DR. MANUEL PEÑA
DOCENTE DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA; Y DIRECTOR DE TESIS:

CERTIFICA:

Que la Tesis denominada METAPLASIA INTESTINAL COMO HALLAZGO PRENEOPLASICO EN PACIENTES SOMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA EN EL HOSPITAL DE SOLCA PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO A JUNIO 2012**,** presentada y desarrollada por la Sr. RAUL VICENTE ZARATE ROSILLO, con número de cédula de identidad 1104585219; previo a optar el título de Médico General, ha sido dirigido y revisado durante su ejecución, por tanto autorizo su presentación ante el respectivo Tribunal de Grado.

Loja, Abril del 2013

Dr. Manuel Peña
DIRECTOR DE TESIS

AUTORÍA

Los conceptos, ideas, criterios, análisis, comentarios y recomendaciones vertidos en el presente trabajo investigativo, son de exclusiva responsabilidad del Autor.

Raúl Vicente Zárate Rosillo

AGRADECIMIENTO

Manifiesto mi profundo agradecimiento a todos los docentes del Área de la Salud Humana carrera de Medicina, quienes me brindaron sus valiosos conocimientos y sabias experiencias.

Al personal médico y de laboratorio del Área de Patología del Hospital Solca por su colaboración desinteresada para hacer posible el presente trabajo, y de manera muy especial a la Dr. Manuel Peña, por su acertada dirección y valiosa colaboración.

A mi dios que junto al sol dan una nueva esperanza cada dia.

DEDICATORIA

A mis padres Raúl, María cimientos infranqueles de mi formación, con su ejemplo, constancia y esmero llenaron mi vida de momentos inolvidables y a quienes debo este gran paso, parte de mi formación, a mis hermanos, Bryan, Paola, Vanessa por su grata compañía y parte de los mejores recuerdos de mi existencia.

A la Humanidad, les expreso mi más sincero agradecimiento por el conocimiento, colaboración y ejemplo que otorgan en el presente y que han transmitido a través de los siglos.

Sin el conocimiento aportado por todos ellos, esta Tesis no hubiera sido posible.

Raul En el ser poder y querer , en Abril del 2013

INDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CONTENIDO **PAG**

CERTIFICACIÓN……..... 1

DEDICATORIA……..... 2

AUTORÍA……. 3

AGRADECIMIENTO…….. 4

ÍNDICE DE CONTENIDOS…… 5

1. **TÍTULO**…… 10
2. **RESUMEN**…….. 12

SUMARY……..13

3. **INTRODUCCIÓN**……... 15

4. **REVISIÓN DE LITERATURA**……...18

CAPITULO I

1.- DEFINICIONES.

1.1 ANATOMIA……...19
1.2 FIOLOGIA……..19
1.3 HISTOLOGIA……... 19
1.4 METAPLACIA INTESTINAL……22
1.5 CLASIFICACION DE METAPLASIA…… ...23
1.5.1 METAPLASIA INTESTINAL COMPLETA……23
1.5.2 METAPLASIA INTESTINAL INTERMEDIA ……24
1.5.3 METAPLASIA INTESTINAL INCOMPLETA…….. .24

2.- **EPIDEMIOLOGIA DE LA METAPLASIA INTESTINAL……..26**

2.1 ESTUDIOS NACIONALES……...……26
2.2 ESTUDIOS INTERNACIONALES……..… 27

3.- ETIOLOGIA……..30

4.- PATOGÈNESIS DEL LA METAPLASIA INTESTINAL…….……..32

5.- CONDICIONES PRECURSORAS……36

5.1 INFLAMACION……..36
5.2 ATROFIA……43
5.3 METAPLASIA……46
5.4 DISPLASIA……50

6.- FACTORES DE RIESGO……...55

6.1 FACTORES ETIOPATOGENICOS……55
6.1.1 DIETETICOS……55
6.1.2 GENETICO……57
6.1.3 BACTERIANO……..58
6.2 FACTORES SOCIOECONÓMICOS……..59
6.2.1 ANTECEDENTES FAMILIARES……..59
6.2.2 ESTATUS ECONOMICO……59
6.3 DISTRIBUCIÓN GEOGRAFICA……60
6.4 ALCOHOL Y TABACO……60
6.5 GRUPO SANGUINEO……..60

7.- PREVENCIÓN DE LA METAPLASIA INTESTINAL……...61

7.1 PREVENCIÓN PRIMARIA……..…61
7.2 LA PREVENCIÓN SECUNDARIA……..…63

8.- TRATAMIENTO……65

9.- **CUIDADOS SECUNDARIOS**……..68

CAPITULO II

METODOLOGÍA

2.1 TIPO DE ESTUDIO……..70

2.2 MUESTRA……...70

2.3 CRITERIOS DE INCLUSION……70

2.4 CRITERIOS DE EXCLUSION……..70

2.5 PROCEDIMIENTO……71

CAPITULO III

3.1 RESULTADOS…… 73

3.2 DISCUSIÓN…… 83

CAPITULO IV

4.1 **CONCLUSIONES**…… 116
4.2 **RECOMENDACIONES**…… 119

BIBLIOGRAFÍA……122

ANEXOS……125

TITULO

“METAPLASIA INTESTINAL COMO HALLAZGO PRENEOPLASICO EN PACIENTES SOMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA EN EL HOSPITAL DE SOLCA PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO A JUNIO 2012”

RESUMEN

La metaplasia intestinal gástrica, es reconocida como una condición pre-maligna que por lo general constituye una respuesta a un agente agresor, los pacientes con metaplasia tienen un riesgo aumentado hasta más de 10 veces de desarrollar cáncer gástrico y por lo general puede anteceder a la displasia (cáncer intraepitelial). Por lo que el presente trabajo investigativo se enfoca en el estudio: METAPLASIA INTESTINAL COMO HALLAZGO PRENEOPLASICO EN PACIENTES SOMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA

ALTA EN EL HOSPITAL DE SOLCA PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO A JUNIO 2012, en donde conoceremos la frecuencia de metaplasia intestinal, como patología del estómago en nuestro medio, su distribución de acuerdo al genero y la edad, su clasificación histopatológica y por ultimo su relación con el Helicobacter pylori.

Se trata de un estudio de tipo observacional, descriptivo, donde el universo esta constituido por 1158 pacientes que se realizaron endoscopia digestiva alta en el Hospital de Solca de Loja, de los cuales el 61% fueron de género femenino y el 39% del masculino. El 89% de las biopsias fueron patológicas y el 11% eran normales, del 89% de las patológicas el 4% presentó Metaplasia Intestinal, de ellos el 24,4% se relacionó con H. pylori; mientras que el resto de las biopsias que eran patológicas correspondían a Gastritis Crónica, Gastritis Aguda, Adenoma, Displasia entre otros.

La frecuencia de metaplasia intestinal fue del 4 % la cual no coincide con la reportada a nivel internacional que oscila entre 25 a 53%, su presencia fue mas alta en el sexo femenino, con una edad de aparición en ambos sexos mas predominante en el rango de 41 – 60 años, además el tipo histológico mas hallado en aquellos pacientes es el tipo Colonico o Tipo III, y por ultimo se establecio que la relación de metaplasia intestinal y H pylori no fue muy relevante ya que solo se encontró en el 24,4 %

Así, este trabajo investigativo nos permite conocer el porcentaje real de pacientes que presentan este hallazgo preneoplasico como la metaplasia intestinal, y su relación con el H. pilory.

SUMMARY

The gastric intestinal metaplasia, is recognized as a premalignant condition that is usually a response to an offending agent, patients with metaplasia are at increased risk to more than 10 times of gastric cancer and can usually precede

to dysplasia (intraepithelial cancer). As this research work focuses on the study: INTESTINAL METAPLASIA AS FINDING IN PATIENTS UNDERGOING PRENEOPLASTIC ESOPHAGOGASTRODUODENOSCOPY SOLCA HOSPITAL OF PERIOD JANUARY TO JUNE 2012, where we know the overall incidence of intestinal metaplasia, as stomach pathology in our environment and their distribution according to gender and histologic classification.
After analyzing the above parameters in 1158 patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy at Hospital of Solca of Loja, of which 61% were female and 39% male. 89% of the biopsies were pathological and 11% were normal, 89% of the 4% had pathological intestinal metaplasia, of which 24% was associated with H. pylori, while the rest of the pathological biopsies were corresponded to chronic gastritis, acute gastritis, adenoma dysplasia and others.

Thus, this research paper provides insight into the actual percentage of patients with this finding as preneoplastic intestinal metaplasia, and its relation to H. pylori.

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La investigación científica es uno de los postulados de la Universidad Nacional de Loja, que compromete a todos quienes se encuentran en ella y se forman como profesionales dentro del Área de Medicina; es así, que en afán de llevar a cabo la enseñanza teórico-práctica recibida, me he propuesto llevar a efecto la siguiente

investigación titulada: ¨ METAPLASIA INTESTINAL COMO HALLAZGO PRENEOPLASICO EN PACIENTES SOMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA EN EL HOSPITAL DE SOLCA PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO A JUNIO 2012¨.

Se entiende como metaplasia a la sustitución de un tipo diferenciado de célula propio de un órgano por otro tipo célular, también diferenciado impropio de él. La metaplasia intestinal de la mucosa gástrica es una de las formas más frecuentes de metaplasia en el hombre y se define como la presencia de epitelio similar al de la mucosa intestinal en la mucosa gástrica. La metaplasia intestinal es un complejo proceso adaptativo de la mucosa gástrica frecuentemente asociado a gastritis crónica atrófica. La inflamación persistente o recidivante, conduce a una pérdida de masa de celularidad principal y parietal gástrica (atrofia), y más tarde a un cambio en la expresión fenotípica de la celularidad de reserva que representan los fenómenos de metaplasia.

La presente investigación se orientó, a determinar la frecuencia de metaplasia intestinal, conocer la distribución de la metaplasia intestinal de acuerdo al genero y grupo etario, identificar el tipo histológico de metaplasia intestinal y por ultimo conocer la asociación entre metaplasia intestinal y Helicobacter Pylori.

Un punto a tener en cuenta es que el cáncer de estómago es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el ecuador, es el segundo en varones y el tercero en mujeres; se lo ubica en el primer lugar dentro de los tumores, como causa de muerte de los ecuatorianos (115). Este tipo de cáncer generalmente se la diagnostica en estadios avanzados, con una baja sobrevida, cuando lo ideal sería realizar un diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad

Además de que la metaplasia intestinal es factor maligno en el desarrollo de cáncer gástrico existen otros factores que atribuyen un elevado riesgo de desarrollarlo, entre ellos podemos mencionar a aquellos que tienen familiares en primer grado con cáncer de estómago (3); y si además estos pacientes ingieren alimentos con altos niveles de nitratos y nitritos (*almidón, carnes rojas saladas,*

alimentos ahumados, agua de pozo); los nitratos se convierten en nitritos, los que a su vez pueden ser nitrosilados, es decir se combinan con aminas y amidas para formar nitrosaminas y nitrosamidas, que son carcinógenos gástricos ya conocidos; y sumado a esto, si tienen un alto consumo de sal y no ingieren una adecuada cantidad de frutas y vegetales frescos en su dieta diaria, alimentos que poseen antioxidantes como el ácido ascórbico, betacaroteno aumentaría su posibilidad de desarrollar la neoplasia.

En nuestro país debido a una insuficiente infraestructura sanitaria de la población, malos hábitos alimenticios, sumado a que el genotipo de *Hp* más frecuente es el tipo Cag-A (+), Vac-A s1b, m1 y quizá a la predisposición genética, hacen del cáncer de estómago una neoplasia muy frecuente.

