoscópicas según el tipo de tecnología utilizada con el fin de unificar conceptos, sin embargo, la evidencia limitada en el uso de éstas ha dificultado su estandarización.

Como ya se ha mencionado, la precisión diagnóstica de dichas variables va de la mano con la experiencia del endoscopista, de ahí que el entrenamiento en la identificación de estos parámetros debe implementarse para el desarrollo de programas de detección de lesiones premalignas.

5.2 Preparación de la mucosa gástrica previa endoscopia

La esofagogastroduodenoscopia (EGD) diagnóstica ofrece una oportunidad única para diagnosticar la neoplasia esofagogástrica temprana. La visibilidad de la mucosa es fundamental para detectar anomalías sutiles de la mucosa, sin embargo, la saliva tragada, el moco gastrointestinal y la bilis, cuya presencia se ve exacerbada por el período previo de ayuno requerido en la preparación, pueden oscurecer la visualización de la mucosa. (78) Por lo tanto, para el diagnóstico endoscópico preciso de la MI y otras lesiones premalignas se requiere la adecuada eliminación del moco (77)(76)

Se han realizado estudios utilizando N-Acetil cisteína como mucolítico y simeticona como antiespumante; ambos están disponibles a nivel del sistema de seguridad social costarricense.

5.2.1 Simeticona: es un polímero lineal de siloxanos metilados, no se absorbe vía oral (VO). Actúa dispersando y previniendo la formación de burbujas de gases rodeadas de mucosidades, disminuyendo la tensión superficial de las burbujas.

5.2.2 N-acetilcisteína (NAC): posee un grupo sulfhidrilo libre que rompe los puentes disulfuro, resultando en la descomposición de la glicoproteína mucosa en subunidades pequeñas que conduce a la disrupción de la estructura del gel y a la desintegración de la tapa mucoide en el estómago. (16)

El uso de mucolíticos como premedicación para una EGD se ha descrito en algunos estudios, uno de ellos en la década de los setentas, realizado para evaluar la utilidad de cromoendoscopia con azul de metileno (AM), utilizando la N- acetil cisteína con el fin de preparar la mucosa gástrica, eliminando el moco, previo a la aplicación de la tinción. La NAC se preparó en forma de una solución al 10% (mezclando 10 ml de NAC al 20% con 10 ml de agua); esta solución se dispersó después sobre la mucosa gástrica en un patrón definido durante el examen endoscópico. La remoción de la capa mucosa mejoró la exposición del epitelio metaplásico al AM. (16)

En el 2012, se llevó a cabo en Reino Unido un estudio rdbdomizado, controlado diseñado para determinar si la premedicación con una solución que contenía simeticona y NAC mejoraba la visualización de la mucosa en un grupo aleatorizado de pacientes que asistían a la gastroscopia de diagnóstico en un servicio de endoscopia del Hospital de la Universidad de Southampton. Incluyó 69 pacientes. cada paciente tuvo una preparación estándar de EGD en el hogar que consistió en

6h de líquidos claros solamente VO y un periodo NVO 2h previo estudio. La población estudiada se dividió al azar en tres grupos: (78)

Grupo 1 correspondiente al control estándar = preparación estándar de EGD solamente

Grupo 2 que correspondió al control de agua = preparación estándar de EGD + 100 ml Agua estéril VO 20 min previo EGD

Grupo 3 constituido por los sujetos que recibieron la solución = preparación estándar de EGD + 100 ml Agua estéril + 2,5 ml de simeticona + 3 ml de NAC VO 20 min previo EGD

El estudio arrojó resultados positivos, mostrando una clara mejoría en la visibilidad endoscópica utilizando la combinación de un agente mucolítico + antiespumante como bebida de premedicación. La preparación mejorada reduce el tiempo necesario para la EGD; por consiguiente, esto permite más tiempo para que el endoscopista se centre en la identificación de lesiones sutiles.(78)

Por lo tanto, la evidencia sugiere el uso de premedicación antes de una EGD para mejorar la detección de lesiones, ya sea utilizando NAC, simeticona o ambas (2,5 a 3cc VO) al menos 20 min antes del procedimiento y cumpliendo una preparación estándar de al menos 8 horas en el hogar.

5.3 Herramientas Endoscópicas diagnósticas de MI

Desde la primera descripción de una gastroscopia rígida en 1868 y posteriormente semiflexible en 1932 en Alemania, la endoscopia gastrointestinal (EGI) ha evolucionado de forma constante. Alrededor de los años 60's se desarrolló el fibroscopio y en 1983 surgió la video endoscopia que conocemos a la fecha gracias a un sensor de imagen acoplado a la punta del endoscopio. Actualmente existen numerosos adelantos en EGI en relación a la calidad de imagen y al diagnóstico de patología gastrointestinal (75) (77)

En los últimos 10 años se han desarrollado diferentes modalidades para mejorar la calidad de imagen, las cuales se agrupan en cuatro categorías

- Alta resolución y magnificación
- Endoscopia de contraste
- Autofluorescencia
- Histología *in vivo*

5.3.A. Endoscopia de Alta resolución o endoscopia de realce

Contiene dispositivos de carga acoplada de última generación los cuales permiten capturar más de un millón de píxeles digitales con respecto a los 300 000 de la endoscopia convencional, mejorando resolución y calidad de la imagen. Sin embargo, no se ha demostrado superioridad al uso de endoscopia convencional más cromoendoscopia. (79)

5.3.A.1 Endoscopia de aumento o magnificación

Aumenta la imagen 1.5 a 150 veces lo cual permite caracterizar mejor las lesiones como esófago de Barrett, MI y otras lesiones gástricas (**Figura 1**). Es operador dependiente, consume tiempo y su técnica no está estandarizada. (76)(79)

La observación de Guelrud y colaboradores utilizando endoscopia con magnificación describe 4 patrones de la mucosa gástrica que vale la pena mencionar: (80)

1: Patrón de fosas redondas, un patrón característico de huecos de puntos circulares ordenados y regulares

2: Patrón de fosas reticulares, hoyos circulares u ovales y de forma y disposición regulares

3: Patrón veloso en donde no hay hoyos presentes sino una apariencia de vellosidad fina, dichas vellosidades tienen una forma y una disposición regulares

4: Patrón estriado, no hay hoyos presentes sino un patrón cerebriforme por la forma regular y disposición de las vellosidades.

Los resultados de su observación sugieren que el tipo 3 y el tipo 4 se correlacionan con la identificación histológica de MI gástrica, (80) Sus resultados coinciden con la literatura revisada, en donde los hallazgos endoscópicos que han demostrado mayor correlación con los hallazgos histológicos se encuentra la presencia de vasos regulares con mucosa circular / oval que rodea los vasos gruesos regulares en el centro de la glándula se asocian con una histología normal, la mucosa de aspecto tubulo-vellosa se asoció con metaplasia intestinal; y la presencia de vasos irregulares y alteración de la arquitectura mucosa se asoció con displasia

5.3.B Endoscopia de contraste

A pesar de que la endoscopia se considera el método de elección para la detección de las condiciones premalignas gástricas y el cáncer precoz, la correlación entre los hallazgos de la endoscopia convencional y los hallazgos que reporta la histología es considerada inadecuada.

La implementación de herramientas diagnósticas auxiliares como la cromoendoscopia, definida como el conjunto de técnicas de tinción (digitales o vitales) de la superficie mucosa del tracto gastrointestinal a través de procedimientos endoscópicos que permiten visualizar de forma evidente algunos detalles, realzar o delimitar lesiones ya detectadas y, en último término, facilitar el diagnóstico de lesiones que pasan inadvertidas con técnicas convencionales, (81) cuyo uso ha mejorado la precisión diagnóstica de lesiones premalignas.

Aún faltan criterios de homogenización de los hallazgos endoscópicos diagnósticos que sean aplicables en la práctica clínica. (51)

5.3.B.1 Cromoendoscopia vital

Técnica de tinción durante el procedimiento endoscópico mediante el uso de diversos colorantes. El interés por esta técnica ha aumentado ya que es sencilla, de bajo costo, rápida y prácticamente exenta de efectos adversos. (81) (77)La cromosendoscopia con tinciones puede ser selectiva con aguja de esclerosis o pancromosendoscopia con catéter de spray. Las tinciones encontradas en la literatura se caracterizan en la tabla 5. Las que tienen más evidencia de uso en la evaluación de la mucosa gastrointestinal se detallan más adelante.

Tabla 5. Principales tinciones para uso en estudios del tracto gastrointestinal

Tinción y tipo	Mecanismo de Acción	Coloración	Uso	Dosis
Contraste				
1. Índigo Carmín	Contraste	Azul	Pólipos, lesiones premalignas	Solución a 0.1%-0.5% (10-20 mL)
2. Ácido Acético	Contraste	Blanca	Pólipos, lesiones premalignas, gastritis	Solución al 1%-3% (10-20 mL)
Absorción				
1. Lugol	Afinidad por glucógeno	Café oscuro	Lesiones premalignas y malignas	Solución al 0.8%-2% (5-10 mL)
2. Azul de Metileno	Absorción del epitelio	Captación +	Esófago de Barret, MI, CUCI	Solución a 0.5%-1% (10-20 mL)
3. Azul de Toluidina	Tiñe núcleo celular	Captación +	Lesiones malignas	Solución a 1%
4. Violeta de Cresilo	Tinción nuclear	Captación +	Lesiones malignas y Esófago de Barret	
Reactivas				
1. Rojo Congo	Indicador de pH	Rojo	Cáncer gástrico	0.3%-0.5%
2. Rojo Fenol	Indicador de pH	Amarillo	HP	Rojo fenol a 0.1% + urea a 5%
Tatuaje				
1. Tinta china	Tatuaje	Negro	Demarcación de lesiones	Dilución 1: 100

Modificada de Cromoendoscopia. Cuadro 1: Tinciones utilizadas con más frecuencia. Revista de Gastroenterología de México 2010

5.3.B.1.1 **Azul de metileno (AM)**: cuyo nombre científico es cloruro de metiltionina, tiene forma de cristal o polvo cristalino, es incoloro y estable al aire, sus diluciones en agua o alcohol son de color azul intenso y es fácilmente soluble en agua. Tiene la capacidad de colorear el epitelio absortivo normal del intestino delgado y colon, lo que le da la capacidad de ser absorbido en las áreas de metaplasia intestinal de esófago y estómago. (82)

Históricamente, le han sido atribuidos múltiples usos como en acuicultura o para el manejo del shock séptico en medicina; como agente colorante para cromoendoscopia se ha descrito su uso desde 1975, (77) como parte de un estudio de la historia natural de MI gástrica, se buscó desarrollar una técnica que permitiera la tinción mucosa selectiva de la lesión. (4,36,77)

El uso de agentes de cromoendoscopia de absorción como el AM, además de permitir la identificación precisa de la lesión sugestiva de MI, proporciona al endoscopista una estimación de la extensión de la MI en la mucosa evaluada y de esta manera se asegura la exactitud de la zona para toma de biopsias al estudiar los marcadores histológicos de este epitelio precursor de neoplasia gástrica.(77)

Fennerty et al, en su publicación en la Revista Gastrointestinal Endoscopy plantearon el diagnóstico de MI mediante una técnica selectiva de tinción mucosa con AM. En dicho estudio utilizaron una preparación de AM como una solución al 0,5% mezclando 10 ml de azul de metileno al 1% con 10 ml de agua; los pacientes fueron premedicados con un agente mucolítico (NAC). Durante la endoscopia la solución se esparció sobre la mucosa y luego se irrigó con agua (300-600 ml) que se aspiró a continuación a través del canal de succión del endoscopio. La mucosa gástrica normal no se tiñe con AM, mientras que la mucosa intestinalizada tomará la evaluación cromoendoscópica, la mucosa duodenal sirvió como un control positivo para la tinción. La mucosa azul-teñida fue biopsiada en 46 pacientes que demostraron una mancha positiva, de éstos, cuarenta y cuatro (equivalentes al 96%) tuvieron biopsias positivas por MI. (11)(77)

De este estudio se puede extraer la técnica de aplicación de la tinción. Además, los resultados coincidían con lo esperado, de manera que las zonas teñidas presentaban una Buena correlación con la histología. (11)

Otro estudio que respalda su uso es el de Dinis-Ribeiro et al, publicado en el 2003. Se evaluaron 136 pacientes con lesiones previamente diagnosticadas y 5 muestras de gastrectomía. El examen endoscópico se realizó con un endoscopio de aumento después de la pulverización con AM, en este caso al 1%. De acuerdo con las diferencias en el color y el patrón mucoso, se definieron grupos y subgrupos de imágenes endoscópicas y se tomaron biopsias (n = 462). Para el diagnóstico de metaplasia intestinal, tuvo una precisión del 82% (95% CI [68%, 95%]), la sensibilidad del 76% (95% CI [72%, 80%]), especificidad del 87% (IC del 95% [83%, 89%]), valor predictivo positivo del 83% (IC del 95% [80%, 87%]) Del 81% (IC del 95% [77%, 84%]). La precisión global para el diagnóstico de metaplasia completa e incompleta fue de 84% (IC del 95% [72%, 96%]) y 82% (95% IC [69%, 95%]). Para el diagnóstico de displasia, la precisión fue del 83% (IC 95% [74%, 91%]), sensibilidad 97% (95% CI [96%, 99%]), Un valor predictivo positivo del 32% (95% CI [28%, 36%]), y un valor predictivo negativo del 99%. (4)

Los resultados en ambos estudios validan su uso, la solución a utilizar de AM puede prepararse al 0.5% o al 1%. El volumen promedio de AM esparcido para una tinción completa puede ser de hasta 30cc. El tiempo sugerido para el lavado posterior a la aplicación del AM es de 2 min.(82)

Tiempo promedio de exploración durante la endoscopia para garantizar una evaluación óptima de la mucosa es de 12-24 min. (4,82)

5.3.B.1.2 Índigo carmín (IC): La técnica está basada en contrastar, dar relieve o resaltar los pequeños cambios de la mucosa, es necesario esperar unos segundos para que el índigo se establezca entre los surcos y dibuje la lesión. Las tinciones de contraste permanecen en la mucosa durante unos minutos y luego desaparecen La concentración a la que se utiliza la solución de tinción varía entre 0,1 % y 0,4% a partir de las ampollas comercializadas de 20 ml de índigo carmín al 0,4 %. Para

llevar a cabo una pancromoendoscopia con catéter difusor se requieren unas 5 a 6 jeringas de 20 ml con solución de índigo carmín al 0,1 %, (mezclando 15 ml de agua + 5 ml de índigo al 0,4), si la pancromoendoscopia es mediante bomba de lavado se deben preparar 160 ml de solución al 0,1 % en la botella de la bomba de agua, (añadiendo dos ampollas de 20 ml de índigo al 0,4 + 120 ml de agua).

