

Metaplasia intestinal gástrica: ¿cómo la estamos abordando?

How are we addressing gastric intestinal metaplasia?

Raúl A. Cañadas Garrido, MD¹

¹ Internista - Gastroenterólogo Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio. Coordinador de postgrado de Gastroenterología PUJ. Jefe Unidad de Gastroenterología Clínica de Marly, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 10-11-12
Fecha aceptado: 21-11-12

La sensibilización cada vez mayor de los gastroenterólogos colombianos en la detección temprana del cáncer gástrico, es importante no solo por lo que representa para el paciente en su pronóstico sino por las alternativas terapéuticas de que se dispone: cirugía endoscópica, menos invasiva frente a la ya conocida y aceptada conducta quirúrgica con intención de curación.

Para todos es claro que el cáncer gástrico continúa siendo un problema de salud pública y que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados perdiendo así casi siempre la opción de curación. Esto nos hace volver la mirada a la esencia, a los programas de tamización y la vigilancia de grupos de riesgo y por ende a la identificación de los estados precancerosos.

La contribución de Pelayo Correa al describir la secuencia patogénica del cáncer gástrico intestinal, hoy en día mundialmente aceptada, que muestra la evolución desde la mucosa gástrica normal que frente a factores ambientales o hereditarios progresa a gastritis crónica superficial, displasia y adenocarcinoma, pasando por estadios intermedios como la atrofia y la metaplasia intestinal, considerados estados preneoplásicos y en los que aún la literatura tiene incertidumbre en relación a su evolución para ese paso final, el adenocarcinoma gástrico.

Aquí empiezan a surgir preguntas importantes: ¿que es más importante en su control, vigilar la atrofia o vigilar la metaplasia?

Y es que frecuentemente en la práctica clínica mostramos preocupación en los tiempos de vigilancia de la metaplasia, pero no vamos más allá, ni profundizamos en el significado del término y de sus implicaciones fisiopatogénicas. Conocemos algo en relación a la historia natural, percibimos que la secuencia hasta neoplasia podría ser hasta de 10 años (1), pero desconocemos cómo es la evolución en estos estadios intermedios.

Se reconoce que el *Helicobacter Pylori* produce gastritis crónica, que puede conducir a disminución o pérdida del componente glandular llevando a la atrofia y metaplasia intestinal (MI) que predispone a la aparición de cáncer gástrico. El *Helicobacter* juega un papel esencial en esta progresión y ha sido clasificado como un carcinógeno tipo I en 1994 por la Organización Mundial de la Salud. Se considera que la combinación de un organismo virulento en un huésped susceptible genéticamente está asociada con más inflamación crónica y más rápida progresión a cáncer gástrico, siendo las cepas CagA+ las que demuestran mayor agresividad en individuos infectados, lo que incrementa el riesgo de neoplasia gástrica en 1,64 veces. Ahora bien, se ha establecido que la atrofia puede incrementar el riesgo de cáncer gástrico dado el mecanismo de hiposecreción ácida, aumento del pH y favorecimiento en el crecimiento de la flora anaeróbica y faci-

litación en la conversión a compuestos nitrosados involucrados directamente en el mecanismo de carcinogénesis. Esto nos alerta a que si bien siempre tenemos presente la metaplasia debemos preocuparnos de la misma manera por la atrofia.

Adicionalmente, es fundamental recordar el siguiente concepto: la erradicación del *Helicobacter* sana la gastritis crónica no atrófica y puede permitir la regresión parcial de la gastritis atrófica pero en los pacientes con metaplasia intestinal la erradicación no parece regresar la metaplasia, aunque puede enlentecer la progresión a neoplasia y por ello disminuiría la evolución a cáncer, por lo que su erradicación está recomendada (2).

Se define entonces que la atrofia y la metaplasia intestinal son lesiones persistentes y que los pacientes con atrofia antral y en el cuerpo gástrico tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones neoplásicas por lo que se recomienda hacerles seguimiento.

Estas y otras inquietudes las analizaré en el desarrollo del editorial no sin antes reconocerle al grupo de la Clínica Reina Sofía y de la Clínica Universitaria Colombia por haber hecho este esfuerzo en la búsqueda de lo fundamental, en la identificación de las lesiones precancerosas en nuestra población; por el intento de resolver preguntas aún no dilucidadas en la literatura y en el deseo de comprender la necesidad sentida en nuestra población de la identificación temprana de estados preneoplásicos, porque de ahí nace la prevención, de la que siempre hablamos pero no siempre aplicamos.