Correa *et al.* (75) propone un modelo para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal basado en estudios longitudinales; el modelo describe que el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal usualmente es precedido por una secuencia de eventos histológicos que comienzan con la gastritis crónica difusa y que eventualmente llevan a atrofia a gástrica, metaplasia intestinal gástrica (MIG) y displasia, secuencia en la que además estaría implicado la infección por el *Helicobacter pylori* (HP) tanto en la inducción de la inflamación gástrica como con la progresión del desarrollo de los cambios neoplásicos (91). Sin embargo, actualmente se acepta que esta secuencia carcinogenética es un proceso progresivo en el que intervienen múltiples factores tanto ambientales, epidemiológicos y genéticos no solo en el desarrollo sino también en la progresión de la enfermedad

En el presente estudio se confirma que la frecuencia de metaplasia intestinal fue del 4 % la cual no coincide con la reportada a nivel internacional que oscila entre 25 a 53%, su presencia fue mas alta en el sexo femenino, con una edad de aparición en ambos sexos mas predominante en el rango de 41 – 60 años, además el tipo histológico mas hallado en aquellos pacientes es el tipo Colonico

o Tipo III, y por ultimo se establecio que la relación de metaplasia intestinal y H pylori no fue muy relevante ya que solo se encontró en el 24,4 %

La mayoría de estudios revisados solo menciona datos de frecuencias reportadas en trabajos de investigación realizado bajo otros objetivos de estudio y que varian de 11.2 % a 35 %. Por ejemplo, Ramirez Ramos y Col (16) en un estudio retrospectivo de 10 años (1987 – 1997) reporta una frecuencia de metaplasia intestinal de 11.2% en 1406 pacientes sin enfermedad ulcer péptica ni neoplasias y una prevalencia de infección por HP de 74.7% en los pacientes con MI

La metodología empleada, para llegar a lograr los objetivos propuestos, fue mediante un estudio retrospectivo, descriptivo, de los pacientes que se realizaron Endoscopia Digestiva Alta con Biopsia analizada en el laboratorio de histopatología en el Hospital de Solca Loja. Se tomó en cuenta 1158 pacientes. Al final pudimos determinar que el 4% de los pacientes presentan Metaplasia intestinal.

La secuencia de los contenidos presentados facilita la interpretación del trabajo efectuado y el entendimiento de lo que conlleva el seguimiento de la Metaplasia Intestinal Gastrica, así como su evaluación.

El presente trabajo investigativo se encuentra estructurado de la siguiente manera: **Título, Resumen,** en Castellano e Inglés, en el cual se expone la importancia, relevancia y trascendencia del estudio; la **Introducción** que resalta la importancia del tema, la **Revisión de la Literatura** que detalla los referentes teóricos, los **Materiales y Métodos**, que reflejan la metodología empleada y los materiales utilizados para la realización del trabajo; los **Resultados**, seguido por la **Discusión**. Se culmina con las **Conclusiones** y **recomendaciones**, la **Bibliografía y Anexos**.

REVISIÓN DE LITERATURA

REVISION DE LITERATURA

1.- DEFINICIONES. ……

1.1 **ANATOMIA**

El estómago es la porción del tracto digestivo, que se expande considerablemente entre el esófago y el intestino delgado. Tiene una forma de “J” en la mayoría de las personas, actúa cómo lugar de mezcla y reserva de los alimentos; los jugos gástricos digieren los alimentos. Es extraordinariamente distensible.

Cuando está vacío, tiene un calibre ligeramente mayor que el intestino grueso, pero se puede expandir considerablemente y almacenar hasta 2 o 3 litros de alimento

1.2 FISIOLOGIA

La mucosa gástrica contiene múltiples glándulas profundas; en las regiones del píloro y el cardias, estas glándulas secretan moco. En el cuerpo del estómago, incluyendo al fondo, las glándulas contienen células parietales y células principales.

Las células parietales secretan ácido clorhídrico en el cuerpo del estómago. Este mata muchas bacterias ingeridas, ayuda a la digestión proteínica, proporciona el pH necesario para que la pepsina inicie la digestión de las proteínas, y estimula el flujo de bilis y de jugo pancreático.

1.3 **HISTOLOGIA**

La túnica mucosa del estómago presenta múltiples pliegues, crestas y foveolas.(1) Presenta a su vez tres capas:

- El epitelio
- La lámina propia de la mucosa
- La lámina muscular de la mucosa

Epitelio superficial: es un epitelio cilíndrico simple mucíparo, que aparece bruscamente en el cardias, a continuación del epitelio plano estratificado

no queratinizado del esófago. En el polo apical de estas células aparece una gruesa capa de moco gástrico, que sirve de protección contra las sustancias ingeridas, contra el ácido estomacal y contra las enzimas gástricas.

Glándulas del cardias: están situadas alrededor de la unión gastroesofágica. Las células endocrinas que posee en el fondo producen gastrina.

Glándulas oxínticas, gástricas o fúndicas: se localizan sobre todo en el fondo y cuerpo del estómago y producen la mayor parte del volumen del jugo gástrico. Están muy juntas unas con otras, tienen una luz muy estrecha y son muy profundas. Se estima que el estómago posee 15 millones de glándulas oxínticas, que están compuestas por cinco tipos de células:

- Principales o zimógenas: son las células que producen el pepsinógeno (I y II)
- Oxínticas o parietales: son las células que segregan el ácido clorhídrico y el factor intrínseco gástrico o factor intrínseco de Castle.
- Mucosas del cuello: segregan mucosa alcalina.
- Endocrinas: pueden ser células G (liberadoras de gastrina), D (segregan somatostatina), EC (segregan serotonina) o células cebadas (liberadoras de histamina).
- Células madre: se supone que generan todos los tipos celulares, excepto las células endocrinas.

Glándulas pilóricas: están situadas cerca del píloro. Segrega principalmente secreción viscosa y espesa, que es el mucus para lubricar el interior de la cavidad del estómago, para que el alimento pueda pasar, protegiendo así las paredes del estómago.

Lámina propia de la mucosa: formada por tejido conectivo laxo, posee glándulas secretoras de mucus y enzimas.

Lámina muscular de la mucosa: que presenta dos capas, poco diferenciadas entre sí.

Túnica submucosa.- Formada por tejido conjuntivo moderadamente denso (tejido de sostén que conecta o une las diversas partes del cuerpo), en el cual se encuentran numerosos vasos sanguíneos,linfáticos y terminaciones nerviosas. Esta debajo de la mucosa.

Tela muscular.- Dentro de ella se encuentran tres capas de músculo liso que son : interna u oblicua, medio o circular y externa o longitudinal. La túnica muscular está formada de adentro hacia afuera por fibras oblicuas, el estrato circular y el estrato longitudinal. La túnica muscular gástrica puede considerarse como el *músculo gástrico* porque gracias a sus contracciones, el bolo alimenticio se mezcla con los jugos gástricos y se desplaza hacia el píloro con los movimientos peristálticos.

La túnica muscular posee sus fibras en distintas direcciones, desde más interno a más externo, teniendo fibras oblicuas, un estrato circular y un estrato longitudinal. En un corte transversal se distingue claramente esta diferencia en la disposición de las fibras musculares. Se puede observar que el estrato circular, en algunos lugares está engrosado formando los esfínteres que regulan el paso de los alimentos.

Tela serosa.- La túnica serosa, constituida por tejido conectivo laxo tapizado por una capa epitelial llamada mesotelio, envuelve al estómago en toda su extensión, expandiéndose en sus curvaturas para formar el omento menor, el omento mayor y el ligamiento gastrofrénico.

1.4 METAPLASIA INTESTINAL

La metaplasia es el cambio de un epitelio por otro que no debería estar en ésa mucosa, en éste caso de produce por la sustitución del epitelio de tipo gástrico (foveolar, glandular, superficial) por epitelio intestinal(2) que es fácilmente reconocido por la presencia de células caliciformes(3)

La metaplasia es reconocida como una condición pre-maligna que por lo general constituye una respuesta a un agente agresor como el

tabaquismo, nitrosaminas, el alto consumo de sal y la infección por cepas cancerígenas de Helicobacter pylori .

La metaplasia intestinal gástrica (MIG) es histológicamente idéntica a la metaplasia intestinal esofágica conocida como esófago de Barrett. (4)

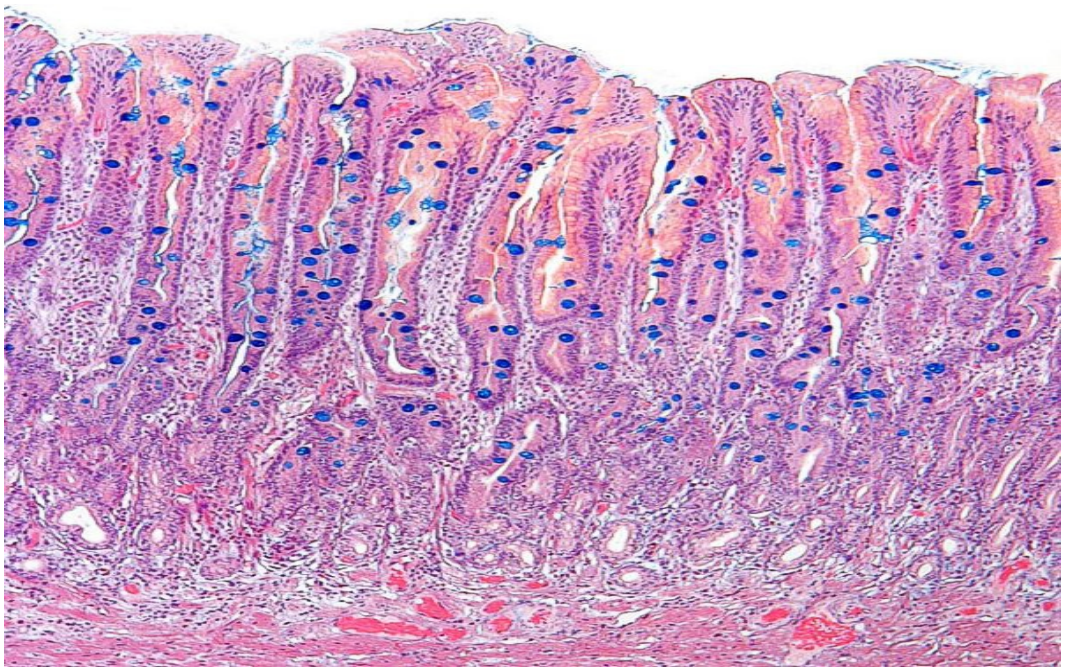
Los pacientes con metaplasia más si es incompleta tienen un riesgo aumentado hasta más de 10 veces de desarrollar cáncer gástrico y por lo general puede anteceder a la displasia (cáncer intraepitelial).

1.4.1 **CLASIFICACION DE METAPLASIA INTESTINAL**

La Metaplasia Intestinal Posee características morfológicas y bioquímicas que han permitido clasificarla en diferentes tipos utilizando diferentes nomenclaturas(5).