Hay varios estudios que validan su uso, entre ellos se puede mencionar:

Un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en Japón, publicado en el 2013, el cual evaluó el uso de endoscopia convencional y el uso de tinción IC en el diagnóstico de MI. La técnica utilizada para la tinción fue mediante la pulverización de una solución de índigo carmín bajo visión directa principalmente en el sitio a evaluar y se observó la imagen de contraste. Se valoró con ambos métodos la apariencia de las vellosidades, la mucosa blanquecina y la superficie de la mucosa rugosa. El patrón gástrico se clasificó en 4 grupos nombrados como P0 (distribución fina dividida por surcos estrechos), P1 (mucosa de aspecto de rejilla larga o circular), P2 (surcos anchos de distribución irregular) y P3 (distribución de aspecto vellosa). Las categorías P2 y P3 fueron indicadores útiles para el diagnóstico endoscópico de MI y displasia, respectivamente.(77)

Recientemente se publicó un estudio peruano en el cual se analizó el uso de bicromoendoscopia con índigo carmín asociado a ácido acético en pacientes que ya habían sido diagnosticados con MI, Gastritis atrófica o DBG y se les realizó una endoscopia de seguimiento antes de los 6 meses de la endoscopia inicial. Finalmente se concluyó que los pacientes con lesiones premalignas gástricas presentan lesiones sincrónicas de mayor severidad histológica que se ponen de manifiesto al realizar una endoscopia sistemática que incluye el uso de bicromoendoscopia con ácido acético e índigo carmín por lo que se recomienda su implementación en programas de seguimiento. (81)

5.3.B.1.3 Ácido Acético: es el componente principal del vinagre, es un ácido débil y puede modificar las propiedades ópticas del epitelio alterando ligeramente el pH

o alterando de forma reversible la estructura de las proteínas celulares. Después de la aplicación de ácido acético, la luz blanca se refleja desde la superficie de la mucosa. Esto se conoce como la reacción acetófito, que es prominente en el epitelio columnar. Históricamente se ha utilizado en el cribado de la neoplasia del epitelio cervical uterino. En gastroenterología, se utiliza para explorar la unión esofagogástrica para analizar la metaplasia columnar en el esófago de Barrett. (75)

Recientemente se publicó en la Revista Gastrointestinal Endoscopy un estudio que evaluó la precisión diagnóstica y la reproducibilidad de la cromoendoscopia de ácido acético (AAC) para determinar la extensión de la IM gástrica. Se realizaron EGD de detección realizando una instilación de ácido acético al 1,5% posteriormente, se realizaron biopsias dirigidas en las 5 localizaciones intragástricas estándar del sistema Sydney actualizado. La precisión diagnóstica global de AAC fue del 89,0%, y la sensibilidad y especificidad fueron del 77,6% y 94,4%, respectivamente. (83) La especificidad para el cuerpo gástrico fue > 94%. Concluyendo que la AAC es una herramienta válida y reproducible para determinar el grado de IM gástrico y puede servir como un método práctico para identificar poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico. (75)

5.3.B.2 Cromoendoscopia digital

Consiste en una técnica endoscópica para incrementar la visión de la superficie y vasculatura de la mucosa. (81) (77) (84) A continuación se describen algunas de las tinciones digitales más estudiadas.

5.3.B.2.1 Aumento de color de imágenes espectrales flexibles (FICE)

Consiste en una tecnología de estimación de espectro, lo cual hace posible la observación de un tejido con mayor definición al modificar el espectro de la luz blanca. (85)

Se ha demostrado su efectividad en múltiples estudios, por ejemplo, Kikuste et al, en un estudio publicado en el 2014, en el cual evaluaron a 126 paciente mayores de 50 años a los cuales se les realizó una EGD utilizando tecnología FICE, se encontró una Buena correlación con los hallazgos endoscópicos y la evaluación histológica utilizando el Sistema OLGIM. (86)

5.3.B.2.2 Endoscopia de imagen de banda estrecha (NBI por sus siglas en inglés: Narrow Band Imaging)

La imagen de banda estrecha (NBI) es una tecnología de mejora de imagen óptica que utiliza dos haces de luz de longitud de onda corta que son 415 nm (azul) y 540 nm (verde) (87)(88), para esto utiliza un sistema de filtros para transmitir estos componentes del espectro de la luz (azul, verde), los cuales se absorben por los vasos sanguíneos de la mucosa, pero no son absorbidos por la mucosa circundante a éstos, generando un efecto de contraste entre vasos y mucosa. En consecuencia, la visión de los capilares se distorsiona menos cuando se compara con la luz blanca de la endoscopia y delinea más detalles de la superficie. (88)(79) Con NBI, las áreas de metaplasia intestinal aparecerán como zonas blanquecinas. Esto es particularmente útil porque esto puede no ser evidente por la endoscopia de luz blanca en absoluto. También puede haber áreas descritas como de cresta de color azul claro, que son líneas azul-blancas visibles en la superficie epitelial. Con una ampliación adicional, la apariencia de las vellosidades será evidente. (79)

Un estudio prospectivo realizado en un Hospital Universitario en Rotterdam, publicado en el 2010, comparó la efectividad de la endoscopia con luz blanca (ELB) convencional y el uso de endoscopia con NBI en el diagnóstico de metaplasia intestinal en una población previamente diagnosticada con MI o displasia gástrica en la cual se realizó un segundo estudio endoscópico de vigilancia, la valoración inicial fue con ELB, posteriormente con NBI, las lesiones sospechosas para la MI se definieron como zonas blanquecinas con un patrón irregular de la mucosa, y

sospechosas para displasia cuando había una pérdida completa del patrón arquitectónico y mucoso. Al menos una biopsia dirigida fue tomada de todas las lesiones endoscópicas sospechosas por NBI o ELB. Además, se obtuvieron cuatro biopsias aleatorias (dos del antro y dos del ángulo). Los resultados obtenidos la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y negativos de la ELB fueron 51, 67, 62 y 55%, respectivamente. Para NBI, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron de 71, 58, 65 y 65%, respectivamente. La especificidad fue ligeramente mayor para ELB ($P = 0,04$), mientras que la sensibilidad fue considerablemente menor para ELB que para NBI ($P < 0,001$). Concluyendo que, aunque NBI muestra una sensibilidad mejorada para la detección de lesiones gástricas premalignas sobre ELB, el muestreo de biopsia al azar sigue siendo necesario en la vigilancia de los pacientes con lesiones gástricas premalignas por lo que se sugiere la ampliación de estudios. (88)

Según el meta-análisis de Song et al, publicado en el 2014 el uso de NBI para el diagnóstico de MI tuvo una sensibilidad de 0,65 (IC del 95% = 0,56-0,74), y la especificidad fue 0,93 (IC del 95% = 0,88-0,97), la sensibilidad aumentó con el uso añadido de magnificación endoscópica fue de 0,76 (IC del 95% = 0,61-0,87). (87)

En otro estudio valorado, de tipo prospectivo, multicéntrico de Pimentel-Nunes et al, publicado recientemente en la revista Endoscopy, se presentó un trabajo hecho con el fin de describir la precisión diagnóstica en tiempo real de la Endoscopia de alta resolución (EAR) con y sin NBI en el diagnóstico de metaplasia intestinal gástrica y displasia. En dicho estudio se establecieron 3 regiones topográficas a evaluar (cisura, antro y cuerpo), inicialmente utilizando luz blanca, luego NBI y finalmente se tomaron muestras para análisis histológico. Se estableció una escala de Clasificación endoscópica de la metaplasia intestinal gástrica (EGGIM por sus siglas en inglés) y se correlacionó con el OLGUIM. (51) Se concluyó que la precisión diagnóstica global de la EAR + NBI fue mayor al 95%. (51)

Cuando se analizaron los niveles de exactitud para las diferentes etapas de la metaplasia intestinal, el beneficio adicional de la NBI fue mayor en OLGIM III / IV que en OLGIM I / II. Además, las tasas de diagnóstico correcto según la localización gástrica fueron también más altas con NBI en todas las áreas. (51)(31)

A partir de estos resultados se propone la implementación de la Clasificación Endoscópica de la Metaplasia Intestinal Gástrica (Tabla 6)

Tabla 6. Clasificación Endoscópica de la Metaplasia Intestinal Gástrica (EGGIM)

	Antro	Antro	Cisura	Cuerpo	Cuerpo
	Curvatura Menor	Curvatura Mayor		Curvatura Menor	Curvatura Mayor
Sin MI	0	0	0	0	0
MI focal (<30%)	1	1	1	1	1
MI Difusa (>30%)	2	2	2	2	2

Modificado la Clasificación EGGIM con NBI de Pimentel-Nunes et al

Una puntuación EGGIM de 5 se identificó como el valor óptimo de corte para identificar a los pacientes con OLGIM III / IV, con una sensibilidad del 94,2% y una especificidad del 95,2%. (86%). (38)(51)

En el año 2013, la Revista Escandinava de Gastroenterología se publicó una Revisión sistemática del diagnóstico de trastornos premalignos gástricos y neoplasias con tecnologías endoscópicas de alta resolución en las que se incluyeron 31 estudios de NBI, 7 estudios de FICE y ningún estudio para i-scan ya que ninguno cumplía con los criterios de inclusión establecidos. Debido a la falta de homogeneidad en las definiciones de hallazgos endoscópicos únicamente hubo concordancia en el hecho de que para el diagnóstico de MI con el uso de NBI se encontró que una cresta / patrón mucoso tubulo-velloso se asoció a la presencia de

MI en la histología con sensibilidad y especificidad de 0,86 (IC del 95%: 0,82- 0,90) y 0,77 (IC del 95%: 0,73-0,80), respectivamente. Debido a la insuficiencia de los datos y las diferentes definiciones, no se agregan los resultados para FICE. De dicha revisión se concluyó que se han propuesto descripciones de patrones gástricos para estudios NBI y FICE, pero aún no se ha llegado a la unificación de éstos. (38)

No se encontraron otros estudios que valoraran eficacia de múltiples modalidades en forma concomitante o que demostraran superioridad estadísticamente significativa de alguna de las modalidades, por lo que se sugiere se utilice la tecnología a disposición siempre y cuando exista un programa de cribaje estandarizado según los lineamientos que se revisaran más Adelante.

5.3.C Imagen de autofluorescencia (AFI por sus siglas en inglés)

Es una técnica de imagen basada en la emisión de fluorescencia de moléculas endógenas dentro de la mucosa cuando se exponen a luz de longitud de onda más corta. (89) La imagen obtenida presenta una coloración verde en la mucosa normal y color violeta en la mucosa anormal, principalmente la displásica.

En 2013 se publicó un estudio de So et al en el cual se evaluaba la eficacia diagnóstica de lesiones premalignas y CG temprano utilizando NBI + AFI comparado con ELB en una población de alto riesgo en Singapur. Se evaluó inicialmente con AFI, luego el endoscopio fue cambiado al modo NBI y las áreas anormales de la mucosa detectadas por AFI fueron examinadas cuidadosamente con el modo NBI usando la vista estándar y la magnificación. Los resultados coinciden con los otros estudios descritos en los cuales se definieron los criterios diagnósticos de la MI como una vellosidad o cresta del patrón mucoso con un borde brillante (signo de la "cresta azul") bajo magnificación con NBI, y los criterios diagnósticos para la displasia o el cáncer se definieron como destrucción glandular, vasos sanguíneos irregulares y presencia de línea de demarcación de la mucosa circundante, se concluye que el uso de AFI+NBI identificó significativamente más pacientes con IM que ELB lo que justifica nuevos estudios para definir el papel de

la endoscopia combinada AFI-NBI para la detección de condiciones precancerosas. (89) Algunos de los inconvenientes descritos para AFI es la imagen de baja resolución y el hecho que se han encontrado lesiones de color ambiguo, principalmente lesiones inflamatorias o isquémicas que también pueden verse violetas, por lo que debe contemplarse su uso concomitante con otro método de valoración lo cual aumentaría los costos en los programas de detección y es un punto a considerar. Ya existe un prototipo de marca Olympus de imagen trimodal que incorpora alta resolución + AFI + NBI. (4)

5.3.D Histología *in vivo*: Endomicroscopia láser confocal (CLE por sus siglas en inglés)

Es una tecnología que permite la visualización microscópica ($\times 1.000$) de la mucosa en tiempo real durante la endoscopia, a través de unas sondas de fibra óptica que se pasan por los canales de los equipos de endoscopia se logran imágenes con resolución de 1 a 2 micras (μm) en un campo de visión de 500 a 700 μm aproximadamente. (4,90)

El término confocal proviene del principio de que la iluminación y detección se llevan a cabo en el mismo plano focal. (4)

Se capta la imagen de luz fluorescente reflejada, producida dentro de las células o en su superficie, con la ayuda de agentes de contraste fluorescentes exógenos que finalmente permiten la visualización *in vivo* de la arquitectura microscópica de los tejidos, permitiendo su evaluación y diagnóstico histopatológico inmediato dentro del procedimiento endoscópico (90)

Los principales agentes de contraste utilizados son:

1. Fluoresceína de sodio cuya aplicación es intravenosa, tras su administración el efecto dura unos 30 min y los efectos secundarios descritos de cambios

de coloración en piel y orina son reversibles (39), su mecanismo de acción es a través de la difusión y tinción de la matriz extracelular, respetando el núcleo y la mucina (9,84) de esta manera realza el contorno celular y la estructura de los microvasos, no así la arquitectura intracelular. Su aplicación es intravenosa (IV), la dosis recomendada es de 5 ml de una concentración al 5%, previa prueba de sensibilidad con la aplicación IV de 1cc de colorante al 2% (39)

2. Acriflavina: agente tópico que se aplica mediante una cánula de aspersión ((142), tiene la propiedad de unión específica al ADN celular que tiñe el núcleo, la concentración sugerida es al 0,02% con la cual se han visto la mejor calidad en la imagen. Se ha descrito riesgo de carcinogenesis en animales, no hay estudios en humanos. (39)
3. Violeta de Cresilo (acetato): mancha negativamente los núcleos celulares. Se ha estudiado su uso en tejido de intestino grueso y delgado, aún falta evidencia de su uso en tejido gástrico (39)

Los patrones básicos esperables en lesiones sospechosas de MI valoradas con CLE son:

- Morfología celular: Grandes "células de cáliz" negras; delgadas, altas y brillantes células "absorbentes"
- Estructura vascular: calibre normal o helicoidales
- Arquitectura glandular: apariencia vellosa

A partir de las descripciones de estos patrones surgen estudios que plantean clasificaciones para aumentar la concordancia inter-observadores, de manera que en el estudio de Zhang y colegas utilizando Endomicroscopia láser confocal, se desarrolla una clasificación basándose en los patrones de fosas gástricas, se dividen en 7 categorías:

- Tipo A: Hoyos redondos con aberturas redondas, que representan la mucosa normal con glándulas fúndicas.