Para las recomendaciones actuales en el manejo de lesiones precancerosas gástricas estoy en la obligación de mencionar el estudio publicado en *Endoscopy* de enero del 2012, en mi opinión de lectura obligatoria para el Gastroenterólogo, cirujano gastrointestinal, internista y de todos aquellos que hacemos parte activa del estudio y manejo del cáncer gástrico, de sus factores precursores y de los estados precancerosos. El artículo: "Manejo de lesiones y condiciones precancerosas en el estómago: Guías de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE), Grupo de Estudio del *Helicobacter* (EHSG), Sociedad Europea de patología (ESP) y Sociedad Portuguesa de Endoscopia digestiva (SPED)" hace lineamientos de consenso basados en la mejor evidencia disponible aunque deja abierta la ventana para futuros aportes en áreas pendientes por definir (3).

Cuando se estudia este consenso es satisfactorio encontrar estudios nacionales que enfocan su interés en el aspecto preventivo de las patologías y en la detección de lesiones tempranas, así que traeré en el desarrollo del editorial algunos aspectos puntuales que es importante resaltar del consenso europeo. En nuestro medio, país de alta incidencia de cáncer gástrico, carecemos de lineamientos basados en la

evidencia en relación a los patrones de seguimiento, en este caso de los estados precancerosos.

En general, el artículo "Correlación de los hallazgos endoscópicos e histológicos en el diagnóstico de metaplasia intestinal gástrica en pacientes referidos para endoscopia digestiva alta en la Clínica Colombia", se enfoca en la búsqueda de la relación entre los hallazgos endoscópicos sospechosos de metaplasia intestinal y su confirmación histológica, un estudio observacional analítico en el que se encuentra una correlación cercana al 70%, resultado que se ajusta perfectamente a los encontrados en la literatura, mencionando de antemano que existen muy pocos estudios publicados con este objetivo y sobre el cual me permitiré hacer algunos comentarios en relación a este valor encontrado recordando algunos aspectos que explican tales hallazgos.

En primer lugar, la endoscopia de luz blanca convencional no puede definir con certeza el diagnóstico de las condiciones gástricas preneoplásicas. Una de las menciones al respecto más importantes es el estudio de Atkins y Benedict en donde concluyen que la correlación entre la endoscopia y la histología fue pobre (4). Aún hoy en día sigue siendo claro, dentro de los estudios de correlación, que solamente la nodularidad antral parece ser un signo endoscópico con alto valor predictivo positivo, por encima del 90%, para infección por *Helicobacter Pylori*.

Posteriormente, uno de los estudios de mayor relevancia en relación a la correlación de hallazgos endoscópicos y su histología, por su naturaleza prospectiva, fue publicado en *Hepato-gastroenterology* 1999, en donde se evaluó la fiabilidad de los hallazgos endoscópicos para el diagnóstico de metaplasia intestinal corroborado por histología. Es un estudio prospectivo con 87 pacientes que fueron sometidos a examen endoscópico como parte de un "chequeo ejecutivo". Pacientes cuyas características endoscópicas mostraban placas color blanquecino, parches o decoloración homogénea sobre la mucosa gástrica fueron diagnosticados como metaplasia intestinal y fueron asignados al grupo A, mientras que los pacientes sin ninguno de estos hallazgos endoscópicos estaban asignados al grupo B. Las biopsias fueron tomadas de zonas sospechosas de metaplasia y de mucosa de aspecto normal para posterior correlación histológica. Se encontraron en el grupo A, 8 pacientes con placas blanquecinas, 29 con parches blanquecinos y 8 con decoloración blanquecina homogénea. En el grupo B, se asignaron 42 pacientes sin ninguna característica endoscópica de MI. Al correlacionar los hallazgos de la biopsia endoscópica con el examen histológico, 30 pacientes del grupo A y 10 pacientes del grupo B, fueron confirmados histológicamente con metaplasia intestinal. Se encontró con estos valores, sensibilidad del 75%, especificidad 68,1%, valor predictivo positivo de 66,7%, valor predictivo negativo

76,2% y precisión del diagnóstico endoscópico del 71,3%, concluyendo que los criterios endoscópicos propuestos se correlacionaron en tres cuartas partes de los pacientes con MI durante examen endoscópico de rutina. El porcentaje de correlación fue del 66% (5), similar al hallazgo del trabajo nacional aquí presentado, al igual que el valor predictivo positivo de 66,7% para los hallazgos endoscópicos, valor muy similar al de 71% encontrado en este estudio.