4.5.1 METAPLASIA COMPLETA

la metaplasia completa, tipo intestino delgado o tipo I es la más frecuente, tiene como rasgos morfológicos distintivos enterocitos con borde absortivo y células de paneth, las criptas gladulares son rectas y tienen una estructura glandular; desde el punto de vista bioquímico produce sialomucinas y posee enzimas similares a las del intestino delgado como fosfatasa alcalina, disacaridasas, aminopeptidasa(6)



Mucosa de cuerpo gástrico con atrofia severa y MI de tipo completo

4.5.2 METAPLASIA INTERMEDIA o IIA

Denominado II o IIa, que comparte características morfológicas de tipo Metaplasia Incompleta y completa.con una menor proporción de enterocitos, las criptas son elongadas y tortuosas con una moderada distorcion arquitectural y están tapizadas por células columnares en varios estados de diferenciación que por su

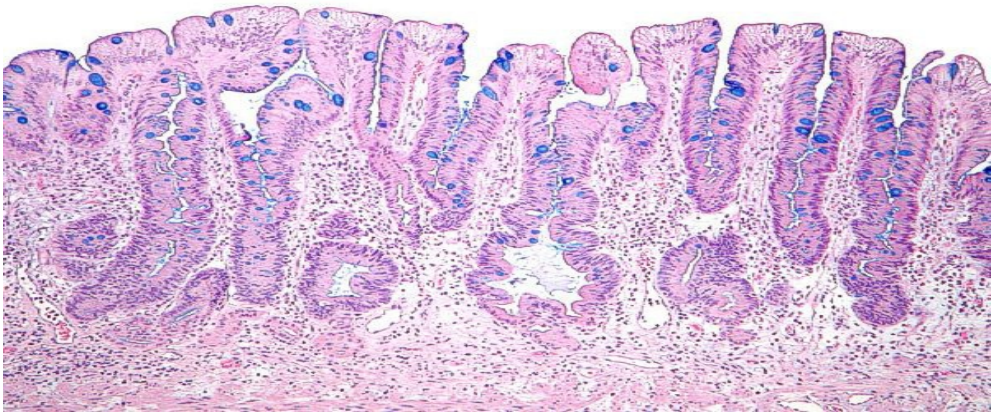
morfología y mucosecrecion se considero un simple hibrido entre la mucosa gástrica y de intestino delgado

Desde el punto de vista bioquímico las células caliciformes secretan sialomucina y ocasionalmente sulfomucina y las células columnares secretan sialomucina y/o mucinas neutras.

4.5.3 METAPLASIA INCOMPLETA

La metaplasia incompleta, colónica, tipo IIb o III por su parte, morfológicamente se caracteriza por la presencia de abundantes células caliciformes, células columnares sin borde absortivo mucosecretoras parecidas al epitelio superficial gástrico denominadas células intermedias y, ausencia de células de Paneth; desde el punto de vista bioquímico metaplasia incompleta tipo IIB o III las celulas caliciformes tambien secretan sialomucinas pero las celulas columnares predominantemente sulfomucinas

Posteriormente la valoración de la arquitectura glandular de la Metaplasia Incompleta demostró que el subtipo IIB de Jass (Jass, 1980), o tipo III de Filipe (Filipe , 1983) la distorcion de la arquitectura de las criptas es bastante pronunciado y los nucleos de las células es de tamaño superior y mas irregular que de los otros tipos de metaplasia



Mucosa gástrica antral con atrofia severa y MI incompleta

TIPOD DE METAPLASIA	Cel. Caliciformes	Cel. Columnares

Completa o Tipo I	Sialomucinas	No Secretoras
Incompleta o Tipo II	Sialomucinas (Sulfomucinas ocasional)	Sialomucinas y/o Mucinas Neutras
Incompleta o Tipo III	Sialomucinas y/o Sulfomucinas	Sulfomucinas

NOTA: En un mismo fragmento de mucosa gástrica coexisten fácilmente ambos tipos de MI (completa e incompleta). Dado que la MI completa es mucho más frecuente, lo habitual es encontrar un predominio de la misma, quedando restringidas las áreas de MI incompleta a pequeños focos. Cuando los focos de MI incompleta son más numerosos y coalescen entre sí, la glándula metaplásica suele mostrar distorsión de su arquitectura.

Dadas las inplicaiones de orden pronostico y terapéutico, resulta de Vital Importancia la apropiada determinación del tipos de metaplasia intestinal presente en una biopsia gástrica. Esta tipificación puede ser establecida de forma mas objativa en la determinación de las mucosustancias presentes en el tejido metaplasico.

2.- EPIDEMIOLOGÌA DE LA METAPLASIA INTESTINAL

2.1 ESTUDIOS NACIONALES

Un estudio realizado en el instituto de Hospital de Solca Cuenca – Ecuador sobre Metaplasia Intestinal y su relación con el cancer gástrico menciona: El cáncer gástrico es uno de los tumores malignos más frecuentes, en nuestro medio, la tasa cruda de incidencia al 2002 es de 18,8 para los hombres y 18,0 x 100.000 habitantes para las mujeres. Sus dos formas fundamentales, el intestinal, que se relaciona con gastritis crónica, infección de Helicobacter pylori, metaplasia

intestinal, atrofia, displasia y cáncer y la forma difusa, sin relación con lesiones precursoras(7)

Se estudiaron 500 biopsias gástricas tomadas por endoscopía digestiva alta (EDA), con diagnóstico de gastritis crónica, 123 de ellas presentaron metaplasia intestinal corresponden al (24,6 %) El tipo I de metaplasia intestinal se presentó en el 51,64 %, seguido por el tipo II con el 21,31 % y el tipo III de metaplasia intestinal con el 18,85 %

La conclusión resultante es que Según estudios los diferentes tipos de metaplasia coexisten y pueden evolucionar a los tipos II y III a partir del tipo I, el cual también puede revertir (8). Esto hace que la subtipificación de la metaplasia intestinal sea más importante aún, debido a que en algunos de nuestros casos se pudo observar la coexistencia de la metaplasia de tipo I con el tipo III, de tal manera que estas inicialmente pudieron haber sido diagnosticadas como metaplasia intestinal completa

4.3.2 ESTUDIOS INTERNACIONALES

Desde que la Metaplasia Intestinal (MI) no está asociada con síntomas específicos, es imposible evaluar su prevalencia en la población general sin realizar una endoscopia digestiva alta con evaluación histológica(9). Por lo tanto, los datos sobre los pacientes asintomáticos son escasos.

Un ensayo chino con 1630 personas sanas consecutivos (edad media: 42,2 años) con *H. pylori* positivos reclutados en un programa de cribado para el cáncer gástrico se ha encontrado una prevalencia del 29,3% MI (10). Por otro lado, una

menor tasa de MI prevalencia se observa en Hong Kong, con valores de 13,9% en *H. pylori* -positivos y 9% en los controles, tanto en hombres como en mujeres (11).

Un estudio realizado en los Países Bajos encontró MI en el 25,3% de 533 pacientes consecutivos que fueron sometidos a endoscopia superior (12), con una prevalencia que varía según la edad, presencia de *H. pylori* y la enfermedad gástrica. En concreto, la prevalencia del MI fue significativamente mayor en los pacientes con edad> 50 años (31,9%) en comparación con los más jóvenes (10,4%) y también se detectó en el 46,6% de los> 80 años y sólo el 5,2% de los pacientes <40 años. La prevalencia de MI fue significativamente mayor en los pacientes con *H. pylori* (33,9%) en comparación con los no infectados (15,2%) y la presencia de infección también redujo significativamente la edad media de inicio de MI (64 años *vs* 72 años).

Por otra parte la Metaplasia Intestinal estuvo presente en el 29,5% de los pacientes con dispepsia no ulcerosa, en el 55,2% de aquellos con úlcera gástrica, y en el 100% de los pacientes con cáncer gástrico Tipo intestinal . Datos similares se observaron en Alemania, donde la MI se observó en el 25,7% de 1446 de los pacientes infectados con H Pylori, con una prevalencia que varía de 16,9% en los pacientes con úlcera duodenal y 23,6% en la dispepsia no ulcerosa, y al 47,4% en aquellos con úlcera gástrica (13). Por otra parte, la edad media fue significativamente mayor en los pacientes con MI que en los controles (58,3 años *frente a* 50,7 años).

Un estudio multicéntrico europeo encontró una prevalencia del 31,4% MI analizados en un año con un numero de biopsias de 401 de los cuales el 80 % se encontraron infectados por H Pylori de estos la tasa de prevalencia fue mayor en el antro que en el cuerpo de la mucosa gástrica (14).

En un estudio transversal realizado en una región de alto riesgo de cáncer gástrico en Colombia, se detectó MI en el 25,7% de 1670 pacientes, con una distribución similar entre hombres y mujeres y un aumento significativo con la edad (11% en los mayores de <34 años, el 35,6% de entre 25-54 años y el 45,2% en los> 55 años) (15).

En diferentes estudios realizados en Italia con consecutivos pacientes dispépticos con *H. pylori* infección, se detectó MI en el 12,7% de los 300 casos, con una edad media de 49 años (16), en el 15,5% de los 375 pacientes con una edad mediana de 48 años (17), en el 19,3% de los 273 pacientes con una edad media de 54 años (18) y en el 32,4% de los 179 pacientes con una edad media de 69,5 años (19).

En un estudio japonés con pacientes consecutivos (20), LA Metaplasia Intestinal se ha detectado hasta en el 37% de 1426 *H. pylori* positivos en pacientes con edad media: 52,3 años en comparación con sólo el 2% de 280 pacientes no infectados con edad media: 52,7 años. presentaron

En una provincia del noroeste de Irán, donde ambos *H. pylori (positivo y negativo)*, la prevalencia y la incidencia de cáncer gástrico son altos, se detectó MI en el 13% de mucosa antral y el 8,3% de la mucosa del cuerpo gástrico de 1011 pacientes con edad media : 53.3 años (21).

Por otro lado, en Malasia, mostraron un índice de infección (4,8%) y la incidencia de cáncer gástrico (4.3/100 000) son bajas en la población general, la Metaplasia Intestinal se detectó en sólo el 7,7% de 234 pacientes (edad media: 53,4 años) que se sometieron a una endoscopia superior, lo que sugiere una estrecha relación con la infección (22).

Todos estos datos sugieren que la Metaplasia Intestinal es el resultado de una lesión crónica, inflamatoria de la mucosa gástrica. La gastritis activa de larga duración asociada a *H. pylori* infección parece ser el principal factor etiológico, aumentando el riesgo de MI en el estómago de 5-9 veces mayor de desarrollar neoplasia (23 – 25).

Un estudio encontró que la infección con cepas cagA positivas de *H. pylori,* cepas que se asocian con una prevalencia de MI significativamente aumentaron en comparación con las cepas sin ella (26).

En pacientes H Pylori infectados que además de ello son fumadores con una media de 20 cigarrillos al día y un consumo alto mantequilla se asocian con un riesgo de 4,75 veces mayor de presentar Metaplasia Intestinal (27).

La tasa de prevalencia MI se ha demostrado ser más alto en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico en comparación con los controles de varias personas de una familia. En efecto, la tasa de prevalencia de MI en familiares de primer grado en comparación con con los otros familiares fue de 28,4% *vs* 12,2% en Alemania (28), el 26,1% *vs* 12,9% en Corea (29) y 19% frente a un 11,7% en el Reino Unido (30), pero no en Brasil (31).

En cuanto a una posible interacción entre *H. pylori* y los antecedentes familiares, se observó una prevalencia de MI en general del 35,8% en 39 consecutivas de primer grado, con una tasa de prevalencia de hasta el 52,6% en los pacientes con *H. pylori* infección en comparación con el 20% en los no infectados (32). Por lo tanto, un posible efecto sinérgico entre la infección de *H. pylori* y una historia familiar en el desarrollo de MI puede ser la hipótesis. De hecho, una posible predisposición genética hacia el desarrollo de MI en el estómago ha sido resaltada y los datos disponibles han sido ampliamente analizados en dos estudios recientes (33,34).

En resumen:

A) MI se detecta en casi 1 de cada 4 pacientes sometidos a una endoscopia superior
B) La Infeccion por H.pylori aumenta significativamente la prevalencia de MI,
C) La prevalencia de Metaplasia Intestinal aumenta con la edad del paciente,
D) la prevalencia de MI es mayor en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
E) La MI 4 en fumadores (> 20 cigarrillos / día) aumenta su prevalencia.

3.- ETIOLOGIA

Se considera que la fuerza que promueve el proceso precanceroso es la infección por *Helicobacter pylori.* La conexión entre dicha infección y la patología gástrica avanzada fue hecha en Australia por el patólogo Robin Warren y el gastroenterólogo Barry Marshall, que les hizo merecer el Premio Nobel de

Medicina en 2005. Demostraron una asociación causal con la úlcera péptica y mencionaron la posibilidad de un papel en el cáncer gástrico (35).