- Tipo B: patrón discontinuo, fosas cortas, con pequeñas aberturas filiformes, que representan mucosa corporal con inflamación crónica.
- Tipo C: patrón continuo, fosas cortas, con forma de varilla, fosas con apertura de hendidura, que representa la mucosa normal con glándulas pilóricas.
- El tipo D: es una cavidad alargada, tortuosa y ramificada que representa mucosa antral con inflamación crónica.
- El tipo E: disminuye el número de fosas dilatadas que representan la gastritis de atrofia crónica.
- El tipo F: representa MI y tiene aspecto de descrito como “villos-like” o que semeja vellosidades, un intersticio en el centro, y células en cubilete.
- El tipo G: representa CG con fosas normales desapareciendo, con aparición de células atípicas o glándulas

Su dominio requiere un entrenamiento intenso, pero se ha encontrado buena correlación con la histología.

Además, CLE tiene la particularidad que describe patrones que permiten diferencial in vivo los tipos de MI a través de la valoración de la forma de las células caliciformes, la presencia de células absorbentes, la arquitectura de los vasos y las criptas de la siguiente manera: (39)

- MI Completa: células caliciformes intercaladas entre células absorbentes con o sin bordes de cepillo, con criptas regulares y capilares
- MI Incompleta: menor número de células caliciformes diseminadas entre células de tipo gástrico (células mucosas); sin células absorbentes y borde de cepillo; con criptas tortuosas y ramificadas o capilares irregulares.

La sensibilidad, la especificidad para el diagnóstico de MI completa utilizando estos patrones fueron de 68,03% y 89,66%, respectivamente; y de MI incompleta de 68,42% y 83,41%, respectivamente. (39)

Los estudios actuales no han logrado demostrar superioridad de la CLE con respecto a la endoscopia convencional utilizada actualmente, y se encuentra como una de las principales limitaciones la visión demasiado pequeña de CLE (475 a 475 mm) lo cual dificulta la evaluación completa de grandes áreas. (4,39)

Pese a esto CLE muestra los beneficios clínicos de la biopsia dirigida ayudando a la selección de los sitios de biopsia apropiados para lesiones sospechosas, lo que posiblemente aumenta la tasa de resultados de biopsia positiva y reduce el número de muestras para análisis histológico gracias a la obtención de múltiples biopsias ópticas (91), sin embargo, la evidencia de su efectividad en el estudio de la mucosa gástrica amerita más estudios y el entrenamiento requerido aunado a la adquisición del equipo que cuente con la tecnología necesaria limita su aplicación. (90)

No se encontraron estudios que comparen superioridad entre todos los métodos descritos. Para la utilización óptima de cualquiera de ellas se requiere entrenamiento y un tiempo de exploración mayor que el dispuesto para la endoscopia convencional, de ahí la importancia de implementación de programas de detección endoscópica de lesiones premalignas que cuenten con criterios claros de selección e inclusión de los pacientes. Las técnicas de cromoendoscopia vital tienen la ventaja de poder utilizarse con un endoscopio convencional, y ser de menor costo, siendo más accesible en centros con recursos económicos limitados y si además se cuenta con la tecnología de cualquiera de los otros métodos digitales descritos se espera que con la creación de programas de cribado se aumente el índice diagnóstico de lesiones premalignas a corto plazo en nuestro país.

5.4 Recomendación del tiempo de duración de la endoscopia

Con respecto al tiempo de realización de la endoscopia, un estudio reciente en Singapur mostró que los tiempos de examen endoscópico de más de 7 min identificaron un mayor número de lesiones gástricas de alto riesgo incluyendo cáncer, displasia, MI y AG en comparación con los exámenes de menos de 7 min

de duración. (92) Hubo una diferencia del doble en la tasa de detección de lesiones de alto riesgo entre los endoscopistas que dedicaban más tiempo a la realización de la endoscopia con respecto a los que les dedicaban menos de 7 min a su realización, independientemente de su antigüedad. (91)

Capítulo 6

Técnicas No Endoscópicas Auxiliares para el diagnóstico de MI

La endoscopia tiene un papel primordial en la vigilancia de las condiciones gástricas premalignas y en la detección temprana de cáncer gástrico (GC). (93)

El estándar actual en la práctica clínica para el diagnóstico de MI y otras lesiones consideradas precursoras de CG consiste en cribado endoscópico asociado a la toma de biopsias al azar bajo endoscopia de luz blanca (ELB). Este enfoque puede no ser práctico porque consume mucho tiempo y tiene poca especificidad, (26,56) además no es adecuado para el uso en áreas de riesgo medio / bajo para la CG porque la endoscopia es costosa, e invasiva, pero podría ser rentable si se limita a un subgrupo de pacientes con riesgo absoluto alto para el desarrollo de CG.(93)

Ante dicha problemática, están surgiendo otras estrategias que pueden detectar lesiones precancerosas gástricas, (56) por ejemplo, en Corea, Taiwán y Japón se realizó un cribado endoscópico basado en la población con medidas positivas-altas de pepsinógeno sérico.(94)

6.1 Medición de Pepsinógeno Sérico

El pepsinógeno es una proenzima producida por la mucosa gástrica, que puede detectarse en sangre.(95)

El pepsinógeno I (PGI) es producido por las células principales corporales y fúndicas del estómago, estando sus niveles séricos en relación directa con el total de células principales presentes en la mucosa gástrica. El pepsinógeno II (PGII) es producido prácticamente por toda la mucosa gástrica, principalmente en la mucosa antral y en las glándulas de Brünner en el duodeno. (96)(97)

Los niveles de pepsinógeno I y II disminuyen cuando la mucosa gástrica se atrofia;

por tanto, reflejan su estado morfológico y funcional (98) (94)(18), de manera que, en presencia de gastritis crónica atrófica (GCA), se produce una disminución progresiva de las células principales, (caída del PGI) y reemplazo por glándulas antrales (aumento inicial del PGII), produciéndose una caída de la relación PGI/PGII. (97)

Es una prueba de bajo costo y no invasiva. Sin embargo, las variaciones geográficas y étnicas en la población, así como diferentes entidades clínicas e histopatológicas, pueden causar las diferencias en los valores óptimos de corte para las pruebas de cribado. (94,96)

Existen múltiples estudios en donde se documenta una asociación positiva con niveles séricos de pepsinógeno I (PGI) < 70 ng/ ml o una relación pepsinógeno I/II < 3 , con la presencia de MI multifocal y GCA. (26,97) Datos que apoyan el uso de los niveles séricos de PG como una herramienta para predecir la presencia de MI y a partir de ahí usarlo como criterio de ampliación de estudios o inclusión de programas de cribado al asociarlo a otros factores de riesgo.

La evidencia de estos hallazgos se describe en varias publicaciones, entre ellas, una de las más recientes es una publicación italiana de Valli De Re et al, en donde se corroboró la disminución significativa en el nivel de PG1 en el subgrupo de pacientes con gastritis crónica atrófica autoinmune (GCAA) y en el subgrupo de pacientes con antecedentes heredo familiares de primer grado de cáncer gástrico en comparación con el subgrupo control. (94,99) Además se encontró que los pacientes con OLGIM ≥ 2 se asociaron significativamente con una reducción media en el nivel sérico de pepsinógeno 1 (PG1) y una edad más avanzada en comparación con los pacientes con OLGIM etapa 0-1. Correlacionando de forma inversa los niveles bajos de PG I con un aumento en la fase OLGIM. (93).

Otro estudio prospectivo, llevado a cabo en Chile, evidenció que la relación entre PGI y PGI/II con GCA, fue inversamente proporcional y estadísticamente significativa ($p < 0,001$), obteniéndose un valor de 36 ng/ml para el PGI y 2,3 para la

relación PGI/PGII con mayor sensibilidad y especificidad para la detección de GCA moderada y severa.(97) Además se encontró relación entre la presencia de metaplasia intestinal moderada y severa en un tercio de los pacientes con un examen positivo, es decir $PGI/II \leq 2.3$ y/o $PGI \leq 20 \text{ ng/ml}$. (97)

En un estudio japonés, se realizó medición de pepsinógeno a 2.446 pacientes de la localidad de Hisayama, los cuales se encontraban asintomáticos y todos mayores de 40 años. Se dio seguimiento por un periodo de 14 años. Se categorizaron los resultados prueba positiva de pepsinógeno (niveles séricos de pepsinógeno I de 70 ng / ml y relaciones pepsinógeno I / II de 3,0) y una prueba negativa (el resto). El grupo de prueba positivo se subdividió en dos grupos, un positivo fuerte o (*“strong - positive”*) (niveles séricos de pepsinógeno I de 30 ng / ml y relaciones pepsinógeno I / II de 2,0) y una prueba positiva (el resto). Los pacientes con un test positivo, presentaron una incidencia 3,7 veces mayor de cáncer gástrico; y aquellos con un test altamente positivo, hasta 5,8 veces mayor. (99)

Siendo la Infección por HP el elemento pivote para el desarrollo de la cascada descrita por Correa, también se ha estudiado la asociación de ésta con los niveles séricos de pepsinógeno. En el estudio italiano de Valli et al, se observó que el nivel sérico mediano de PG2 aumentó con la presencia de infección por H. Pylori

En Costa Rica se han llevado a cabo varios estudios en los que se ha corroborado la relación entre el nivel bajo de PG I y la GCA (Sierra et al 2003 y Sierra et al 2006). En 2008 se llevó a cabo un nuevo estudio en una muestra representativa de la población adulta mayor costarricense (2589 personas) y fueron seleccionadas al azar de la población que participaba en el proyecto CRELES (Costa Rica: Estudio de Longevidad y Envejecimiento Saludable), se realizaron mediciones de anticuerpos contra H. pylori y niveles de PG I, ambos mediante una prueba de ELISA. Se calculó la fracción de la población que se encontraba en riesgo de sufrir lesiones gástricas precancerosas, definida por diferentes puntos de corte en las concentraciones séricas de PGI. Los puntos de corte fueron PGI menores de 20, menores de 25 o menores de 30 $\mu\text{g/L}$ para determinar riesgo de lesiones

precancerosas. En esa investigación, esos valores indicarían una población a riesgo de 6, 7 y 9% respectivamente. Al no medirse los niveles de PG II la precisión diagnóstica se consideró menor en relación a los estudios que si lo midieron. El estudio aún aparece como investigación de la UCR.

En el 2009 se publicó un artículo original que evaluó el uso de parámetros clínicos, histológicos y serológicos como predictores de extensión intragástrica de MI, en el análisis multivariable, el consumo de alcohol, MI moderada o marcada de la muestra de biopsia índice y una relación de pepsinógeno I a II $<3,0$ fueron identificados como los factores predictores más importantes para encontrar MI en los especímenes de biopsia de al menos 2 localizaciones intragástricas diferentes, además de MI moderada o marcada en 2 o más muestras de biopsia (grados severos de MI). (73)

Dinnis-Ribeiro et al, en 2004 publica un estudio transversal, de una cohorte de 136 individuos para evaluar la validez de los niveles séricos de PGI y PGII para el diagnóstico MI y displasia gástrica. Resultado una relación promedio-rango PGI / PGII de 4 (0.5- 7.5) en pacientes con CGA; 4,6 (1,9 - 6,8) en pacientes con MI de tipo I; 4.2 (1.4-5.9) en pacientes con MI tipo II o tipo III limitado al antro e incisura; 2,4 (0,4 - 5,6) en pacientes con MI incompleta extensa; y 1,3 (0,4 - 6,4) en los pacientes con DBG. Utilizando una relación PGI / PGII de <3 o $= 3$ como valor de corte para el diagnóstico de displasia, la sensibilidad fue del 70% (62-78%), la especificidad fue del 65% (57-73%) y las estimaciones del valor predictivo negativo fueron más del 90%. Concluyendo que PGI / PGII puede ser útil para la exclusión de lesiones más avanzadas (IM extensa y lesiones neoplásicas).(96) Coincidiendo con la literatura.

Este mismo grupo de trabajo, Dinnis-Ribeiro et al, en 2007 publican (76) un estudio de cohorte, prospectivo de 2001 a 2004 en el Instituto Portugués de Oncología en el que además de valorar la utilidad de los niveles de PGI y PGII, asocian el uso de cromosendoscopia de aumento con AM como parte de un programa de seguimiento de una cohorte de pacientes que ya habían sido diagnosticados con MI o GCA.

Establecieron una clasificación endoscópica de la mucosa gástrica para aumentar concordancia inter-observadores: tipo I, cuando la mucosa gástrica con patrón regular y ningún cambio de color después de la tinción con AM; Tipo II, la mucosa presenta un patrón regular y manchas azules (IIE = marcas irregulares azules u hoyos redondos y tubulares; IIF = aspecto vellosos azules o pequeñas fosas azules); tipo III, si no se nota un patrón claro ni un cambio de color, encontrando que el 83% de los del tipo II, fueron positivas para MI en el análisis histológico, el subgrupo II E más frecuentemente asociado con MI completa (62%) y II F con MI incompleta (67%); en el tipo III, se diagnosticó displasia en el 33%. Concluyendo que la clasificación propuesta para el diagnóstico de MI y displasia, mostró una validez del 82% (intervalo de confianza 95% [IC] 80-87%) y 82,5% (IC del 95%: 74-91%), respectivamente. Entre los pacientes con una relación PG I / II <3 y MI incompleta, la incidencia de displasia de bajo grado fue de 8,3 / 100 personas al año. De hecho, la combinación de la relación MI y PG I / II <3 se asoció significativamente con la progresión (relación de riesgo = 13,9), (76) por lo que podría valorarse como marcador de progresión de lesiones en estudios a futuro.