La metaplasia intestinal puede sospecharse en endoscopia como depósitos blanquecinos en placas delgadas (6), sin embargo, el valor de este hallazgo para diagnóstico de metaplasia intestinal contrario a lo que pensamos permanece sin determinarse, de ahí la importancia de estudios como el presente que intentan dar respuesta a esta inquietud mundial.

Profundizando en estos valores de concordancia que todos esperaríamos que fuese mayor, diferentes autores sugieren que el rendimiento diagnóstico de la endoscopia para la identificación de la metaplasia puede ser mejorada utilizando tinciones. Al respecto, la utilidad de la cromoendoscopia convencional en la determinación de estas lesiones ha sido demostrada en varios estudios cuando se utiliza el azul de metileno, índigo carmín, o ácido acético. Con el azul de metileno se ha demostrado tasas de correlación hasta del 90% (7). La literatura muestra que la cromoendoscopia con magnificación y la imagen de banda estrecha (NBI) con o sin magnificación mejoran el rendimiento diagnóstico para las condiciones preneoplásicas.

La cromoendoscopia particularmente con magnificación ayuda a identificar lesiones precancerosas; sin embargo, esta técnica requiere de amplia experiencia, prolonga el tiempo de estudio y adiciona carga de trabajo e implica mayor tolerancia del paciente, por lo que no podría en la actualidad recomendarse sistemáticamente y debería reservarse para centros con alta experiencia en la técnica.

Las técnicas de imagen de Banda estrecha (NBI) tienen buena sensibilidad en el diagnóstico de lesiones gástricas, pero no hay acuerdo sobre cuáles patrones de NBI están asociados a lesiones precancerosas y las diferentes clasificaciones carecen de validación externa, aunque varios estudios concluyen que el NBI incrementa la agudeza diagnóstica para la detección de lesiones gástricas premalignas comparada con la endoscopia de luz blanca convencional (8). Esto nos va orientando en relación a que no solo tenemos que buscar las placas nacaradas que sugieren metaplasia sino que existen otros hallazgos que la harían sospechar y que podríamos apoyarnos con la utilización de coloraciones especiales o electrónicas en un intento por mejorar el diagnóstico de estas lesiones.

Adicionalmente, dentro de la discusión del artículo, una de las preocupaciones de los autores es que en cerca del 49% de los resultados de patología no se reportó el tipo

de metaplasia (metaplasia no especificada). Al respecto me sorprendió que la literatura responde, frente a esta inquietud, que en general no hay consenso que defina si es necesario o no reportar el tipo de metaplasia para fines de pronóstico y de seguimiento. Con esto le doy parte de tranquilidad a los autores, pues es claro en la literatura que con relativa frecuencia no se puede clasificar la metaplasia con las técnicas convencionales de hematoxilina-eosina, siendo esta la razón por la cual se informa frecuentemente “metaplasia no especificada” y de ahí que algunos autores recomiendan métodos adicionales como la inmunohistoquímica, que aportan a la adecuada caracterización de la lesión, pues recordemos que como tradición, el tipo de metaplasia intestinal que se ha sugerido como un verdadero factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico es del tipo IIB y III.

Se ha descrito que la metaplasia colónica que secreta principalmente sulfomucina ha sido asociada con cáncer gástrico de tipo intestinal, por ello esta es considerada la verdadera lesión preneoplásica (9). Aun así, estas observaciones no han sido confirmadas en estudios posteriores de ahí que surjan corrientes empecinadas en afirmar que la subtipificación de la metaplasia intestinal no necesariamente está recomendada en la práctica clínica rutinaria (10). La correcta clasificación del tipo de metaplasia intestinal no debería generar mayores problemas, sin embargo en la práctica diaria del patólogo sí es un problema real por la coexistencia de los diferentes fenotipos en una misma muestra y la distorsión de finos detalles citológicos durante la toma o el procesamiento de la muestra.