El resultado clínico de la infección sigue el modelo epidemiológico de causalidad y está modulado por la interacción de tres grupos de fuerzas etiológicas: las asociadas a la bacteria, al huésped y al ambiente externo. El modelo está esquemáticamente ilustrado en la figura 1. La relación de los factores etiológicos hace que la mucosa gástrica normal se convierta en una gastritis crónica, que puede evolucionar de dos maneras: 1) hacia la gastritis no atrófica, que no está asociada a riesgo alto de cáncer, o 2) hacia la gastritis multifocal atrófica, que puede acompañarse de metaplasia intestinal, con sus implicaciones de alto riesgo de cáncer.

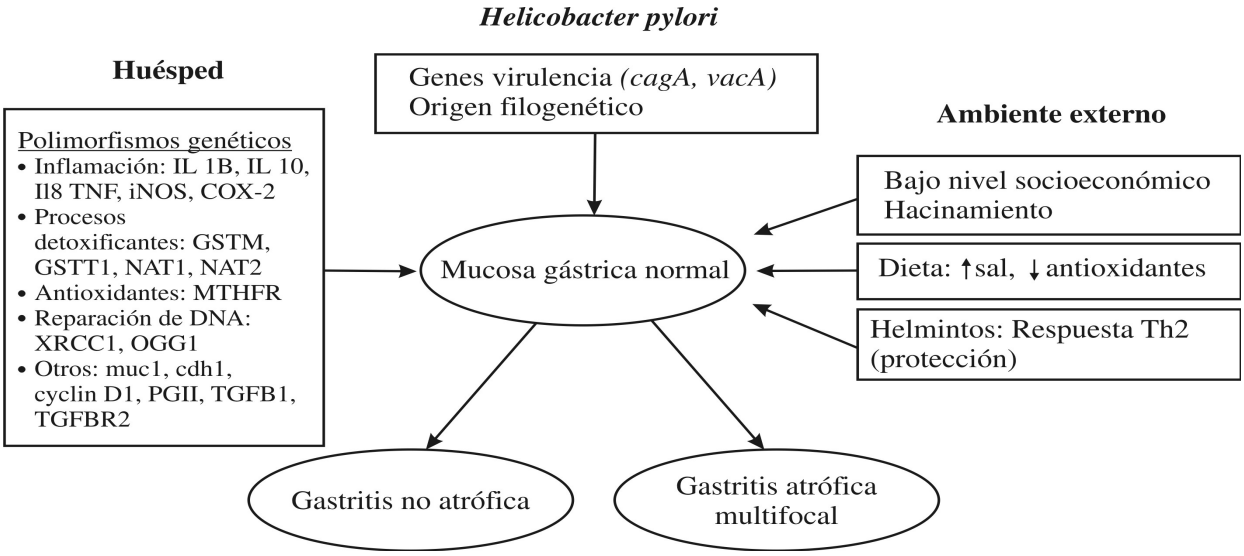


Fig 1: Fuerza etiológicas que promueven el desarrollo de malignidad

Los factores asociados al agente bacteriano dependen de la virulencia de la cepa infecciosa, la cual está determinada principalmente por dos genes que definen la secreción de dos toxinas principales. La toxina citotóxica la define el gen llamado *cagA* (*cytotoxin associated gene*). La toxina vacuolizadora está definida por el gen *vacA* (*vaculating cytotoxin*). Ambos genes son polimorfos. El gen *cagA* hace parte de un conjunto de ~40 genes denominados la “isla de capacidad patógena (*pathogenicity*)”, que no está presente en todas las cepas.

Otros genes de esta isla codifican un aparato secretor de tipo IV, una especie de jeringa cuya aguja penetra la membrana epitelial e inyecta la toxina CagA en el citoplasma de la célula epitelial de la mucosa gástrica. Este sistema de inyección de la toxina es importante porque la gran mayoría de las bacterias permanecen en la luz, por fuera del tejido gástrico. Algunas bacterias están muy cerca de la célula epitelial, la cual forma una prominencia o “pedestal” que facilita la acción del sistema secretor. Una vez inyectada, la toxina es fosforilada e inicia una cadena de reacciones que modifican el citoesqueleto y dan comienzo al proceso precanceroso.

El gen de la toxina vacuolizadora está en todas las bacterias pero su expresión depende de los polimorfismos de la bacteria. El gen tiene una zona de “señal” o “s” que puede ser de tipos 1 ó s2. Las formas s1 pueden ser a, b o c, que estimulan la secreción de la toxina. La forma s2 no estimula la secreción de la toxina. La región media del gen, “m”, puede ser m1, asociada con secreción de la toxina, o m2, que no se asocia a la secreción de la toxina.La toxina vacuolizadora actúa sobre la membrana de la célula epitelial y disuelve las uniones intercelulares, lo cual le permite a *H. pylori* localizarse entre dos células epiteliales.

La bacteria necesita capturar la urea que se filtra entre las células epiteliales. Con su potente ureasa, la bacteria hidroliza la urea. Este proceso resulta en la producción de CO2, que se expira en el aire exhalado y sirve para diagnosticar la infección, y el gas NH4 que forma una nube de pH neutro que le permite a la bacteria sobrevivir en el medio hostil, con pH muy ácido, de la luz gástrica. La toxina abre brechas en la membrana de la célula epitelial y forma vacuolas intracitoplásmicas.

4.- **PATOGÈNESIS DEL LA METAPLASIA INTESTINAL**

Previo a una explicación debemos aceptar la asociación existente entre el *Helicobacter pylori* y el desarrollo de lesiones premalignas(36) hasta llegar a cáncer gástrico por lo que se proponen diversas hipótesis, la más aceptada es la

planteada por *Correa(37)* quien sugiere que la bacteria, al infectar la mucosa gástrica, provoca una gastritis crónica atrófica multifocal, asociada a hiperclorhidria, lo cual facilita el sobrecrecimiento bacteriano, y el aumento de nitrosaminas y nitrosamidas, que tienen alta capacidad mutagénica, por lo cual

son las responsables de las lesiones premalignas (fig. 1)

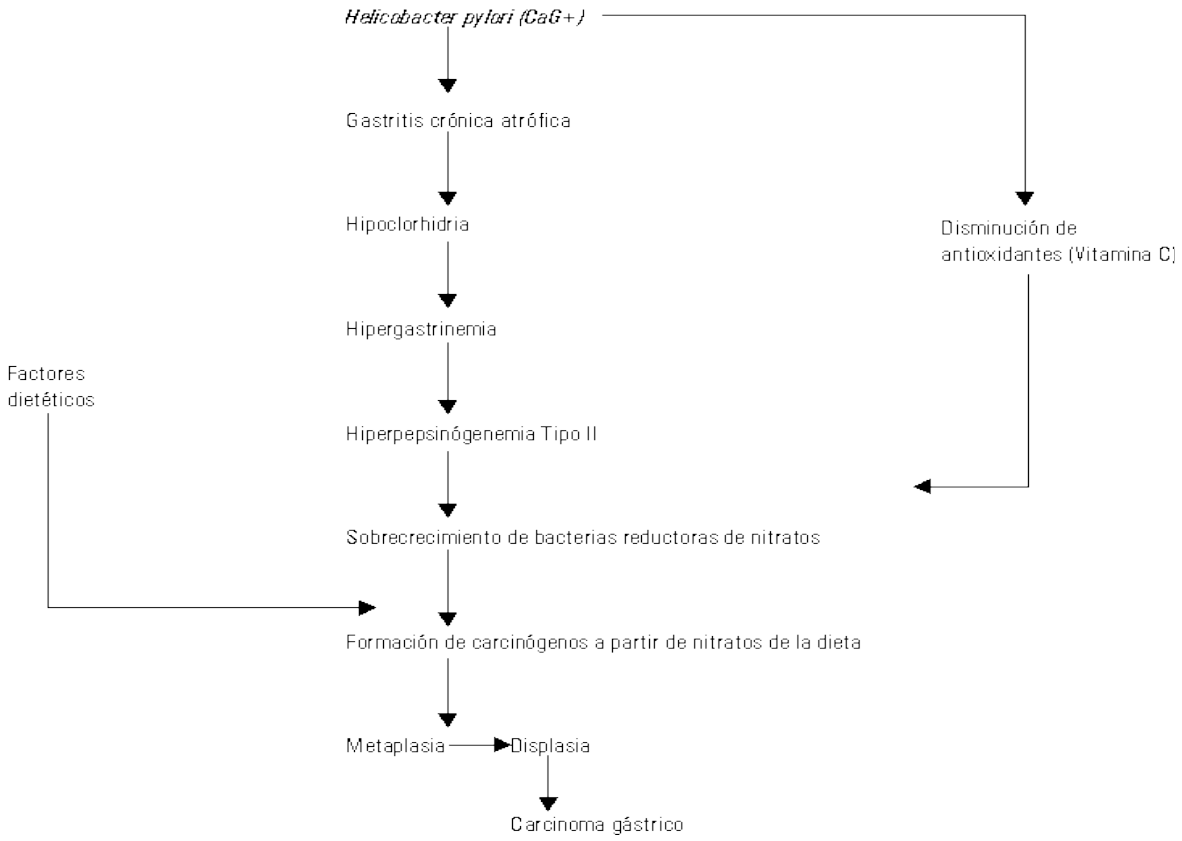


Fig. 1. Hipótesis de la génesis del cáncer gástrico asociado a la infección

Existen diferentes tipos de cepas de *Helicobacter pylori* con variado potencial cancerígeno, especialmente aquellas que presentan la citotoxina asociada al gen A (CaG), las cuales favorece el desarrollo de gastritis atrófica multifocal y metaplasia tipo I, hecho demostrado en pacientes infectados por cepas (CaG), que tiene alta capacidad cancerígena, según los reportes de la literatura mundial.(38 -40)

Otro hecho importante en la génesis del cáncer gástrico es la disminución de vitamina C en el jugo gástrico provocada por la bacteria. Esta vitamina tiene propiedades antioxidantes, en consecuencia, su disminución en el jugo gástrico favorece el desarrollo de tumores, una vez erradicada la bacteria, los niveles de vitamina C en el jugo gástrico se incrementan alcanzando su valor normal.

Estudios realizados en diferentes partes del mundo señalan una fuerte asociación entre la metaplasia intestinal y el *Helicobacter pylori,* acompañado de aumento del pepsinógeno II y de hipergastrinemia, en pacientes infectados con la bacteria, por lo que la determinación de pepsinógeno II y de gastrina sérica en pacientes con alto riesgo de neoplasia gástrica han servido como pruebas de pesquisaje.(41 -42)

El desarrollo actual de la inmunología y la biología molecular, ha permitido estudiar seriamente la respuesta inmunológica local y sistémica durante la infección y señalar que en el proceso inflamatorio participan diferentes tipos de células como, linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastoides y células no inmunes que, al ser atraídas al sitio de la lesión, liberan gran variedad de mediadores químicos

como citoquinas, eicosanoides, radicales libres de oxígeno, componentes del sistema de complemento y neuropéptidos, los cuales ejercen determinadas funciones, relacionadas unas con otras, amplificando la respuesta inflamatoria y aumentando la proliferación celular, con la posibilidad, según la intensidad y persistencia, de inducir a la aparición de errores de replicación celular y facilitar el desarrollo del cáncer 43-50 (Fig. 2).