Capítulo 7

Diagnóstico de Helicobacter pylori

7.1 Métodos diagnósticos de Helicobacter pylori

H. pylori fue identificado en 1982 por Marshall y Warren.(100) H. pylori es una bacteria gramnegativa, flagelada Una bacteria de aproximadamente 3 μm de largo con un diámetro de aproximadamente 0,5 μm . (2,92) (101) H. pylori se convirtió en la primera bacteria en clasificarse como carcinógeno tipo I por el grupo de trabajo del Organismo Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en 1994. (102)

La prevalencia de metaplasia intestinal varía dependiendo de la tasa de infección por Helicobacter pylori de una población (56)

Este punto ha sido controversial a la hora de establecer las guías de lineamientos que determinen en cuales pacientes es mandatorio tamizar por HP, con que método hacerlo, y una vez establecido el diagnóstico a quien se le ofrece el tratamiento. La controversia radica en las implicaciones de salud y costo efectivas que conlleva el seguir los lineamientos, principalmente por el hecho de tener mayor incidencia en países en vías de desarrollo.

Por lo tanto, la selección del método diagnóstico debe basarse en: (103)

1. Prevalencia de la infección
2. Síntomas como por ejemplo los síntomas de alarma
3. El rango de probabilidad de que el estudio sea positivo o negativo
4. El costo
5. La disponibilidad de las diversas pruebas
6. Intervención si la prueba es positiva

Una vez definido el grupo de pacientes que es candidato a tamizar, hay que conocer los principales métodos utilizados y estudiados para el diagnóstico.

Se pueden catalogar como endoscópicos (invasivos) y no endoscópicos (no invasivos) (103,104)

7.1.1 Test endoscópicos

7.1.1.1 *Histología*: permite demostrar la presencia del organismo además de demostrar cambios en la morfología de la mucosa gástrica. (10) Para obtener resultados óptimos deben recogerse muestras de la región prepilórica (1-2 cm de píloro) y de cuerpo gástrico (curvatura mayor, cara anterior y posterior de la unión del tercio distal con los dos proximales). Las HP no colonizan las zonas de atrofia ni de metaplasia. (105) Las tinciones recomendadas para su distinción son Giemsa y la de Warthin- Starry.

7.1.1.2 *Test de ureasa rápida*: la ureasa hidroliza la urea para convertirla en amonio y anhídrido carbónico, dicha reacción es alcalina lo que modifica el color a rojo fenol que cambia de amarillo. (10,105) Para evitar falsos positivos se recomienda la suspensión de los inhibidores de bomba de protones (IBP), antagonistas de receptores H₂ y antibióticos (104) Es un estudio de bajo costo, de resultado rápido y con excelente especificidad. (10)

7.1.1.3 *Cultivo de la bacteria*: es un test que permite determina la sensibilidad a diversas terapias antibióticas, sin embargo, es un método lento, costoso por lo tanto debe considerarse para establecer pautas de tratamiento locales. (10,104,105)

7.1.2 Test no endoscópicos

7.1.2.1 *Prueba del aliento con urea marcada con ¹³C o ¹⁴C*: descrito por primera vez por Graham et al en 1987. Consiste en medir la proporción del isótopo de carbono

en el aire espirado por el paciente antes y después de la ingesta de una solución de urea marcada, si HP está presente se desdobra el enlace ^{13}C -urea o ^{14}C -urea, (95) el ^{13}C o el ^{14}C difunde a través de la mucosa gástrica a la circulación general, pasa a la circulación venosa capilar y difunde a través del plexo capilar alveolar a la luz de los alveolos siendo expulsado por la boca con el aliento expirado. Debe tenerse en consideración que el ^{13}C es un isótopo estable, mientras que el ^{14}C es un isótopo radiactivo, por lo tanto, el primero se recomienda cuando se requiera realizar el test en pacientes embarazadas y niños. (105)

7.1.2.2 *Serología*: valora anticuerpos específicos contra HP, indica si ha habido exposición al germen,(10) utiliza la técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA). Se describen falsos negativos en adultos mayores con atrofia gástrica importante y en niños de países desarrollados que producen escasa cantidad de Ac-antiHP, (105) La principal desventaja que presenta este tipo de test es que no diferencia entre una infección activa y una infección previa, por consiguiente, no se recomienda su uso para control posterior a tratamiento de erradicación del HP.

7.1.2.3 *Antígeno fecal para HP*: detecta Ag de HP en las heces de sujetos infectados, (105) se ha documentada eficacia tanto para el diagnóstico inicial como para seguimiento posterior al tratamiento de erradicación. (103) Gisbert et al realizaron un meta-análisis el cual evidenció superioridad en el uso de antígenos monoclonales sobre los policlonales. (106)

En la tabla 7 se hace una valoración de la sensibilidad y especificidad para cada uno de los métodos diagnósticos

Tabla 7. Comparación de sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnósticos para Helicobacter Pylori (104)

TEST	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
HISTOLOGÍA	95%	98%
UREASA RÁPIDA	90%	95%
CULTIVO	VARIABLE	HASTA 100%
PRUEBA ALIENTO	95%	95%
Ag FECAL	95%	95%
SEROLOGÍA	85%-90%	79%-90%

Las recomendaciones dadas para determinar cuáles pacientes tamizar varían según la población estudiada, sin embargo, los últimos lineamientos publicados llegaron a las siguientes conclusiones: (32)

- Para el diagnóstico no invasivo se recomienda la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C utilizando, como alternativa debe valorarse el uso de la prueba de antígeno en heces que utilice un método de ELISA monoclonal y no se recomienda el uso sistemático de la serología.
- Deben tenerse consideraciones especiales tanto si se realiza una prueba no invasiva como si se lleva a cabo una prueba diagnóstica invasiva, se recomienda suspender los IBP al menos 2 semanas antes de la evaluación, además evitar cualquier tratamiento antibiótico durante al menos 4 semanas antes de la evaluación

En nuestra institución contamos con disponibilidad de Test del aliento con carbono marcado en el Hospital San Juan de Dios, análisis histológico en todos los hospitales de primer nivel de atención y la mayoría de los hospitales periférico y antígeno fecal por HP en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital San Rafael de Alajuela. Por lo tanto, es viable incluirlo en los programas de seguimiento de la MI sugeridos en esta revisión

Capítulo 8

Recomendaciones Internacionales de Seguimiento y Abordaje de Metaplasia Intestinal

8.1 Recomendaciones actuales respecto al manejo de la MI gástrica

La metaplasia intestinal gástrica es un diagnóstico que se encuentra comúnmente en la práctica clínica, no existe un consenso claro sobre la necesidad de la vigilancia para guiar a los médicos. Varias sociedades internacionales han publicado directrices para la vigilancia de ésta, (56) sin embargo, cada lineamiento que se ha planteado se basa en las características epidemiológica de la zona en estudio y los recursos disponibles.

La complicación de este enigma es el hecho de que la lesión es endoscópicamente invisible en su mayor parte y la vigilancia de la lesión requeriría biopsias cartográficas numerosas o el uso de tinción tisular (cromoendoscopia) para identificar la mucosa involucrada y permitir menos biopsias de vigilancia. (75) Por lo tanto las guías deben incluir técnicas que hayan demostrados ser eficaces en el diagnóstico y además que sean accesibles para los sistemas de salud.

En varios estudios de seguimiento, la alta tasa de recuperación de pacientes y la alta tasa de formas precoces curables de cáncer gástrico diagnosticadas durante el seguimiento (76,107) mostraron que la implementación de programas de seguimiento de los pacientes con GA y MI puede también conducir al diagnóstico temprano del adenocarcinoma gástrico.

Los beneficios potenciales de la vigilancia se evaluaron en 2 estudios retrospectivos del Reino Unido, en los cuales se concluyó la vigilancia endoscópica se asoció con la detección temprana del cáncer y la supervivencia. (24)

La normalización de la vigilancia debe realizarse centrándose en los pacientes de mayor riesgo. Por lo tanto, debe considerarse un enfoque para identificar cuáles son esos pacientes. Este enfoque debe comenzar con un examen inicial que se centrará en los factores epidemiológicos, los riesgos genéticos y el estado de la infección por *Helicobacter pylori*. (56)

Pese a que podría considerarse que la ausencia de guías de manejo institucional es un problema del sistema de salud actual en Costa Rica, países como Estados Unidos, que se considera uno de los países con un sistema de salud desarrollado, aún no tiene directrices detalladas de la Sociedad Americana de GI.(108) Esto fue demostrado en un estudio publicado en febrero del 2016, en el cual se realizó una encuesta a un grupo de endoscopistas que laboran tanto a nivel público como privado y se les cuestionó respecto a la vigilancia de la MI y al conocimiento de las guías. Llama la atención que casi el 78% de los endoscopistas encuestados creen que no hay directrices específicas de EEUU, de ahí que se llevan a cabo endoscopia de vigilancia en pacientes con MI usando técnicas de biopsia en intervalos de tiempo variables. (108)

Diferentes países e instituciones han desarrollado guías con recomendaciones para la implementación de programas de seguimiento de lesiones premalignas gástricas según la evidencia existente, tomando en cuenta sus estadísticas y recursos disponibles. Se describen las más relevantes

8.1.1 Recomendaciones Chilenas

Publicadas en 2014 como Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED, sugieren: (46) (ver tabla 8)

- Los familiares de primer grado de pacientes con CG, aún sin demostración de GA, MI o infección por *H. pylori*, pueden realizarse EGD de seguimiento cada 5 años (Evidencia III, recomendación C, Tablas 9 y 10).
- Los pacientes con GA, MI leve a moderada (OLGA I/II) y aquellos con infección por *H. pylori* resistente pueden realizarse EGD de seguimiento cada 3 años (Evidencia III, Recomendación C).
- Los pacientes con displasia de bajo grado (DBG) sin lesión focal y aquellos con MI, GA extensa (OLGA III/IV) deben realizarse una EGD de seguimiento anual. Cualquier lesión focal debe ser resecada endoscópicamente (Evidencia III, Recomendación C).
- Los pacientes con displasia de alto grado (DAG), sin lesiones focales, deben realizarse mapeo histológico extenso y seguimiento endoscópico cada 6 meses. Cualquier lesión focal debe ser resecada en bloque (mucosectomía o disección endoscópica submucosa) (Evidencia II, Recomendación B).

Tabla 8. Programa de Tamizaje endoscópico para lesiones premalignas gástricas¹

Hallazgos Histológicos	Riesgo Cáncer Gástrico (CG)	Intervalo de Control Endoscópico
OLGA/OLGIM 0/ H. Pylori (-)	Muy bajo	No amerita control
OLGA/OLGIM 0/ H. Pylori (-) / Familiar directo con CG	Bajo	EGD ³ cada 5 años
OLGA/OLGIM 0/ H. Pylori (+) ²	Bajo	EGD cada 3 años
OLGA/OLGIM I-II	Moderado	EGD cada 3 años
OLGA/OLGIM III-IV	Alto	EGD anual
Displasia de Bajo Grado	Alto	EGD anual
Displasia de Alto Grado	Muy Alto	EGD cada 6 meses

¹ Modificado de las guías de tamizaje endoscópico de Chile ((44))

² H. Pylori refractario a tratamiento

³ EGD: esofagogastroduodenoscopia

Tabla 9. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	Descripción
Tipo I	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado* randomizado bien diseñado o una revisión sistemática de estudios clínicos randomizados
Tipo II	II-1 Evidencia obtenida de estudios controladosprospectivos sin randomización II-2 Evidencia obtenida de estudios observacionales** de tipo cohorte o casos y controles, idealmente de varios centros II-3 Evidencia obtenida de series de casos
Tipo III	Opinión de autoridades en el tema basados en la experiencia, comités de expertos, reporte de casos, estudios fisiopatológicos o de ciencia básica

*Aquel en que la intervención es manejada por el investigador. **Aquel en que la intervención no es controlada por el investigador.

Tabla 10. Niveles de Recomendación

Recomendación	Lenguaje
A	El consenso recomienda fuertemente la intervención o servicio indicado. Esta recomendación se sustenta en evidencia de alta calidad, con beneficio categórico que supera los riesgos
B	El consenso recomienda el uso clínico rutinario de la intervención o servicio indicado. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad moderada, con beneficio que supera los riesgos
C	El consenso no recomienda ni a favor ni en contra de la intervención o servicio. No se realiza una recomendación categórica dado que la evidencia, de calidad al menos moderada, no muestra una relación riesgo/beneficio satisfactoria. Se debe decidir caso a caso
D	El consenso recomienda en contra de la intervención o servicio. La recomendación se sustenta en evidencia de calidad al menos moderada que no muestra beneficio o que el riesgo o daño supera los beneficios de la intervención
I	El consenso concluye que la evidencia es insuficiente, ya sea por estudios de baja calidad, resultados heterogéneos, o el balance riesgo/beneficio no puede ser determinado

8.1.2 Recomendaciones Mexicanas

La Asociación Mexicana de Endoscopia Digestiva, publica en el 2015 un artículo de revisión titulado Prevención, escrutinio y seguimiento endoscópico de lesiones premalignas del tracto digestivo superior y medio. En el apartado de atrofia y metaplasia gástrica refieren que la vigilancia endoscópica, dependerá del grado y la extensión de la lesión encontrada por lo cual se sugiere: (9)

1. MI leve-moderada en antro: no requiere seguimiento, pero, si existe, hay que erradicar H. pylori
2. MI extensa (compromiso de antro y cuerpo): EGD cada 3 años.
3. Displasia de bajo grado sin lesión visible: revisión dentro de 12 meses.
4. Displasia de alto grado sin lesión visible: revisión inmediata y en 6-12 meses.
5. Displasia con lesión endoscópica visible: resección y nueva estadificación.