Quisiera hacer un comentario adicional educativo en relación a la toma de biopsias gástricas en sospecha de metaplasia intestinal, considerando los argumentos de multifocalidad. La atrofia gástrica y la metaplasia intestinal tienen frecuentemente distribución variable en el estómago, es por esta razón que se sugiere como mínimo la toma de 4 biopsias de 2 sitios topográficos diferentes (idealmente curvatura mayor y curvatura menor del antro y cuerpo gástrico) y adicionalmente biopsias de sitios sospechosos. En caso de identificar lesiones sospechosas de metaplasia, por ejemplo, deberían biopsiarse y adicionalmente tomar muestreo de estos sitios recomendados. Estas biopsias serán necesarias por el carácter multifocal que tendrá repercusión sobre todo en la vigilancia. Adicionalmente, algunos autores recomiendan biopsiar la incisura angularis, como el sistema Sidney en la graduación de la gastritis, argumentando que esta localización es un área para detección de inicio temprano en la transformación de atrofia a metaplasia, y el adicionar estas biopsias sobre la incisura es incierto y permanece aún no adecuadamente establecido (11).

Con estas recomendaciones de muestreo en las biopsias y dada la importancia de la atrofia y la metaplasia multifocal

en la detección temprana de cáncer gástrico que permiten mejorar la sobrevida, la vigilancia endoscópica debería ser ofrecida a todos los pacientes con atrofia extensa y metaplasia intestinal en antro y cuerpo, e idealmente cada 3 años después del diagnóstico; sin embargo, para los pacientes con atrofia y metaplasia leve a moderada confinada únicamente al antro y no antro-corporal no hay suficiente evidencia para recomendar periodos de vigilancia (Nivel de evidencia 4, recomendación grado D). Estos tiempos de vigilancia están basados en las tasas de progresión de las lesiones precancerosas, para gastritis atrófica (0 al 1,8% por año) y metaplasia intestinal del 0 al 10% por año).

Dos formas extensas de metaplasia intestinal han sido identificadas, unas llamadas de “zona de transición” en donde la metaplasia es encontrada sobre la curvatura menor, desde el cardias al píloro y de “distribución difusa” donde la mucosa gástrica está extensamente remplazada por mucosa de tipo intestinal. Estos dos patrones topográficos de intestinalización muestran un incremento en el riesgo de cáncer gástrico.

Es posible concluir que la eficiente vigilancia y la detección temprana de la atrofia y de la metaplasia intestinal son cruciales para la prevención del cáncer gástrico. Deberíamos preguntarnos durante la realización de una endoscopia digestiva rutinaria en nuestro país, con alta incidencia de cáncer gástrico, si buscamos activamente lesiones precancerosas, diferentes a las clásicas placas blanquecinas nacaradas y si adicionalmente se toman muestreos adecuados que incrementen el rendimiento diagnóstico cuando las identificamos. Es posible que existan otros hallazgos que hagan inferir la presencia de metaplasia que aún no han sido determinados y es claro que no serán fáciles de identificar con la endoscopia de luz convencional así que algunas de las respuestas podrían estar en relación con la utilización de técnicas complementarias que nos permitan mejorar el rendimiento diagnóstico y aun describir nuevos hallazgos.

REFERENCIAS

1. Rubiano Jaime, Velásquez Mauricio. Atrofia, metaplasia y cáncer gástrico: ¿dónde está la evidencia? *Rev Colomb Cir* 2007; 22(1).
2. Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 544-547.
3. M Dinis-Ribeiro, M Areia y cols. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44(1): 74-94.
4. Atkins L, Benedict EB. Correlation of gross gastroscopic findings with gastroscopic biopsy in gastritis. *N Engl J Med* 1956; 254: 641-644.
5. Rugge M, Cassaro M, Pennelli G, et al. Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment. *Gut*. 2003; 52: 1387-1388.
6. Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 544-545.
7. Tatsuta, y cols. Chromoendoscopic observation on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia. *Gastroenterol* 1998; 45: 2234-2237.
8. Capelle LG, y cols. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and displasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci* 2010; 55(12): 3442.
9. Rokkas T, Fillipe MI. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110-1113.
10. Conchillo JM, Houben G, de Bruïne A, et al. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 307-312.
11. Lin BR, Shun CT, Wang TH, Lin JT. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia of stomach-accuracy judge by histology. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25): 162-6.