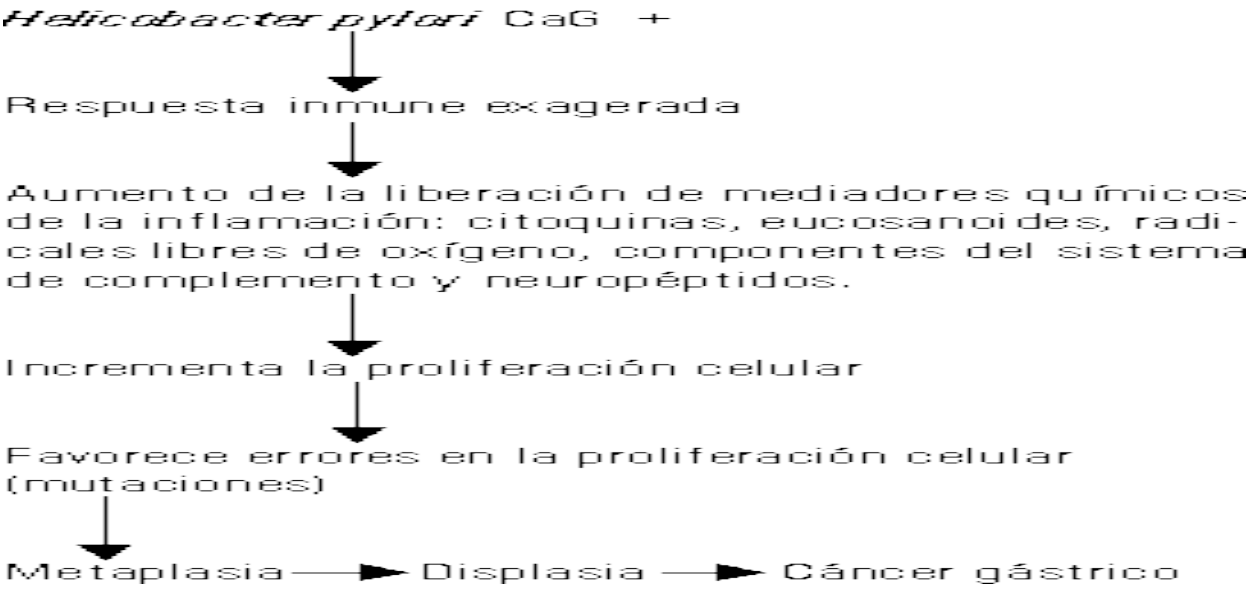


Fig. 2. Respuesta inmune. Helicobacter pylori y cancer gástrico.

En la génesis de lesiones preneoplásicas podemos concluir que:

1. Intervienen factores genéticos y ambientales.

2. Existe consenso en la progresión de la gastritis atrófica multifocal, la metaplasia intestinal, la displasia y el cáncer gástrico de tipo intestinal.

3. En la infección crónica por la bacteria hay un descenso del ácido ascórbico y el *recambio* celular; una respuesta inmune exagerada, y un aumento de los radicales libres; condiciones que facilitan el desarrollo del cáncer gástrico.

4. El *Helicobacter pylori* cepas CaG+ aumenta el riesgo de la gastritis atrófica multifocal y la metaplasia Intestinal

5. El pepsinógeno II elevado, la elevación de los títulos de anticuerpo contra el H Pylori y la hipergastrinemia, sirven como modelo no invasivo para la detección del cáncer precoz en pacientes de alto riesgo para el cáncer gástrico.

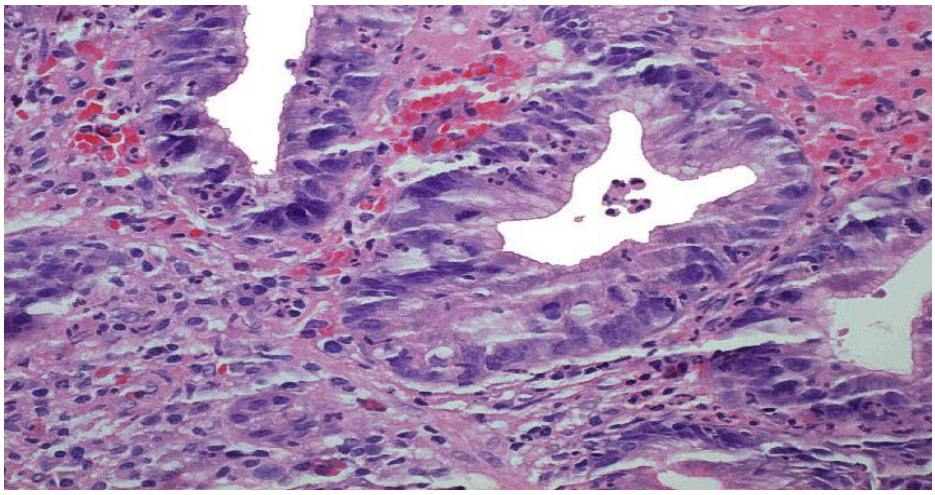
5.- CONDICIONES PRECURSORAS

5.1 **INFLAMACION.-** Cuando la inflamación superficial de la mucosa gástrica, es desencadenada por H Pylori y exceso de sal en la dieta, representa el primer eslabón de la cadena de lesiones (51) que en algunos pacientes puede culminar en Carcinoma Gastrico. (52)La infección por H Pylori adquirida en la infancia, constituye el factor iniciador más universal de carcinogénesis gástrica(53).

La primera respuesta de la mucosa gástrica frente a la infección por Hp parece ser una gastritis aguda con infiltración epitelial de neutrófilos sin otra celularidad inflamatoria acompañante. En el 20% de los pacientes la gastritis se resolvería espontáneamente y en el resto se desarrollaría una gastritis crónica. La pangastritis por Hp es una forma frecuente de presentación en población infantil(54).

En su inicio, toda gastritis crónica comienza de forma superficial, con los

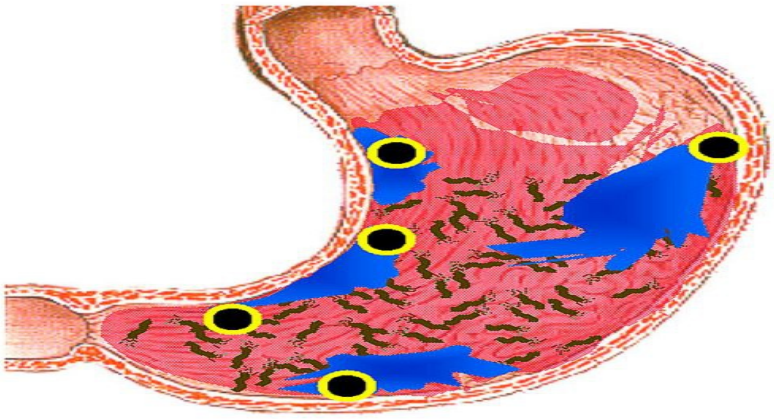
infiltrados inflamatorios circunscritos a la porción más superficial de la lámina propia. Los factores iniciadores (H Pylori, AINES, alcohol) inducen una respuesta neutrofílica y la participación de los PMN permeando el epitelio glandular constituyen la denominada “actividad inflamatoria” de las gastritis activas, o en actividad.



Presencia de numerosos neutrófilos (PMN), permeando el epitelio hiperplásico de invaginaciones de la superfice foveolar colonizada por Hp

El problema para su diagnostico radica que en ocasiones discernir entre una mucosa gástrica normal y otra con cambio mínimo inflamatorio, puede resultar complicado. La mayor parte de autores están de acuerdo en que la mucosa gástrica puede alojar en su lámina propia, en condiciones de normalidad, variable cantidad de histiocitos, linfocitos y células plasmáticas, e incluso pequeños agregados linfocitarios (55)..

La distribución de la inflamación y de otras lesiones es variable según la topografía.

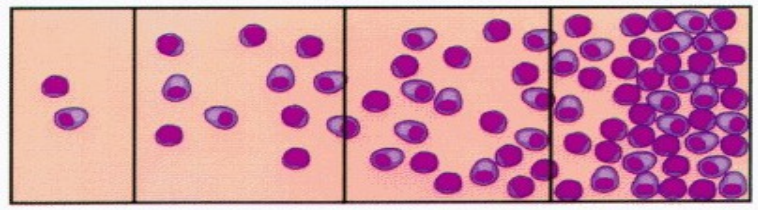


Localización topográfica de las 5 tomas biópsicas del Sistema Sydney renovado, 1994. (Esquema reproducido con permiso del Prof. RM Genta, y procedente de una de sus recientes conferencias, 2005).

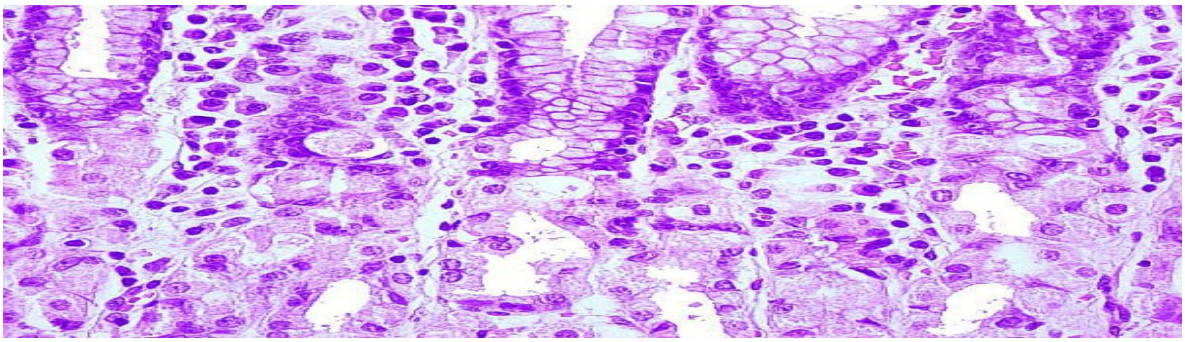
En 1994 un grupo internacional de expertos propuso el Sistema Sydney de clasificación y gradación de las gastritis (56) y llegó a los siguientes acuerdos sobre el nivel “cero” de inflamación: La densidad inflamatoria medida en el seno de la lamina propia es de un máximo de 2 a 5 linfocitos, plasmáticas y macrófagos por campo de gran aumento (objetivo x40), y en la mucosa foveolar superficial de 2-3 linfocitos entre cada foveola. Sobre el epitelio superficial pueden llegar a observarse hasta 5 linfocitos por cada 100 núcleos de células epiteliales superficiales. La valoración de la densidad del componente inflamatorio debe realizarse en la mucosa alejada de posibles folículos o agregados foliculares linfoides.

La incidencia repetida de los factores desencadenantes de la inflamación, condiciona los procesos recidivantes que perpetúan la respuesta inflamatoria con un doble componente celular: linfoplasmocitario y granulocítico (PMN). Ambos

infiltrados inflamatorios son valorados independientemente en las escalas visuales del Sistema Sydney, si bien en la última propuesta sobre gradación y estadiaje de las gastritis (57), no se tiene en cuenta el tipo de infiltrado inflamatorio, sólo su intensidad y localización intragástrica.



Escalas visuales de los infiltrados inflamatorios, grados 0 – 1 – 2 – 3 del Sistema Sydney renovado, 1994. (reproducidas con permiso del Prof. RM Genta, procedentes de una de sus recientes conferencias, 2005).



Mucosa de cuerpo gástrico con infiltrado inflamatorio grado 1 (gastritis superficial)

El diagnóstico de las gastritis es siempre histológico, siendo el grado y tipo de inflamación su parámetro capital. Muchas son asintomáticas y muchos pacientes dispépticos carecen de gastritis. Aproximadamente el 80% de las gastroscopias se realizan por cuadros dispépticos en los que la gastritis es endoscópicamente sospechada en casi un 60% y la biopsia gástrica evidencia gastritis en más de un 70%. La discordancia entre la imagen endoscópica y los hallazgos de la histología es tan elevada, que quedaría justificada la realización de tomas biópsicas en toda

gastroscopia. Las razones de esta discordancia no están claras, pero es un hecho tan evidente, que incluso la impresión endoscópica del gastroenterólogo más cualificado puede verse contradicha por un informe anatomopatológico (54).