8.1.3 Recomendaciones de la ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy)

En el 2015 publica “El papel de la endoscopia en el manejo de los trastornos

Enfermedades malignas del estómago”, se hace énfasis en el manejo de la MI en el contexto de una DBG, sin embargo, no se establece seguimiento en caso de MI fuera del contexto de displasia. Las recomendaciones son: (24)

- Si se detecta en un paciente con DBG en el contexto de MI gástrica, debe someterse a una nueva EGD con toma de biopsias bajo una estrategia mapeo, dentro del primer año tras el diagnóstico. No se conoce la frecuencia óptima de la evaluación endoscópica subsiguiente.
- La vigilancia puede suspenderse cuando se documenten 2 endoscopias consecutivas negativas por displasia.
- En caso de pacientes en los que se documente DAG, deben someterse con prioridad a una resección quirúrgica o endoscópica debido a la probabilidad de coexistencia de adenocarcinoma invasivo.

8.1.4 Recomendaciones de Japón y Corea

El cribado de GC es ampliamente practicado en Japón y Corea, pero no hay una guía nacional sobre la vigilancia de la MI gástrico propiamente dicha. En una encuesta reciente de Corea, se demostró que el 95% de los especialistas realizan una vigilancia endoscópica anual para la MI (28)

Un estudio coreano reciente (109) que evaluó un subgrupo de sujetos con MI severa, detectó CG temprano más frecuentemente en el grupo de cribado con intervalo de 1 año que en el grupo de cribado con intervalos de 2 años (66,7% frente a 35,5%; $P = 0,047$). Otro estudio realizado con la población general en un Hospital Universitario en Seúl informó que la proporción de CG temprano fue mayor en un grupo de cribado anual que en un grupo de cribado cada 2 años (98.6% vs. 80.7% $P < 0.01$) Este resultado también sugirió que la vigilancia por intervalos de un año podría ser útil para sujetos de alto riesgo con MI. (109)

Por otro lado, Graham et al, en su publicación del 2010 propone EGD anual para pacientes con estadificación OLGA IV, cada dos años para OLGA III, cada 5 años para OLGA II y no seguimiento para OLGA 0-I (110)

8.1.5 Recomendaciones sobre el manejo de condiciones precancerosas

MAPS (Management of precancerous conditions and lesions in the stomach)

Estas guías fueron publicadas en el 2012 (111), consisten en un consenso entre ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscop), SPED (Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva), EHSB (European Helicobacter Study Group) y ESP (European Society of Pathology) en donde se plantea: (tabla: niveles de evidencia utilizados)

En lo que respecta a atrofia gástrica y/o metaplasia intestinal, se debe ofrecer una vigilancia endoscópica a los pacientes con atrofia extensa y / o metaplasia intestinal (por ejemplo, atrofia y / o metaplasia intestinal en el antro y el corpus) (nivel de evidencia 2 + +, grado de recomendación B).

Además, los pacientes con atrofia extensa y / o metaplasia intestinal deben recibir un seguimiento cada 3 años después del diagnóstico (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).

En casos de pacientes con atrofia leve / moderada / MI restringida al antro no hay evidencia que recomiende supervisión (nivel de evidencia 4, recomendación grado D).

La justificación de estas recomendaciones se basa en el hecho de que se ha identificado la distribución intragástrica y la extensión de la metaplasia intestinal como un factor de riesgo para el CG. La GA tiende a mostrar un patrón intragástrico difuso, mientras que la MI tiende a ser multifocal. Varios estudios han demostrado que el riesgo de cáncer gástrico aumenta en pacientes con lesiones intragástricas extensas. Dicha extensión debe evaluarse mediante endoscopia y toma de biopsias,

se puede evaluar de acuerdo con el sistema de Sydney o con la implementación de los sistemas de OLGA y OLGIM. También se plantea que el uso de las pruebas serológicas para los anticuerpos pepsinógenos, gastrina y H. pylori tienen un gran potencial para establecer la extensión intragástrica de la gastritis atrófica. (4)

Pelayo Correa et al, en la publicación del 2010, "Patología de la Metaplasia Intestinal Gástrica: Implicaciones Clínicas" anotan que la MI completa se asocia con un menor riesgo de cáncer gástrico; por lo tanto, en ausencia de otros factores de riesgo para el cáncer gástrico, los pacientes con MI completa no necesitan vigilancia endoscópica a largo plazo (61)

Cohorte portuguesa de Dinnis-Ribeiro (76) paciente con MI incompleta (PG I / II ratio <3) MI incompleta debe ser intenso (anual) seguido de un examen endoscópico optimizado (actualmente cromosendoscopia de aumento) junto con una evaluación funcional con prueba PG.

Pese a que el tipo de metaplasia intestinal se ha sugerido como un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico, como es el caso de MI tipo III o incompleta que se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico en algunos estudios, sin embargo, estas observaciones no se han confirmado. Por lo tanto, el subtipado de la metaplasia intestinal no se recomienda para la práctica clínica. (112)(111)

En el caso de pacientes con MI y/o GA con HP positivo amerita erradicación (ver apartado más adelante)

Los pacientes con DBG en ausencia de una lesión definida endoscópicamente deben recibir un seguimiento dentro de un año después del diagnóstico. En presencia de una lesión endoscópicamente definida, se debe considerar la resección endoscópica, para obtener un diagnóstico histológico más preciso (nivel de evidencia 2 +, recomendación grado C). (107)

Para los pacientes con DAG en ausencia de lesiones definidas endoscópicamente, se indica reevaluación endoscópica inmediata con muestreo extensivo de biopsia y vigilancia a intervalos de 6 meses a 1 año (nivel de evidencia 2 +, recomendación C). (107)

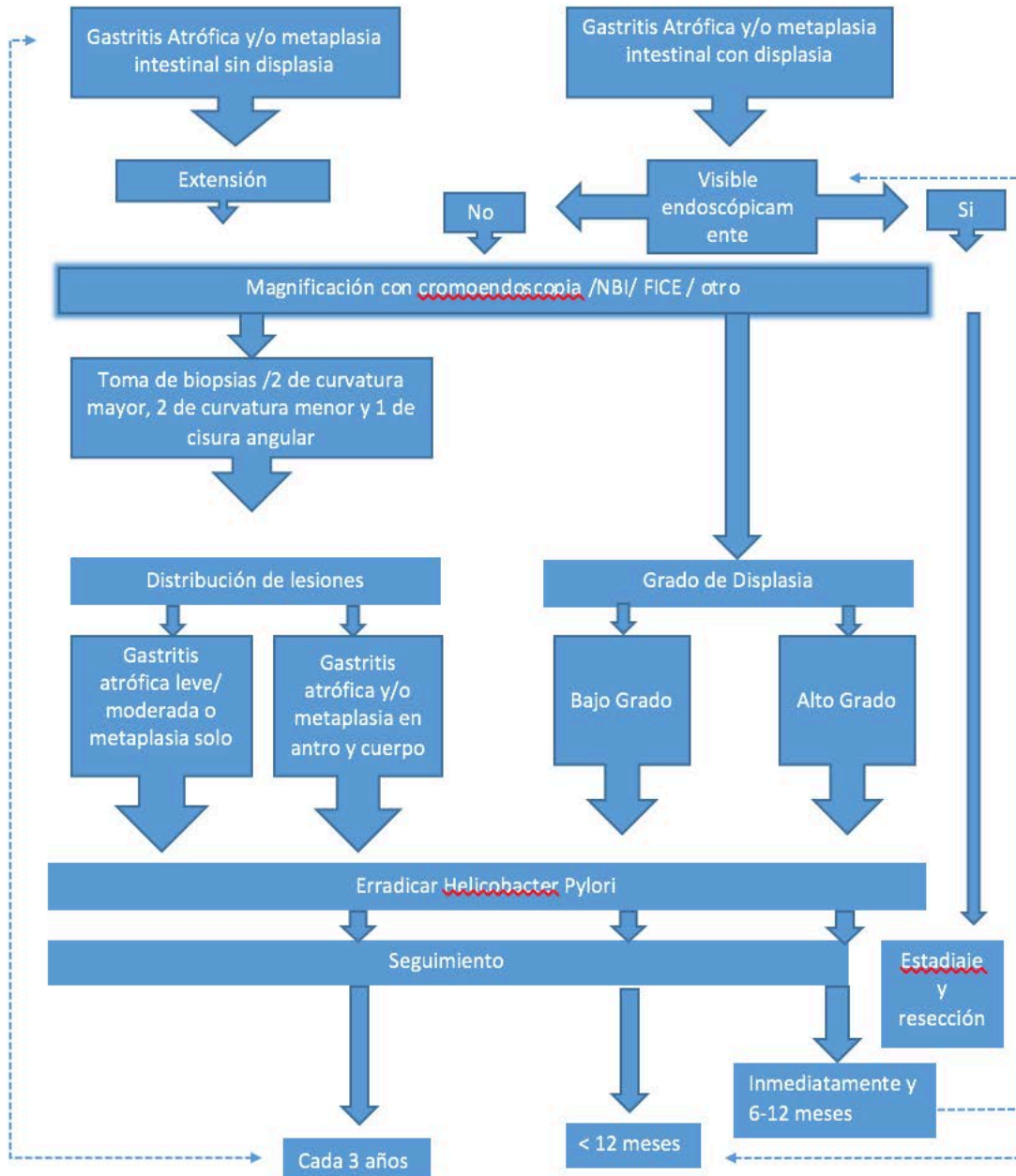
La figura corresponde al Resumen de la propuesta de tratamiento para pacientes con gastritis atrófica, metaplasia gástrica intestinal y displasia epitelial gástrica.

Tabla 11. Sistema Escocés Intercolegiado de Redes de Orientación (SIGN): definiciones de niveles de evidencia y calificaciones de recomendación.

<p>Niveles</p> <p>1 + + Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con un riesgo muy bajo de sesgo</p> <p>1 + Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con un bajo riesgo de sesgo</p> <p>1 - Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA, o ECA con alto riesgo de sesgo</p> <p>2 + + Revisión sistemática de alta calidad de los estudios de casos o de cohorte, OR Estudios de casos o controles de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o oportunidad y una alta probabilidad de que la relación sea causal</p> <p>2 + Estudios bien realizados de casos y controles o de cohorte con un bajo riesgo de confusión, sesgo o probabilidad y una probabilidad moderada de que la relación sea causal</p> <p>2 - Estudios de casos o controles con alto riesgo de confusión, sesgo o casualidad y un riesgo significativo de que la relación no sea causal</p> <p>3 Estudios no analíticos, e. gramo. Informes de casos, series de casos</p> <p>4 Opinión de expertos</p> <p>Grados</p> <p>A Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1 + +, y directamente aplicable a la población objetivo; o una revisión sistemática de ECA o un conjunto de pruebas consistentes principalmente en estudios calificados como 1 +, directamente aplicables a la población objetivo, y demostrando la consistencia general de los resultados</p> <p>B Un conjunto de pruebas que incluya estudios calificados como 2 + +, directamente aplicables a la población objetivo, y demostrando la consistencia general de los resultados; o la evidencia extrapolada de estudios calificados como 1 + o 1 +</p> <p>C Un conjunto de pruebas que incluya estudios calificados como 2 +, directamente aplicables a la población objetivo y demostrando la consistencia general de los resultados; o la evidencia extrapolada de los estudios calificados como 2 + +</p> <p>D Nivel de evidencia 3 ó 4; o la evidencia extrapolada de estudios calificados como 2 +</p>
--

Modificado de las guías MAPS // ECA: estudios controlados aleatorizados

Figura 5. Resumen de la propuesta de tratamiento para pacientes con gastritis atrófica, metaplasia gástrica intestinal y displasia epitelial gástrica.



Modificado de Recomendaciones para MAPS, publicadas en las guías del 2012 (111)

8.2 Recomendaciones sobre erradicación de *Helicobacter pylori* (HP)

El tratamiento de la infección por HP debe seguir siendo recomendado a individuos con lesiones pre-neoplásicas existentes con la esperanza de reducir el riesgo de GC. Las recientes directrices revisadas de países orientales (China, Japón y Corea) y Europa (Maastricht IV Consensus report) (113) apoyan la erradicación de *H. pylori* para reducir el riesgo de cáncer gástrico. (28) En el consenso Maastricht V se designa la gastritis por HP como una enfermedad infecciosa por lo que se recomienda tratar a todo paciente diagnosticado como infectado por HP. (113) Misma recomendación se plantea en las Guías de la Asociación Americana de Gastroenterología, publicadas en junio del 2017.(115)

En la actualidad, las guías de Asia (China, Japón y Corea) recomiendan la erradicación de HP en sujetos con GA y MI. Sin embargo, un estudio de prevención del cáncer gástrico en Japón sugiere que el tiempo de tratamiento adecuado de HP es a la menor edad posible antes del desarrollo de GA o MI. Puesto que la erradicación de HP disminuyó la prevalencia de cáncer gástrico sólo en pacientes sin lesiones premalignas. En un estudio de cohorte coreano, la incidencia del cáncer gástrico fue 10,9 veces mayor en los sujetos con MI y la erradicación de HP no pudo reducir el desarrollo del CG. Por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento de la infección por HP en personas jóvenes antes del desarrollo de MI o GA podría ser una estrategia más eficaz para prevenir el cáncer gástrico. Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados positivos de los estudios recientes que muestran mejoría de MI y GA por la erradicación de HP, se espera que reduzca la aparición de cáncer gástrico. (23,111)

Las Guías Italianas, (112) publicadas en Digestive and Liver Disease en le 2015 declaran que el riesgo de cáncer gástrico se asocia a una gastritis de larga data y a la gravedad de la atrofia gástrica/ metaplasia intestinal, además que la erradicación de HP puede ser rentable para la prevención de cáncer gástrico en poblaciones de alto riesgo de éste, por ejemplo, áreas en las que las tasas de incidencia de cáncer

gástrico sean superiores a 10 / 100 000 sujetos por años como Asia y Centroamérica, más aún si hay factores asociados como AHF, tabaco y factores dietéticos de riesgo definidos (112). Siendo Costa Rica una región que cumple con dichas características se considera aceptable erradicar HP ante MI y GA extensa.

Según las guías japonesas para el cribado de cáncer gástrico, la erradicación de HP redujo la prevalencia de lesiones gástricas precancerosas. (65)

MAPS plantea que la erradicación de *Helicobacter pylori* cura la gastritis crónica no atrofática y puede conducir a una regresión parcial de la GA (nivel de evidencia 1 +, grado de recomendación B)(111)

Un reciente estudio aleatorizado y un metanálisis mostraron que en las primeras etapas de la enfermedad, como la gastritis crónica y la atrofia gástrica sin metaplasia, (111) la erradicación de HP mejora notablemente la histología gástrica hacia el normal. Otra revisión sistemática también concluyó que la gastritis atrófica puede regresar dentro de 1 a 2 años después de la erradicación de HP (116)

En pacientes con metaplasia intestinal, la erradicación de H.P no parece revertir los cambios histológicos, sin embargo, si se ha descrito que la erradicación de HP en el contexto de MI puede llevar a una lenta progresión de ésta hacia la neoplasia gástrica, por lo que se recomienda la erradicación de HP (nivel de evidencia 1 +, recomendación grado B). (111)

En la publicación de MAPS, se recomienda la erradicación de H.P en pacientes con neoplasia previa después de una terapia endoscópica o quirúrgica (nivel de evidencia 1 + +, grado de recomendación A).

Estudios que incluyeron pacientes que habían sido previamente sometidos a resección endoscópica de cáncer, la mayoría de los cuales tenían metaplasia intestinal extensa, el riesgo de cáncer se redujo significativamente después de la

erradicación exitosa de H.P y en un corto período de tiempo (3 años). La erradicación de HP es recomendada por varias sociedades y directrices para los pacientes con cáncer gástrico que se someten a gastrectomía subtotal. (4)(107) Sin embargo, como se mencionó previamente, la conducta recomendada actual es tratar a todo paciente en el que se diagnostique la infección por HP. (115)

Capítulo 9

Discusión y propuesta de abordaje de la MI en Costa Rica

En Latinoamérica, Costa Rica ocupa el primer lugar en incidencia seguido de Chile y ambos países representan cerca del 50% de la mortalidad por cáncer gástrico en el continente. (OMS 2010)

Según el Registro Nacional de Tumores, el cáncer gástrico es la tercera neoplasia más frecuente en hombres y la quinta en mujeres. En cuanto a la mortalidad ocupa el segundo lugar para ambos géneros. (Registro Nacional de Tumores de Costa Rica)

Pese a que no se cuenta con la casuística, el cáncer gástrico, en Costa Rica se diagnostica en etapas avanzadas, las tasas de supervivencia a 5 años para el cáncer gástrico avanzado son menores al 20%. Por el contrario, el cáncer gástrico precoz (GCP) hace un buen pronóstico de que las tasas de supervivencia a 5 años son más del 90% al 95%, es aquí donde radica la importancia de implementar sistemas de cribado para lesiones neoplásicas tempranas y preferiblemente detección de lesiones precursoras de cáncer gástrico.

En cuanto a factores de riesgo para CG, el HP es el más relevante. Según el American Colleague of Gastroenterology se definen poblaciones de alta prevalencia como aquellas en las cuales sea mayor al 20%. Nuestro país tiene una alta prevalencia de la infección; según reportes hechos tras el análisis de diferentes poblaciones se ha documentado que la prevalencia de aislamiento bacteriano en casos de gastritis oscila entre 54% y 70%, mientras que en casos de úlceras va del 80% al 90%.

De los métodos para detección y diagnóstico de lesiones preneoplásicas que se revisaron en este documento, en Costa Rica, a nivel de la seguridad social, disponemos de:

1. Simeticona

- La mayoría de los centros de endoscopia de los hospitales clase A y de algunos hospitales periféricos disponen de frascos de Simeticona de 30cc (100mg/ml) para la administración VO o mediante dilución con agua estéril a través del endoscopio. Actualmente se da a los pacientes en preparaciones de 200mg de simeticona en 10 cc de agua VO 10 min previo a la endoscopia, sin embargo, no se ha normado como procedimiento de rutina en todos los centros en los que se realiza endoscopia.

2. N-acetil-cisteína:

- La CCSS tiene disponible el medicamento en sus farmacias, sin embargo, la autorización de la prescripción de éste en como fármaco nefro-protector con indicación de los especialistas en nefrología, medicina interna y cuidados intensivos, cuando el paciente va a ser sometido a estudios de imagen que requieran medio de contraste. Ante un programa de cribado endoscópico establecido, se sugiere tramitar la apertura de su uso para gastroenterología.

3. Equipo de endoscopia con imagen de alta resolución:

- Torres de endoscopia OLYMPUS, Pentax y FUJINON. Cuentan con cromoendoscopia digital NBI, i-scan y FICE con magnificación, respectivamente.

- No en todos los centros hospitalarios se cuenta con el mismo equipo, sin embargo, los 3 hospitales clase A tienen o están en proceso de adquisición de torres de endoscopia OLYMPUS, 190. Con la tecnología NBI

4. Azul de metileno:

- A nivel de las farmacias de los hospitales clase A se cuenta con azul de metileno, disponible en presentación de ampollas para dilución en solución salina.

5. Métodos diagnósticos de infección por HP

- A nivel de la Seguridad Social Costarricense se cuenta con disponibilidad de Test del aliento con carbono marcado en el Hospital San Juan de Dios, estudio llevado a cabo por el servicio de medicina nuclear. Es un estudio que como ya se mencionó antes tiene una buena sensibilidad y especificidad diagnóstica por lo que puede ser incluido en los protocolos de cribado de lesiones pre malignas gástricas
- Análisis histológico de las biopsias tomadas durante la endoscopia. En todos los hospitales de primer nivel de atención y la mayoría de los hospitales periféricos cuentan con un servicio de patología. Ya fue mencionado, que como parte de los programas de cribado con aplicación de los protocolos OLGA y OLGIM se sugiere la especificación concomitante de infección por HP según la densidad de la bacteria en la muestra histológica.

6. Test de antígeno fecal por HP

- La Caja Costarricense de Seguro Social cuenta con ciento seis servicios de laboratorio de microbiología distribuidos en todo el país. En ellos existe la capacidad para realizar pruebas de antígeno fecal monoclonal. Sin

embargo, la disponibilidad del reactivo en este momento está limitada a Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios, Hospital San Rafael de Alajuela y Hospital San Francisco de Asís. Es un estudio sencillo, seguro y que ha demostrado al igual que la prueba de aliento con carbono marcado tener una buena sensibilidad y especificidad.

7. Medición sérica de Pepsinógeno, temporalmente y mediante la UCR se ha contado con la disponibilidad de PGI, no así de PG II. Debido a que los estudios han demostrado la correlación en la disminución de los niveles de PG I y alteración en la relación PGI/PGII no se considera que se utilice como herramienta de predicción si no se cuenta con ambos reactivos.

8. Recurso humano

- Actualmente la CCSS cuenta con disponibilidad de especialistas en gastroenterología en los siguientes centros médicos:
- Hospital Calderón Guardia
- Hospital San Juan de Dios
- Hospital Mexico
- Hospital Max Peralta
- Hospital San Rafael de Alajuela
- Hospital San Vicente de Paul
- Hospital Tony Facio
- Hospital de Guápiles
- Hospital Escalante Pradilla
- Hospital de Ciudad Neily
- Hospital San Francisco de Asís
- Hospital La Anexión
- Hospital Enrique Baltodano

Principalmente, por lo tanto, hay profesionales capacitados en todo el país, que pueden seleccionar pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico.

Debido al alto volumen de pacientes que son abordados en los servicios de endoscopia diariamente, estos programas de tamizaje ameritan la disposición de tiempo exclusivo para ponerlo en práctica. Se sugiere que, según la disponibilidad de tiempo y recursos de cada servicio, una vez pre-seleccionados los pacientes según el riesgo, se asigne un día específico ya sea a la semana o al mes, únicamente para estadiar los pacientes seleccionados con el sistema de evaluación con cromoendoscopia y mapeo con toma de biopsias.

El principal problema es que actualmente no hay un consenso de manejo de la MI en nuestro país, de manera que diariamente el clínico, no especialista en gastroenterología y endoscopia, recibe el reporte histológico de metaplasia intestinal e inmediatamente lo refiere para valoración por el clínico especialista en gastroenterología y endoscopia. Esto no solo lleva a un recargo en la consulta especializada, sino que, al no haber un consenso institucional no se establece un periodo óptimo de seguimiento de ese grupo de pacientes.

Para poder definir cuál va a ser el plan de seguimiento del paciente con metaplasia intestinal es necesario estadiarlo y establecer factores de riesgo y a partir de este punto definir cuál es el periodo de tiempo en el que corresponde realizar de nuevo los estudios o si no corresponde realizar más estudios.

Por lo tanto, se sugieren, en base a la bibliografía revisada y a la epidemiología de nuestro país, tres algoritmos de abordaje y seguimiento de la MI según el escenario en el que se encuentre el paciente a evaluar. De manera que se plantean tres escenarios:

A. Paciente que se presenta a la consulta o a la sala de endoscopia, el cual ya tiene diagnóstico histológico de MI sin displasia, pero sin estadiaje (Figura 6).

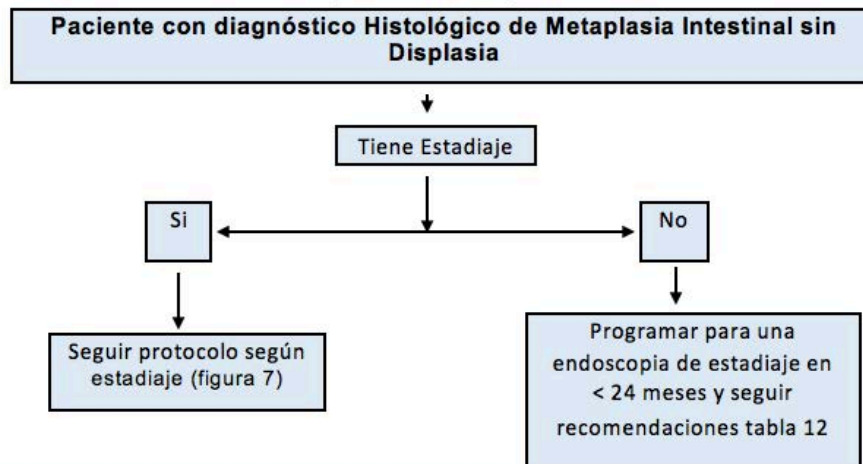
Se recomienda para estos pacientes con diagnóstico de MI sin displasia, los cuales aún no han sido estadiados, la realización de una endoscopia de estadiaje en un periodo no mayor a 24 meses. Tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

- La endoscopia de estadiaje debe ser bajo consentimiento informado.
- Si se trata de un centro donde el estudio es bajo sedación superficial y se trata de un paciente mayor de 50 años, requiere solicitud de valoración del riesgo de sedación, si es menor de 50 años, hay que individualizar las comorbilidades de cada paciente para determinar si amerita la valoración de riesgo (por ejemplo en el caso de pacientes con obesidad mórbida, enfermedad arterial coronaria documentada, enfermedades respiratorias documentadas que contraindiquen la sedación, malformaciones anatómicas que dificulten el procedimiento, entre otros)
- Si se trata de un centro en el cual el estudio se va a llevar a cabo bajo anestesia local ya sea con spray de lidocaína o lidocaína en gel, es necesario explicarle al paciente que el estudio tiene una duración no menor a 7 min y la cooperación de éste es elemental para el éxito de la valoración.
- Si el paciente tiene una condición especial de anticoagulación debe ser valorado según los lineamientos internacionales que existen al respecto.
- El día previo a la endoscopia debe completarse un tiempo de ayuno completo de no menos de 2 h previo al estudio, y la dieta antes de este periodo debe ser restringida a líquidos claros únicamente en las 6 horas anteriores.
- Durante la endoscopia deben seguirse las recomendaciones de limpieza de la mucosa gástrica como se describe previamente en este capítulo y en el algoritmo propuesto en la figura 6.
- La toma de biopsias debe seguir el protocolo sugerido que consta de la toma de al menos 5 biopsias (2 de antro a 3 cm del píloro incluyendo curvatura menor y curvatura mayor), 2 de cuerpo (una del centro de la

curvatura mayor y una de curvatura menor a 4 cm proximal a la incisura angular) y 1 de la cisura angular.

- Idealmente las muestras de cuerpo y antro deben ir en frascos separados.
- En caso de identificar lesiones focales, las biopsias de éstas deben ir en frascos separados a las descritas en el enunciado anterior.
- En la tarjeta de biopsia se debe solicitar al patólogo (a) la realización de OLGA/OLGIM y la detrmnación de HP.
- Una vez estadiado el paciente se sugiere seguir el algoritmo de la figura 7.
- En caso de diagnóstico de infección por HP, el paciente debe recibir tratamiento, independientemente de los factores de riesgo y de la clasificación de OLGA/OLGIM

Figura 6. Algoritmo de Abordaje Pacientes con diagnóstico Histológico de MI sin displasia sin Estadiaje



➤ **Tabla 12. Recomendaciones para Endoscopia de Estadiaje**

- Consentimiento informado
- Hablar con el paciente sobre tolerancia del procedimiento con un tiempo de duración de mínimo 7 minutos hasta una duración de 24 min
- Si el paciente se realiza el estudio bajo anestesia local aplicar spray de lidocaína VO 5 min previo al procedimiento
- Si el procedimiento va a ser sometido a sedación superficial y es mayor de 50 años se debe solicitar valoración prequirúrgica
- Si el paciente tiene condición especial de coagulopatía, anticoagulación o antiagregación aplicar recomendaciones según lineamientos internacionales
- Día previo a la endoscopia 8h de líquidos claros solamente VO y un periodo NVO 2h previo estudio
- El día de la endoscopia limpieza del área a evaluar con NAC en solución al 10% (mezclando 10 ml de NAC al 20% con 100 ml de agua) a esparcir sobre la mucosa gástrica, o simeticona 2,5cc + 100 ml de agua estéril.
- Magnificación con cromoendoscopia digital (NBI, FICE, otro) + cromoendoscopia vital 10 ml de AM al 1% con 10 ml de agua a esparcir sobre la mucosa gástrica y esperar 2 min
- Luego irrigar con agua (300-600 ml) y aspirar para evaluar la mucosa
- Toma de biopsias, 5 biopsias en total (2 en antro: 3 cm del píloro, curvaturas mayor y menor), 1 incisura angular y 2 del cuerpo (1 de la curvatura menor, 4 cm proximal a la incisura y 1 del centro de la curvatura mayor).
- Idealmente las muestras en frascos separados, o en su defecto, las muestras de antro e incisura en el frasco 1 y las muestras de cuerpo en el frasco 2
- En caso de visualizar lesiones focales se deben biopsiar y enviar en frascos independientes a los anteriores
- Se debe solicitar explícitamente al patólogo (a) la realización de OLGA/OLGIM y si es posible determinar la presencia de HP