La inflamación de la mucosa gástrica (gastritis), puede:

1.- afectar sólo al antro y no acompañarse de atrofia (gastritis difusa antral),

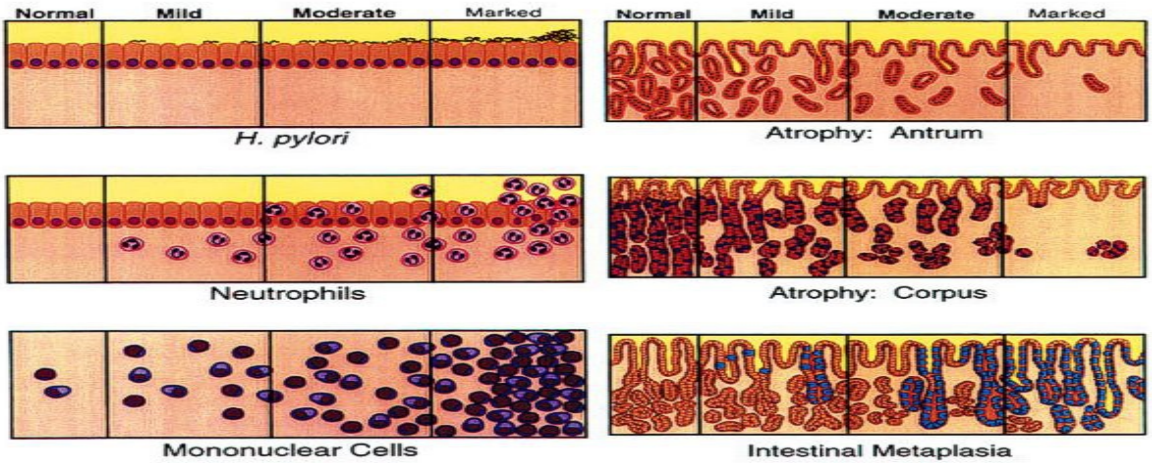
2.- centrarse en incisura y acompañándose de atrofia, extenderse en focos hacia cuerpo y antro (gastritis alimentaria multifocal)

3.- circunscribirse a la mucosa del cuerpo gástrico y tener un origen autoinmune, como es el caso de la gastritis corporal difusa de la anemia perniciosa

Esta clasificación de las gastritis crónicas propuesta por Pelayo Correa, fue primero ignorada en la clasificación inicial de Sydney de 1989, pero finalmente incorporada en la versión revisada del Sistema Sydney (56).

La inflamación crónica mantenida durante largos periodos de tiempo se ha visto asociada, en general, con los procesos de carcinogénesis. No obstante, en el caso de la mucosa gástrica el desarrollo del CG no parece guardar relación directa con la inflamación sino con la atrofia gástrica secundaria a las gastritis crónicas de predominio corporal y de larga evolución. La gastritis difusa antral, que carece de componente atrófico, no se ha encontrado asociada con un mayor riesgo de CG. La gastritis crónica atrófica (GCA), tanto de naturaleza autoinmune (corporal difusa), como la denominada “alimentaria” multifocal, sí son aceptadas como lesiones precursoras de Carcinoma Gastrica (52).

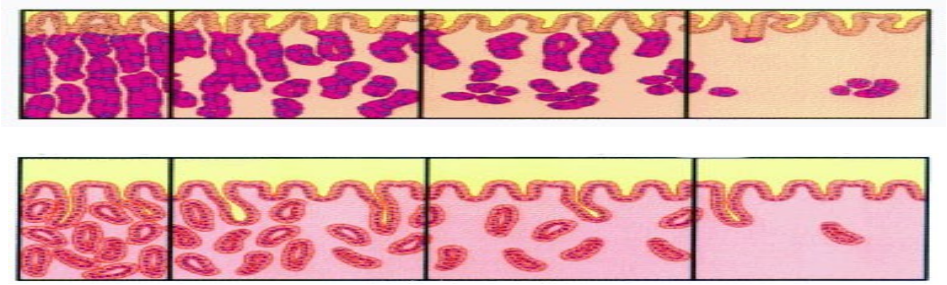
Hoy día ya no caben dudas de que el Hp es factor causal de la primera forma no atrófica de gastritis (gastritis difusa antral, asociada con úlcus péptico duodenal), y de la gastritis crónica atrófica multifocal. Cada vez son más fuertes las evidencias (epidemiológicas y de laboratorio), de que gran parte de las gastritis autoinmunes son también desencadenadas por H pylori. Probablemente en algunos sujetos genéticamente predispuestos, lo que comienza como una gastritis multifocal se extiende predominantemente hacia cuerpo gástrico desarrollándose una anemia perniciosa (54). El H Pylori ya fue reconocido como factor crucial de gastritis crónica en el Sistema Sydney original de 1989, para algunos autores incluso su protagonismo fue tan excesivo que desplazó otros aspectos importantes en la clasificación de las gastritis crónicas (52). Por supuesto continuó siendo tenido en cuenta entre los parámetros evaluables por las escalas visuales del Sistema Sydney renovado (56). Las escalas sólo evaluan la densidad de la flora, no su patrón de distribución que puede adoptar 3 formas (adherente, libre e intercelular), en ocasiones



Escalas visuales de los parámetros implicados en la clasificación y gradación de las gastritis. Sistema Sydney renovado, 1994. (reproducidas con permiso del Prof. RM Genta, y procedentes de una de sus recientes conferencias, 2005)

La inflamación corresponde a la primera de las fases secuenciales que integran el modelo biológico de carcinogénesis gástrica propuesto por Pelayo Correa(52). Como ya se ha comentado, esta primera fase consiste en una respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica frente a la infección por Hp, manifestada por la infiltración de PMN acompañada de daño epitelial (actividad inflamatoria) e hiperplasia linfoide. Como consecuencia de esta primera fase, aumenta la actividad proliferativa epitelial en los cuellos glandulares (hiperplasia), dando paso a una segunda fase en la que dominan las alteraciones del ciclo celular epitelial, con incremento de las tasas de apoptosis y de proliferación celular. En unos casos, la respuesta proliferativa epitelial es eficaz y se mantiene la densidad glandular, pero en otros el reemplazo epitelial no es suficiente y acontecen fenómenos de pérdida glandular o atrofia.

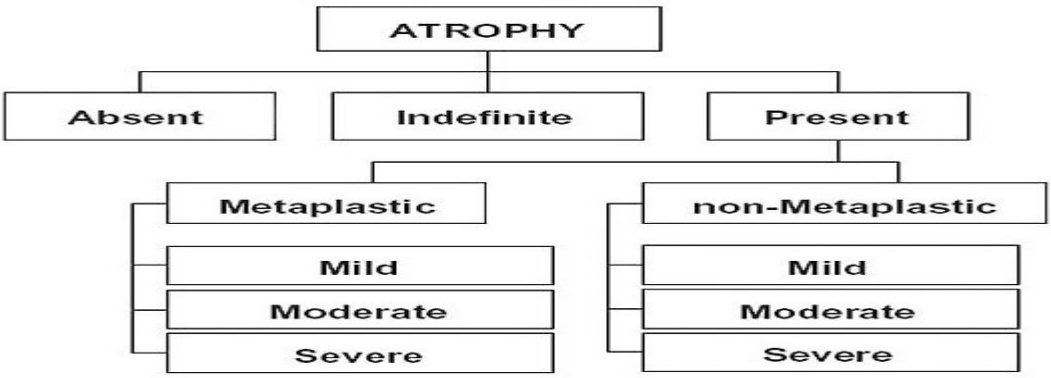
5.3 **ATROFIA .-** La mucosa gástrica atrófica ha sido clásicamente definida como una mucosa con pérdida glandular, pero a pesar de esta simple definición el grado de acuerdo diagnóstico para establecer su existencia y gradación ha sido bajo (57), incluso utilizando las escalas visuales propuestas por el sistema Sydney revisado (58).



Escalas visuales del grado de atrofia en mucosa antral y de cuerpo 0 – 1 – 2 – 3 (normal / atrofia leve, moderada, severa) del Sistema Sydney renovado, 1994 (reproducidas con permiso del Prof. RM Genta).

Cuando las glándulas gástricas quedan separadas entre si, al ser desplazadas por el componente inflamatorio que expande la lámina propia, resulta difícil decidir si la disminución de la densidad glandular es real o aparente. Si encontramos glándulas que no corresponden a su ubicación habitual (metaplasia Intestinal), podemos diagnosticar atrofia ya que toda transformación metaplásica que afecte a una estructura glandular completa, representa una evidencia inequívoca de atrofia (56). Por el contrario, la presencia aislada de grupos de células epiteliales intestinales en la superficie gástrica foveolar, que no forman glándulas, representa un fenómeno metaplásico que no implica “pérdida de glándulas adecuadas” (atrofia).

En la valoración de la atrofia solo caben 3 posibilidades: ausente, indefinida y presente. La categoría de “atrofia indefinida” exige una reevaluación cuando remita el componente inflamatorio y no debe utilizarse cuando haya MI que afecte al menos a una unidad glandular completa. La atrofia (categoría de “atrofia presente”), a su vez se dividiría en metaplásica o no metaplásica, y ambas en los 3 niveles de leve, modera y severa, representados en la escala visual que proporciona el Sistema Sydney revisado (55).



Clasificación de la atrofia gástrica propuesta por el denominado Club de la Atrofia. Las categorías de atrofia metaplásica y no metaplásica coexisten habitualmente en el mismo paciente (esquema reproducido con permiso del Prof. RM Genta).

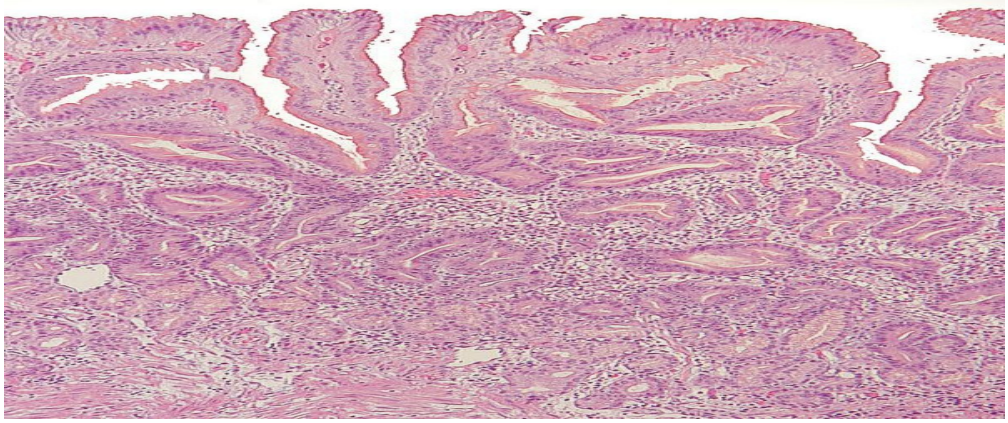
La pérdida glandular es seguida de una sutil “cicatriz” en la lámina propia, con reemplazamiento fibroso por haces de colágena y colapso reticulínico del tejido conectivo interglandular. Estas pequeñas áreas circunscritas de fibrosis residual de la lámina propia son marcadores de atrofia.

La categoría de atrofia asociada con cambio metaplásico es fácilmente reconocible. Cuando existe solo atrofia sin MI el grado 1 (atrofia leve), puede

pasar inadvertido. La mucosa antral atrófica presenta menor grado de ramificación glandular y puede observarse una expansión del tejido conectivo interglandular.

En la mucosa de cuerpo gástrico la atrofia se expresa en un acortamiento de los túbulos oxínticos y un ensanchamiento del espacio interglandular. En el grado 1 (atrofia leve), puede puede observarse sólo una pequeña pérdida de glándulas oxínticas reemplazada por tejido fibroso.

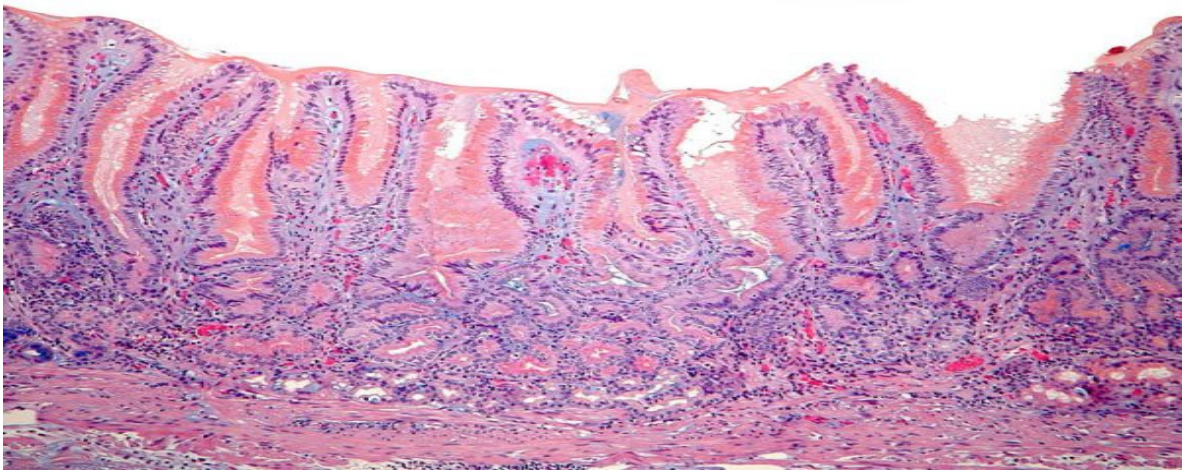
En algunos casos de atrofia severa, la mucosa de cuerpo gástrico puede perder toda semejanza con su arquitectura original y adoptar una apariencia idéntica a la de la mucosa antral normal.



Atrofia no metaplásica de grado severo en mucosa de cuerpo gástrico, con hiperplasia leve del epitelio de los cuellos glandulares (imagen reproducida con permiso del Prof. RM Genta).

5.3 **METAPLASIA INTESTINAL.-** La proliferación celular en los cuellos glandulares es muy elevada ya que debe atender a la demanda de renovación

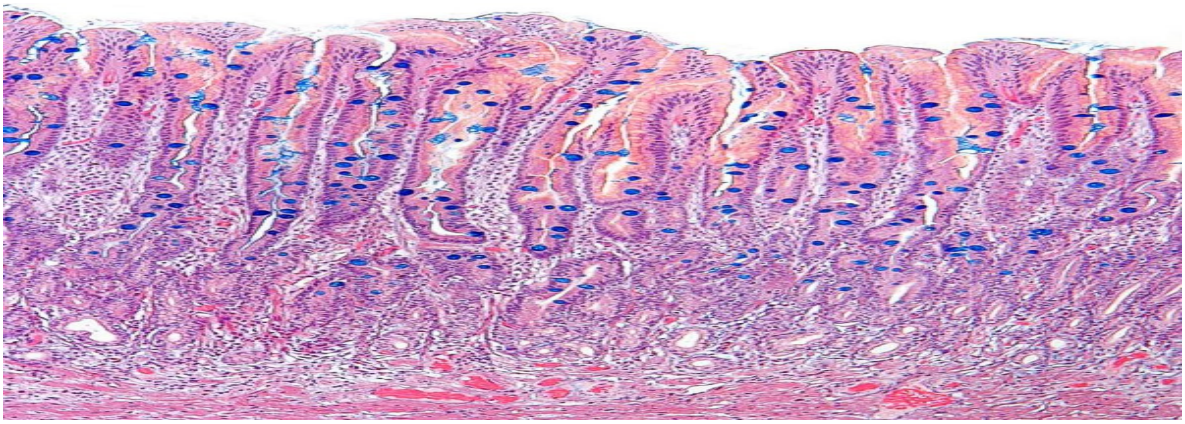
de la célula foveolar, del epitelio glandular mucoso antral y del epitelio glandular especializado. Las células parietales y principales del epitelio especializado, precisan de una maduración más prolongada y compleja, por lo que en ocasiones su pérdida no llega a ser totalmente sustituida. La sustitución del epitelio lesionado (células parietales y principales), puede ser a expensas de (1) células mucosas de tipo antral (metaplasia antral o antropilórica), (2) enterocitos, células caliciformes y de Paneth (MI completa), o (3) finalmente pueden participar células con características morfológicas y funcionales ambiguas entre la célula absortiva intestinal de borde en chapa y la caliciforme (son las células indeterminadas o inmaduras que morfológicamente definen la MI incompleta). No existe acuerdo si los distintos tipos de MI son entidades independientes (59), o constituyen un espectro con gradiente dependiente de la extensión de la MI (60), si bien esta última hipótesis parece la más congruente.



Mucosa de cuerpo gástrico con metaplasia de tipo antral , antropilórica o pseudopilórica. Glándulas mucosas de tipo antral han reemplazado a glándulas oxínticas (imagen reproducida con permiso del Prof. RM Genta).

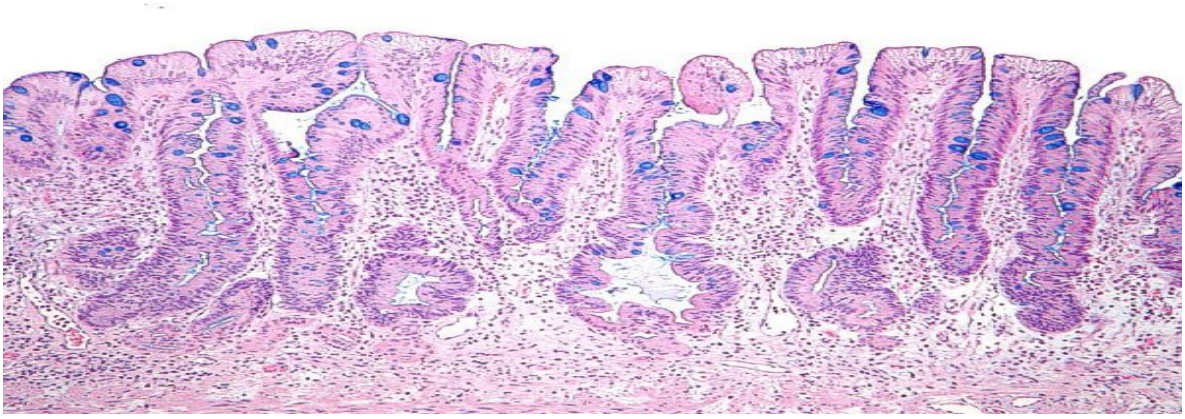
Existen numerosas clasificaciones de la MI. Hay autores que distinguen hasta 2 y 3 tipos de MI completa en función de la proporción de células caliciformes y de enterocitos (61), así como de la composición de mucinas (62). La MI completa es conocida también como MI tipo I. Dentro de las MI incompletas se han distinguido los tipos II y III en dependencia de la menor o mayor proporción de celularidad "inmadura", de la menor o mayor distorsión arquitectural glandular y de la ausencia o presencia de secreción de sulfomucinas por parte de la celularidad columnar inmadura, respectivamente (59).

La nomenclatura de "completa" o "incompleta", para las 2 variantes principales de MI procede de autores japoneses a principios de los años 70 del pasado siglo y hacía referencia al mayor o menor grado de semejanza de la dotación enzimática celular de la población metaplásica de ubicación gástrica, respecto de la población celular normal de la mucosa intestinal (63). Posteriormente se propone la nomenclatura de MI tipo Intestino Delgado y MI tipo Colónico (64), por la semejanza morfológica a uno u otro tipo de mucosa. Aunque el adjetivo de MI de tipo Colónico ha sido razonablemente criticado para referirse a la MI incompleta, dado que la MI completa con predominio de célula caliciforme se parece también a mucosa del colon y las sulfomucinas de la MI tipo III carecen de la metacromasia de las sulfomucinas colónicas (61), el vocablo "metaplasia colónica" ha tenido éxito y el uso ha sancionado como sinónimos a la MI de tipo Colónico con la MI incompleta.



Mucosa de cuerpo gástrico con atrofia severa y MI de tipo completo (imagen reproducida con permiso del Prof. RM Genta).

En un mismo fragmento de mucosa gástrica coexisten fácilmente ambos tipos de MI (completa e incompleta). Dado que la MI completa es mucho más frecuente, lo habitual es encontrar un predominio de la misma, quedando restringidas las áreas de MI incompleta a pequeños focos. Cuando los focos de MI incompleta son más numerosos y coalescen entre sí, la glándula metaplásica suele mostrar distorsión de su arquitectura.



Mucosa gástrica antral con atrofia severa y MI incompleta (imagen reproducida con permiso del Prof. RM Genta).

La MI tipo III de Filipe, también denominada tipo IIb por Jass (65), y previamente definida histoquímicamente por ambos , es un tipo de MI incompleta caracterizada por la secreción de sulfomucinas. Las mucinas gástricas del epitelio foveolar y mucoso antral, son neutras (de color rojo PAS+ con la tinción de Azul Alcián - PAS a pH 2.5), mientras que las mucinas intestinales son ácidas (de color azul con AA-PAS pH 2.5). Entre las mucinas ácidas intestinales podemos distinguir las sialomucinas (N-acetiladas en el I. delgado y O-acetiladas en el I. Grueso), de las sulfomucinas (sólo en el I. Grueso), porque éstas últimas se tiñen de negro con la reacción de hierro diamina (HID).

Aunque para el diagnóstico de MI tipo III es precisa la realización de la tinción HID, con el AA-PAS a pH 2.5 pueden distinguirse bien las MI completas de las incompletas, observando en estas últimas las células columnares inmaduras o con fenotipo indeterminado entre caliciforme y “de borde en chapa”, cargadas de microvacuolas con un mezcla variable de mucinas ácidas y neutras.

La tinción de HID-AA que discrimina dentro de las mucinas ácidas las sulfomucinas del resto de mucinas ácidas prácticamente no se utiliza, ya que a pesar de que la MI tipo III es la que mayor riesgo precursor de CG presenta, el perfil histoquímico de mucinas ha sido superado por la inmunohistoquímica, como veremos más adelante (66). No obstante la tinción de AA-PAS a pH 2.5 sigue siendo de gran ayuda, ya que detecta las MI incompletas cuyas células

columnares inmaduras presentan un fenotipo mixto con mucinas neutras y ácidas, el cual se aproxima al imunofenotipo mixto (gástrico e intestinal) definido mediante antígenos MUC.(66). Inicialmente se aceptó que la MI tipo II sería un paso intermedio en la evolución de la MI tipo I a la MI tipo III (59), si bien posteriormente se ha cuestionado esta transición.

5.4 DISPLASIA

La displasia gástrica (DG), representa la lesión precursora de Carcinoma Gastrico (CG) más próxima al estadio de carcinoma intramucoso, o incluso al estadio de CG invasor, especialmente en el caso del CG de patrón intestinal de Lauren (67). Lamentablemente el diagnóstico de la DG continúa siendo complicado por: (1) su baja frecuencia que condiciona poca familiaridad del patólogo en su reconocimiento, (2) la semejanza de la DG de bajo grado con la atipia de tipo regenerativo y (3) las dificultades en distinguir la DG de alto grado del carcinoma (68)

Entre los primeros investigadores que centraron su atención en la DG figura Takeo Nagayo, quien a mediados del pasado siglo empezó a estudiar la mucosa que rodeaba los CG, clasificando en 1971 las lesiones en 5 grados: ausencia de atipia, atipia leve, atipia límite, probable cáncer y CG(69).