B. Paciente que se presenta a la consulta o a la sala de endoscopia, el cual ya tiene el diagnóstico histológico de metaplasia intestinal y ya se realizó estadiaje (Figura 7)

El estadiaje se realiza según el reporte de histología en el que se clasifica según OLGA y OLGIM. Independientemente de la categoría en la que se incluya el paciente, si existe HP, el paciente debe recibir tratamiento de erradicación

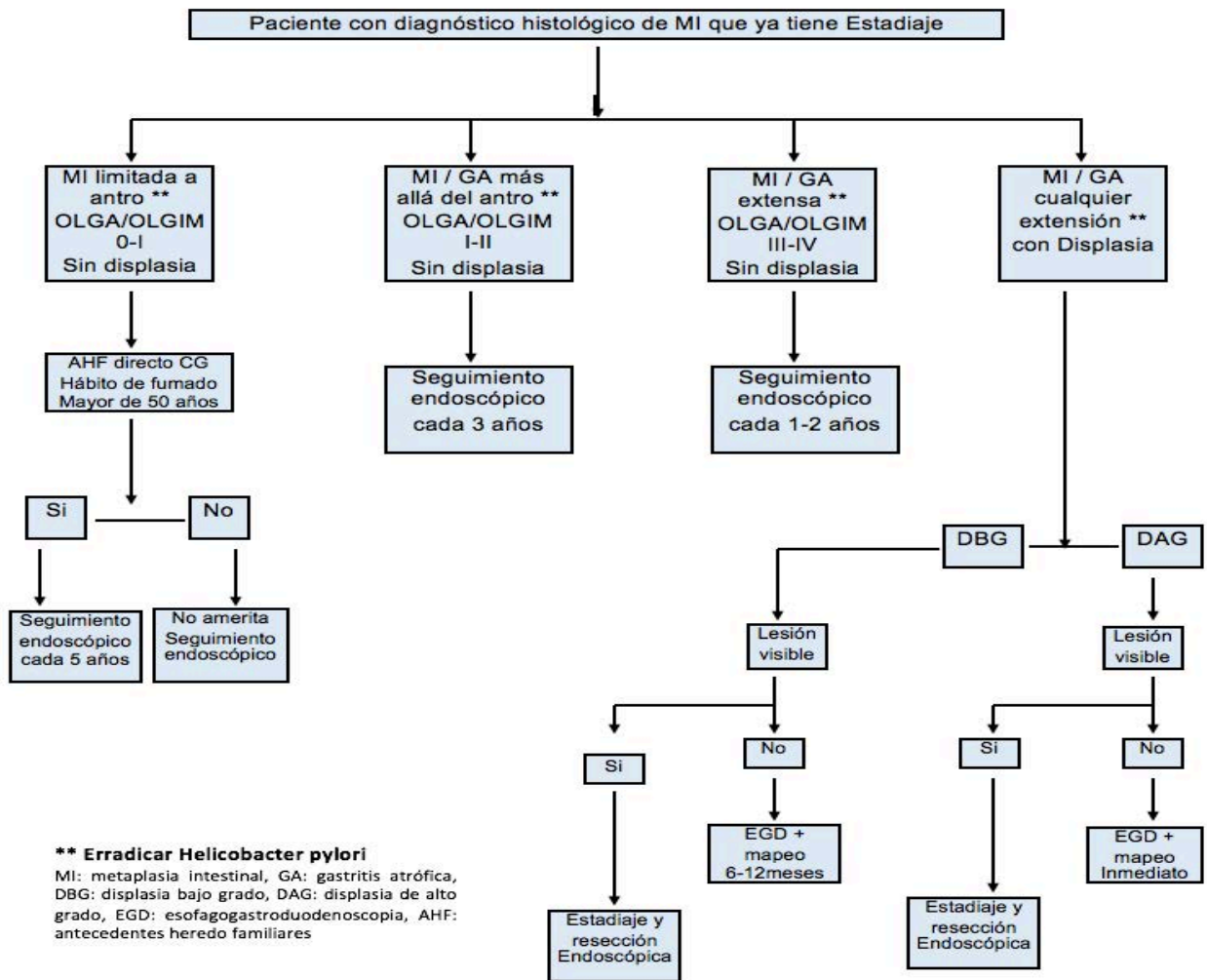
Si la MI/GA se limitan a antro y se catalogan como OLGA/OLGIM 0-I debe valorarse si hay presencia de factores de riesgo (AHF de primer grado de CG, hábito de fumado, edad mayor a 50 años). En caso de no haber factores de riesgo el paciente no amerita seguimiento endoscópico, sin embargo, si hay factores de riesgo se sugiere seguimiento con EGD en 5 años.

Si la MI/GA se extienden más allá de antro con OLGA/OLGIM I-II, en ausencia de displasia, el seguimiento endoscópico se sugiere en un plazo de 3 años.

En caso de MI/GA extensa (OLGA/OLGIM III-IV) el seguimiento endoscópico se debe llevar a cabo en un plazo de 1-2 años.

Ante un diagnóstico de displasia, independientemente de la extensión de la MI/GA, debe valorarse la existencia de una lesión visibles y en base a esto el seguimiento como se describe en el algoritmo de la figura 7.

Figura 7. Algoritmo del Paciente con diagnóstico histológico de MI y Estadiaje

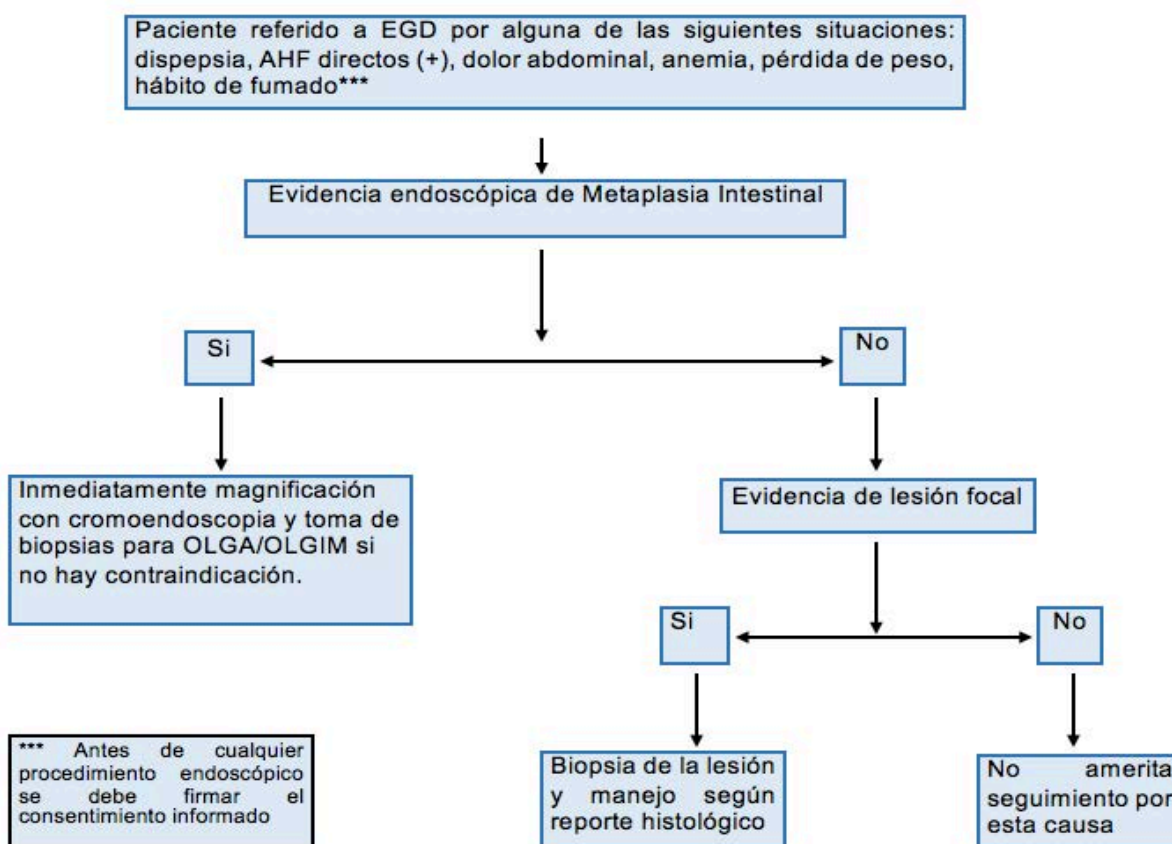


C. Paciente que se presenta a la consulta o a la sala de endoscopia, el cual no cuenta con el diagnóstico histológico previo de MI, pero que durante la realización de la endoscopia de rutina o de cribaje, el endoscopista detecta lesiones compatibles con MI. (Figura 8)

A todo paciente que vaya a ser sometido a un estudio endoscópico de cribaje, debe solicitarse la autorización del estudio mediante el consentimiento informado, el cual debe ser leído y explicado al paciente, se sugiere hacer la acotación de la posibilidad de toma de biopsias.

En caso de que el endoscopista detecte, durante el procedimiento, la presencia de lesiones compatibles con MI, se sugiere la toma de 5 muestras de biopsia según el protocolo de estadiaje ya descrito previamente. Esto permite dirigir al paciente desde la primera valoración.

Figura 8. Algoritmo de Paciente de sin diagnóstico de metaplasia intestinal



CONCLUSIONES

- La metaplasia intestinal es una lesión precursora de cáncer gástrico con un riesgo de progresión anual de 0,07 a 0,11% según los estudios.
- La metaplasia intestinal corresponde a un diagnóstico histopatológico más frecuentes a los que se encuentra el clínico en la práctica diaria
- Los datos epidemiológicos de lesiones gástricas premalignas son relevantes como predictor exacto de la incidencia de cáncer gástrico en la próxima década y como determinantes en la evaluación de las prácticas de cribado y vigilancia.
- La implementación de técnicas de cromoendoscopia ha demostrado un aumento en la precisión diagnóstica de la MI.
- La cromoendoscopia vital es un método económico y fiable para el diagnóstico de metaplasia intestinal.
- Pese a los avances tecnológicos y al poder adquisitivo de nuevas tecnologías diagnósticas, la histología sigue siendo el Gold estándar para el diagnóstico de metaplasia intestinal.
- Al día de hoy Costa Rica cuenta con los recursos necesarios para desarrollar un programa de detección de lesiones premalignas.
- Debido a que la evidencia científica ha demostrado la progresión de lesiones premalignas hacia cáncer gástrico, la implementación de un programa de detección de éstas va a repercutir sobre la incidencia de cáncer gástrico.

- La implementación de programas de cribado de lesiones precursoras de cáncer gástrico conlleva una gran carga socioeconómica para el sistema de seguridad social por lo que es muy importante identificar y manejar el grupo de alto riesgo para el cáncer gástrico.
- Existen múltiples guías de seguimiento de metaplasia intestinal en diferentes países, pero no ha sido posible el establecimiento de un consenso para la vigilancia del mismo.
- No se encontró evidencia documental ni se conoce en la práctica clínica la existencia de un protocolo de vigilancia de la metaplasia intestinal, en Costa Rica
- Costa Rica cuenta con el recurso humano y tecnológico para implementar programas de cribado de detecciones premalignas de cáncer gástrico

BIBLIOGRAFIA

1. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014 May;50(7):1330–44.
2. de Vries AC, Meijer GA, Looman CWN, Casparie MK, Hansen BE, van Grieken NCT, et al. Epidemiological trends of pre-malignant gastric lesions: a long-term nationwide study in the Netherlands. *Gut*. 2007 Dec 1;56(12):1665–70.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735–40.
4. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012 Jan;44(01):74–94.
5. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):S29–36.
6. Caudevilla AS. Evaluación de la displasia en las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(10):602–11.
7. Gutiérrez-González L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: More than a simple phenotypic alteration. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul;40(7):510–22.
8. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Pennelli G, Nitti D, Farinati F. Operative Link for Gastritis Assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping. *Hum Pathol*. 2011 Oct;42(10):1539–44.
9. Ruiz-Romero D, Téllez-Ávila FI, Barreto-Zúñiga R, Zamora-Nava. LE. Prevención, escrutinio y seguimiento endoscópico de lesiones premalignas del tracto digestivo superior y medio. *Endoscopia*. 2015 Jul;27(3):135–45.
10. Gomollón F, Bernal V, Campillo A. Infección por *Helicobacter pylori*. *Med-Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2008;10(2):82–8.
11. Fennerty MB. Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):586–90.

12. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014 May 20;348(may20 1):g3174–g3174.
13. Morais S, Rodrigues S, Amorim L, Peleteiro B, Lunet N. Tobacco smoking and intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2014 Nov;46(11):1031–7.
14. The Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research, Shin WG, Kim HU, Song HJ, Hong SJ, Shim K-N, et al. Surveillance Strategy of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in a Country with a High Prevalence of Gastric Cancer. *Dig Dis Sci*. 2012 Mar;57(3):746–52.
15. Kong Y-J. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903.
16. Fennerty MB, Sampliner RE, McGee DL, Hixson LJ, Garewal HS. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique. *Gastrointest Endosc*. 1992;38(6):696–8.
17. Morson BC. Intestinal Metaplasia of the Gastric Mucosa. *Digestion*. 1956 Jul 1;85(3-4):181–90.
18. Joo Y-E, Park H-K, Myung D-S, Baik G-H, Shin J-E, Seo II G-S, et al. Prevalence and Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia: A Nationwide Multicenter Prospective Study in Korea. *Gut Liver*. 2013 May 15;7(3):303–10.
19. Abadir, Abadir, Catherine Streutker, Christine Brezden-Masley, Christine Brezden-Masley, Young-In Kim. Intestinal Metaplasia and the Risk of Gastric Cancer in an Immigrant Asian Population. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2012 Aug;43.
20. Piñol Jiménez F, Paniagua Estévez M, Pérez Sánchez G, Gra Oramas B, Cendán Cordoví A, Borbolla Busquets E. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. *Rev Cuba Med*. 2010;49(1):17–32.
21. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of *Helicobacter pylori* Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:1–6.
22. Haenszel W, Correa P. Developments in the epidemiology of stomach cancer over the past decade. *Cancer Res*. 1975 Nov;35(11 Pt. 2):3452–9.
23. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev*. 2015 Mar 30;20(1):25–40.

24. Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc.* 2015 Jul;82(1):1–8.
25. Joo Y-E, Park H-K, Myung D-S, Baik G-H, Shin J-E, Seo II G-S, et al. Prevalence and Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia: A Nationwide Multicenter Prospective Study in Korea. *Gut Liver.* 2013 May 15;7(3):303–10.
26. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, ter Borg F, Nagtzaam NM, Steyerberg EW, et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest Endosc.* 2009 Jul;70(1):18–25.
27. Barros R, Camilo V, Pereira B, Freund J-N, David L, Almeida R. Pathophysiology of intestinal metaplasia of the stomach: emphasis on *CDX2* regulation. *Biochem Soc Trans.* 2010 Apr 1;38(2):358–63.
28. Liu KS-H. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1311.
29. Watari J. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5461.
30. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012: Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87–108.
31. Almouradi T, Hiatt T, Attar B. Gastric Intestinal Metaplasia in an Underserved Population in the USA: Prevalence, Epidemiologic and Clinical Features. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:1–4.
32. Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol.* 2007 Aug;102(8):1808–25.
33. Blanco-Delgado CA, Rivera P, Hernández F, Hevia F, Guillén F, Duran S, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. *Rev Biomed Mex.* 2001;12(1):1–4.
34. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A National Study of *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Biopsy Specimens. *Gastroenterology.* 2010 Dec;139(6):1894–901.e2.
35. Olaofe OO, Sabageh D, Komolafe AO. A review of the clinic pathologic characteristics of intestinal metaplasia in gastric mucosal biopsies. *Pan Afr Med J [Internet].* 2016

[cited 2016 Aug 28];23. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/77/full/>

36. Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(7):607–10.
37. Almouradi T, Hiatt T, Attar B. Gastric Intestinal Metaplasia in an Underserved Population in the USA: Prevalence, Epidemiologic and Clinical Features. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:1–4.
38. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, Pimentel-Nunes P, Areia M, Leja M, et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol.* 2013 Oct;48(10):1108–17.
39. Li C-Q, Li Y-Q. Endomicroscopy of Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Dec;39(4):785–96.
40. Rugge M. Secondary prevention of gastric cancer. *Gut.* 2007;56(12):1646.
41. El-Zimaity HMT, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol.* 2001;54(9):679–83.
42. Rugge M. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol.* 2011;17(41):4596.
43. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric Preneoplastic Lesions and Epithelial Dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007 Dec;36(4):813–29.
44. Slama SB, Ghachem DB, Dhaoui A, Jomni MT, Dougui MH, Bellil K. Gastrites chroniques à *helicobacter pylori*: évaluation des systèmes OLGA et OLGIM. *Pan Afr Med J [Internet].* 2016 [cited 2016 Aug 28];23. Available from: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/23/28/full/>
45. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008 Aug;40(8):650–8.
46. Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel ME, González R, et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico: Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. *Rev Médica Chile.* 2014;142(9):1181–92.
47. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciola F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut.* 2007 May 1;56(5):631–6.
48. Quach DT, Le HM, Nguyen OT, Nguyen TS, Uemura N. The severity of endoscopic gastric atrophy could help to predict Operative Link on Gastritis Assessment gastritis

- stage: Endoscopic gastric atrophy and the OLGA stage. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;26(2):281–5.
49. Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(03):87–97.
 50. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(7):1150–8.
 51. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016 Jun 9;48(08):723–30.
 52. Gomez JM, Wang AY. Gastric intestinal metaplasia and early gastric cancer in the west: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;10(6):369–78.
 53. Cho S-J, Choi IJ, Kook M-C, Nam B-H, Kim CG, Lee JY, et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Nov;38(10):1292–302.
 54. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jun;71(7):1150–8.
 55. Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, Arkkila PET. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis*. 2008 May;40(5):355–60.
 56. Ballester V, Cruz-Correa M. Endoscopic surveillance of gastrointestinal premalignant lesions: current knowledge and future directions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Sep;30(5):477–83.
 57. Xue F-B, Xu Y-Y, Wan Y, Pan B-R, Ren J, Fan D-M. Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a Meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2001;7(6):801–4.
 58. Yoon H, Kim N. Diagnosis and Management of High Risk Group for Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2015 Jan 15;9(1):5–17.
 59. Amieva M, Peek RM. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):64–78.
 60. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Oct 1;23(4):713–39.

61. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):493–8.
62. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008 Sep;19(7):689–701.
63. Kato I, Vivas J, Plummer M, Lopez G, Peraza S, Castro D, et al. Environmental factors in Helicobacter pylori-related gastric precancerous lesions in Venezuela. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2004;13(3):468–76.
64. Morais S, Rodrigues S, Amorim L, Peleteiro B, Lunet N. Tobacco smoking and intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2014 Nov;46(11):1031–7.
65. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Mar 4;38(4):259–67.
66. Dias-Neto M, Pintalhão M, Ferreira M, Lunet N. Salt Intake and Risk of Gastric Intestinal Metaplasia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2010 Jan 25;62(2):133–47.
67. Houghton PWJ, Mortensen NJM, Thomas WEG, Cooper MJ, Morgan AP, Burton P. Intra-gastric bile acids and histological changes in gastric mucosa. *Br J Surg*. 1986 May;73(5):354–6.
68. Kanat Unler G, Teke Ozgur G, Gokturk HS, Korkmaz H, Hilal Erinanc O. Is there any association between colonic polyps and gastric intestinal metaplasia? *Turk J Gastroenterol*. 2016 May 20;27(3):221–6.
69. Weledji EP, Orock GE, Ngowe MN. Intestinal metaplasia and anastomotic recurrence of gastric carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(6):474.
70. Köksal AŞ, Suna N, Kalkan İH, Eminler AT, Sakaoğulları ŞZ, Turhan N, et al. Is Gastric Xanthelasma an Alarming Endoscopic Marker for Advanced Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia? *Dig Dis Sci* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2016 Aug 28]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-016-4210-6>
71. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Sep;22(9):1128–33.
72. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1431–8.

73. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, ter Borg F, Nagtzaam NM, Steyerberg EW, et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest Endosc.* 2009 Jul;70(1):18–25.
74. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares J, Marcos-Pinto R, Santos C, Rolanda C, et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy.* 2012 Jan 31;44(03):236–46.
75. Song KH, Hwang JA, Kim SM, Ko HS, Kang MK, Ryu KH, et al. Acetic Acid Chromoendoscopy for Determining the Extent of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2016 Aug [cited 2016 Aug 29]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510716304503>
76. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L. Feasibility and cost-effectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct;22(10):1594–604.
77. Fukuta N, Ida K, Kato T, Uedo N, Ando T, Watanabe H, et al. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: A prospective multicenter study: Endoscopic diagnosis of gastric IM. *Dig Endosc.* 2013 Sep;25(5):526–34.
78. Neale JR, James S, Callaghan J, Patel P. Premedication with N-acetylcysteine and simethicone improves mucosal visualization during gastroscopy: a randomized, controlled, endoscopist-blinded study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul;25(7):778–83.
79. Ang TL, Kwek ABE. Advanced Imaging for Characterization of Intestinal Metaplasia. *Video J Encycl GI Endosc.* 2013;1(1):110–1.
80. Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, Castro J, Antonioli DA. Intestinal metaplasia of the gastric cardia: a prospective study with enhanced magnification endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):584–9.
81. Yep-Gamarra V, Díaz-Vélez C, Araujo I, Ginès À, Fernández-Esparrach G. Utilidad de la endoscopia sistemática con bicromoendoscopia para la detección de displasia en pacientes con lesiones premalignas gástricas. *Gastroenterol Hepatol.* 2016 Feb;39(2):49–54.
82. Alurralde C, Figueroa F. Utilidad tinción con azul de metileno en la identificación de metaplasia intestinal en antro gástrico. *G E N.* 2011;65(3):171–6.

83. Song KH, Hwang JA, Kim SM, Ko HS, Kang MK, Ryu KH, et al. Acetic acid chromoendoscopy for determining the extent of gastric intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc.* 2017 Feb;85(2):349–56.
84. Zúñiga RB. Cáncer esofágico y esófago de Barrett (EB). *El Lu. Rev Gastroenterol Mex [Internet]*. 2010 [cited 2017 Jan 11];75(Supl 1). Available from: https://www.researchgate.net/profile/Rafael_Barreto-Zuniga/publication/280446412_Cromoendoscopia/links/55b56f3f08aec0e5f436aa3f.pdf
85. Zúñiga RB. Cáncer esofágico y esófago de Barrett (EB). *El Lu. Rev Gastroenterol Mex [Internet]*. 2010 [cited 2016 Dec 30];75(Supl 1). Available from: https://www.researchgate.net/profile/Rafael_Barreto-Zuniga/publication/280446412_Cromoendoscopia/links/55b56f3f08aec0e5f436aa3f.pdf
86. Kikuste I, Stirna D, Liepniece-Karele I, Leja M, Dinis-Ribeiro M. The accuracy of flexible spectral imaging colour enhancement for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: do we still need histology to select individuals at risk for adenocarcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul;26(7):704–9.
87. Song J, Zhang J, Wang J, Guo X, Wang J, Liu Y, et al. Meta-Analysis: Narrow Band Imaging for Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia. Green J, editor. *PLoS ONE.* 2014 Apr 17;9(4):e94869.
88. Capelle LG, Haringsma J, de Vries AC, Steyerberg EW, Biermann K, van Dekken H, et al. Narrow Band Imaging for the Detection of Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia During Surveillance Endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2010 Dec;55(12):3442–8.
89. So J, Rajnakova A, Chan Y-H, Tay A, Shah N, Salto-Tellez M, et al. Endoscopic Tri-Modal Imaging Improves Detection of Gastric Intestinal Metaplasia Among a High-Risk Patient Population in Singapore. *Dig Dis Sci.* 2013 Dec;58(12):3566–75.
90. Forero Piñeros EA, Cardona HJ, Karia K, Sethi A, Kahaleh M. Utilidad de la endomicroscopia confocal láser basada en probes (Cellvizio) en gastroenterología. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2015;30(3):298–314.
91. Lee SK. Usefulness and Future Prospects of Confocal Laser Endomicroscopy for Gastric Premalignant and Malignant Lesions. *Clin Endosc.* 2015 Nov 30;48(6):511–5.
92. Liu KS-H. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1311.
93. De Re V, Orzes E, Canzonieri V, Maiero S, Fornasarig M, Alessandrini L, et al. Pepsinogens to Distinguish Patients With Gastric Intestinal Metaplasia and

- Helicobacter pylori Infection Among Populations at Risk for Gastric Cancer. Clin Transl Gastroenterol. 2016 Jul 21;7(7):e183.
94. De Re V, Orzes E, Canzonieri V, Maiero S, Fornasarig M, Alessandrini L, et al. Pepsinogens to Distinguish Patients With Gastric Intestinal Metaplasia and Helicobacter pylori Infection Among Populations at Risk for Gastric Cancer. Clin Transl Gastroenterol. 2016 Jul 21;7(7):e183.
 95. Li D, Bautista MC, Jiang S-F, Daryani P, Brackett M, Armstrong MA, et al. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. Am J Gastroenterol. 2016 Aug;111(8):1104–13.
 96. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Barbosa J, Guilherme M, Moreira-Dias L, et al. Validity of Serum Pepsinogen I/II Ratio for the Diagnosis of Gastric Epithelial Dysplasia and Intestinal Metaplasia during the Follow-Up of Patients at Risk for Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. Neoplasia. 2004 Sep;6(5):449–56.
 97. Fernández JI, de Aretxabala X, Santander R, Sabah S, Maira J, Navarro A, et al. Detección de lesiones preneoplásicas gástricas mediante niveles séricos de pepsinógeno en población chilena. Rev Médica Chile. 2007;135(12):1519–25.
 98. Leung WK. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. Gut. 2004 Sep 1;53(9):1244–9.
 99. Oishi Y. The Serum Pepsinogen Test as a Predictor of Gastric Cancer: The Hisayama Study. Am J Epidemiol. 2006 Feb 8;163(7):629–37.
 100. WARREN BJMJR. The Lancet • Saturday 16 June 1984. Microbiol Centen Perspect. 1999;80.
 101. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet Lond Engl. 1984 Jun 16;1(8390):1311–5.
 102. Sanders MK, Peura DA. Helicobacter pylori-Associated Diseases. Curr Gastroenterol Rep. 2002 Dec;4(6):448–54.
 103. Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: Invasive and non-invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007 Apr;21(2):299–313.
 104. McColl KE. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2010;362(17):1597–604.
 105. García JP. Infección por Helicobacter pylori. Rev Clin Esp. 2002;202(2):99–110.

106. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;36(5):340–74.
107. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012 Jan;44(01):74–94.
108. Vance RB, Kubiliun N, Dunbar KB. How Do We Manage Gastric Intestinal Metaplasia? A Survey of Clinical Practice Trends for Gastrointestinal Endoscopists in the United States. *Dig Dis Sci*. 2016 Jul;61(7):1870–8.
109. Kim YG, Kong S-H, Oh S-Y, Lee K-G, Suh Y-S, Yang J-Y, et al. Effects of Screening on Gastric Cancer Management: Comparative Analysis of the Results in 2006 and in 2011. *J Gastric Cancer*. 2014;14(2):129.
110. Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *J Gastroenterol*. 2010 Jan;45(1):1–8.
111. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012 Jan;44(01):74–94.
112. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis*. 2015 Nov;47(11):903–12.
113. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2016;gutjnl – 2016.
114. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012 May;61(5):646–64.
115. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 28]; Available from: <http://www.nature.com/ajg/journal/vaop/ncurrent/full/ajg2016563a.html>

116. Satoh K. Does eradication of *Helicobacter pylori* reverse atrophic gastritis or intestinal metaplasia? Data from Japan. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000 Dec;29(4):829–35.