En histopatología el término displasia era utilizado casi exclusivamente, en el sentido de lesión precancerosa, para las lesiones del epitelio escamoso que precedían al carcinoma epidermoide, principalmente de esófago, cuello uterino, bronquio y laringe. Por este motivo, en Japón durante mucho tiempo a la DG se le

denominó atipia (69). En occidente, en 1975 Grudman es el primer investigador en utilizar el término displasia para referirse al cambio histológico que precede inmediatamente a la aparición del CG (68)

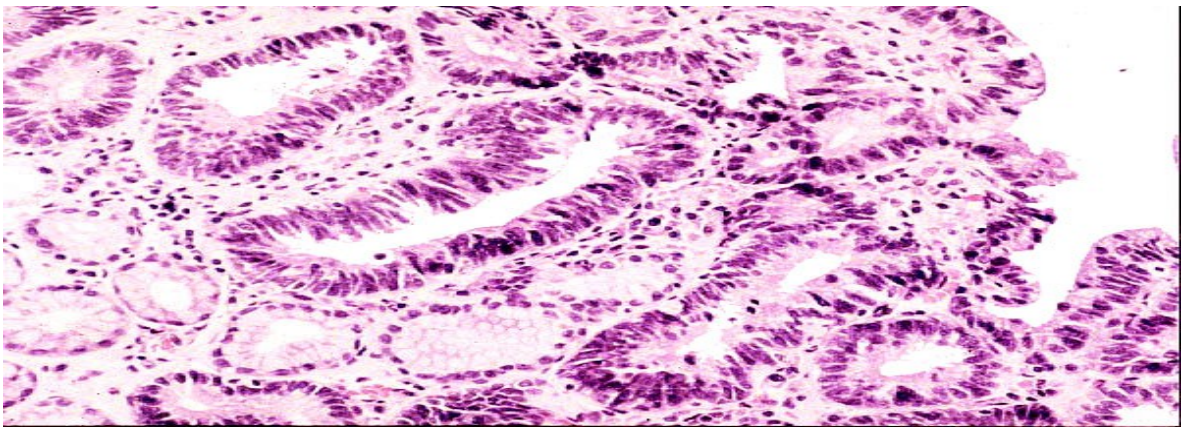
En 1978, durante la conferencia sobre Criterios Histológicos de las lesiones Precancerosas del Estómago, celebrada por la OMS en Londres, en la que participaron tanto investigadores japoneses como de occidente, se acuerda la utilización del término displasia y se proponen una serie de criterios basados en (1) atipia citológica, (2) anomalías en la diferenciación y (3) desorganización arquitectural, criterios que son detallados por Morson en su conocida publicación (70). La DG queda clasificada, bajo criterios cuantitativos, en leve, moderada y severa (69). Los parámetros que definen a los 3 criterios morfológicos propuestos por la OMS en 1978 y recogidos por Morson, tanto para la DG de tipo metaplásico (la que asienta sobre una MI previa), como no metaplásico (70), son:

1. - ALTERACIONES CITOLOGICAS: Anomalías de forma, tamaño, configuración y orientación, tanto en el núcleo como en el citoplasma. Esta atipia citológica es particularmente marcada en la DG de tipo metaplásico. En el caso de la DG no metaplásica, las células permanecerían cuboidales, sin llegar a transformarse en células intestinales. El tamaño nuclear parece ser el parámetro que mejor diferencia entre lesión displásica y reactiva. Además del incremento de la relación núcleo-citoplasma, existe hipercromasia, pleomorfismo nuclear, pérdida de la polaridad del núcleo y pseudoestratificación (imagen global que resulta al observar los núcleos de las células a distinta altura, en lugar de permanecer uniformemente ordenados en la zona basal).

2. - ANOMALIAS EN LA DIFERENCIACION: En el epitelio displásico de tipo metaplásico, se evidencia deplección y desigual distribución de las células caliciformes, desaparición de las células de Paneth y estratificación de las células epiteliales por disminución del citoplasma con pobre desarrollo del borde en cepillo. En el epitelio gástrico no metaplásico, se detecta disminución de la actividad mucosecretora.

3. - DISTORSION DE LA ARQUITECTURA GLANDULAR: Agrupaciones de glándulas alargadas con criptas irregulares, que pueden presentar luces glandulares "espalda contra espalda" en un patrón cribiforme por proliferación excesiva del epitelio y desaparición del estroma.

En función de la intensidad de estos 3 grupos de parámetros, la DG se clasificó en leve, moderada y severa. No obstante, en 1984, el Grupo Internacional de Estudio del CG (ISGGC) propuso clasificar las lesiones en solamente 2 niveles: DG de bajo grado y de alto grado. La simplificación facilitó la reproducibilidad de la clasificación, pero el diagnóstico de DG continuó siendo subjetivo (68).



DG de alto grado que alcanza el epitelio foveolar superficial

La DG de alto grado es la menos frecuente y parece representar un fenómeno muy tardío en el proceso de carcinogénesis gástrica (71). La DG sobre mucosa con MI es más frecuente que la DG no metaplásica, cuya principal característica es el reemplazamiento de la células diferenciadas que revisten las glándulas por otras células indiferenciadas con variables grados de atipia citológica, pero sin distorsión arquitectural. La severidad de la DG no metaplásica viene dada por la mayor o menor extensión de la afectación desde la zona proliferativa de los cuellos glandulares hasta la porción profunda de las criptas, y por el grado de pleomorfismocelular(72).

En 1979 Cuello introduce criterios cualitativos y establece 2 niveles para cada uno de los 2 grandes grupos de DG: DG hiperplásica de bajo y alto grado, DG adenomatosa de bajo y alto grado. Es la primera vez que que se introducen criterios, no solamente cuantitativos sino también cualitativos, en la clasificación de la DG. La propuesta de Cuello es recogida por Jass, quien a la DG de patrón adenomatoso denomina tipo I y a la de patrón hiperplásico tipo II. Ambos tipos de DG se han asociado con el CG de patrón intestinal, la tipo I predominantemente con los bien diferenciados y la tipo II con los poco diferenciados.

En las inmediaciones de los CG precoces de patrón difuso, pueden detectarse glándulas revestidas por una celularidad de morfología globoide que mantienen su cohesión celular, pero que recuerdan a las células en anillo de sello. A partir de este hallazgo, algunos investigadores chinos definieron la denominada DG globoide. Lamentablemente los artículos originales no fueron traducidos del chino

y en los últimos 10 años no hemos encontrado nuevas referencias sobre la DG globoide. En 1984, el Grupo Internacional de Estudio del CG (ISGGC), además de clasificar las lesiones de DG en bajo grado y alto grado, recomendó incluir en la categoría de “hiperplasia” las lesiones regenerativas con bajo grado de atipia. En los últimos años varias publicaciones han resaltado la diferencia de criterios entre patólogos occidentales y japoneses, en la interpretación de la DG (73). Con objeto de alcanzar un consenso, se reunió un grupo internacional de expertos en Padova, en 1998, acordando clasificar las lesiones en 5 categorías:

1.- negativo para DG (se incluyeron aquí las MI incompletas).	
2.- indefinido para DG (se incliuyeron aquí las hiperplasias).	
3.- neoplasia no invasora de bajo grado (DG de bajo grado).	
4.- neoplasia no invasora de alto grado:	4.1.- DG de alto grado.
	4.2.- carcinoma "in situ".
	4.3.- sospechoso de CG invasor.
5.- CG invasor:	5.1.- carcinoma intramucoso.
	5.2.- carcinoma submucoso o invasor más profundo.

La clasificación de Padova recuerda en cierto modo los 5 grados: ausencia de atipia, atipia leve, atipia límite, probable cáncer y CG, propuestos por Takeo Nagayo en 1971 (69). La clasificación de Padova es, hasta la fecha, la más aceptada y seguida.

6.- FACTORES DE RIESGO

Se han descrito un gran número de factores que influyen en los resultados precoces y tardíos del CG. De una forma esquemática podrían dividirse en *Factores Etiopatogénicos, Factores Socio- Economicos y Factores Terapeáticos.* Se han realizado diversos estudios con el fin de determinar la importancia individual de cada uno de ellos. Sin embargo, los resultados son muy heterogéneos y frecuentemente contradictorios.

6.1 **Factores Etiopatogénicos.**

Diversos factores pueden participar en la aparición de un Carcinoma Gástrico. Los más importantes son de tipo Dietético, Genético y Bacteriano. Sus mecanismos de actuación no siempre son conocidos. Además, existen diversas lesiones de la mucosa gástrica que pueden considerarse como procesos precancerosos.

6.1.1 **Factores Dietéticos**

La influencia de la migración en la incidencia de Metaplasia Intestinal ha sugerido el peso etiológico de los *factores ambientales.* Dentro de ellos, la investigación se ha centrado fundamentalmente en los *factores dietéticos.* De acuerdo con Correa(74 – 75), las poblaciones de alto riesgo mantendrían el siguiente patrón:

a.- Baja ingesta de proteínas o grasas de origen animal con alta proporción de las de origen vegetal

b.- Alta ingesta de carbohidratos ricos en residuos no digeribles.

c.- Alto consumo de sal, nitritos y nitratos.

d.- Bajo consumo de frutas y verduras.

Las formas de preparación de los alimentos también parecen relacionarse con la aparición de Metaplasia Intestinal . Así, en Islandia se ha detectado gran cantidad de 3,4 benzopireno en los alimentos ahumados y, en otros países, de nitrosaminas en adobados, salazones y embutidos(76).

Se ha asociado un aumento de la sal en la dieta con el desarrollo de Gastritis Cronica atrófica, que por la hipoclorhidria secundaria a ella, favorece la colonización gástrica por bacterias anaeróbicas que convierten nitratos y nitritos de la dieta en nitrosamidas. Por otra parte, no se acaba de abandonar todavía la utilización de nitratos como conservantes de carnes, embutidos, pescados y vegetales. Aunque los estudios epidemiológicos en humanos no han sido consistentes, parece claro el papel que desempeñan estos compuestos en la carcinogénesis gástrica en animales de experimentación. Aunque no se puede demostrar una clara relación causa efecto, se sugiere una cierta influencia del alcohol y del tabaco (77), así como de la actividad laboral en trabajadores de minería, textil y caucho(78).

6.1.2 **Factores Genéticos**

Los *factores genéticos* se consideraron como menos importantes que los ambientales, aunque el descubrimiento de los Oncogenes ha modificado esta opinión.

No se ha encontrado asociación del CG con los antígenos HLA (79). Se ha estudiado la relación con los grupos sanguíneos ABO, encontrando una mayor incidencia en pacientes con grupo sanguíneo A. No obstante, posteriormente se ha relacionado en Japón con personas del grupo sanguíneo B (80). Se ha documentado una influencia Mendeliana recesiva en los niveles gástricos de nitritos (81). Se ha sugerido una probable base genética de la mayor incidencia de neoplasias gástricas en pacientes afectos de anemia perniciosa (82).

Se han descrito varias familias con grupos de parientes en los que la incidencia es doble o triple que la normal (83)

En los últimos años se discute el papel de los Oncogenes en la iniciación de algunos tumores malignos, así como la inactivación o pérdida de genes supresores. En el CG se han estudiado la familia del oncogene *ras(84),* que jugaría un papel básico en la regulación del crecimiento celular siendo activado por mutaciones puntuales o amplificación génica.

Se han detectado anormalidades del gen supresor p53 en el tejido tumoral gástrico y lesiones preneoplásicas (MI) y se ha sugerido una estrecha relación

con la supervivencia(85). Los tumores gástricos avanzados tendrían una mayor proporción de anormalidades en el gen p53 que los canceres precoces (86)

Ninomiya ha estudiado el proto-oncogene c-myc en una serie de 213 casos de carcinoma gástrico asociado a metaplasia Intestinal, apareciendo amplificado en el 24% de los casos y relacionándose inversamente con la supervivencia y con la recidiva (87).

6.1.3 **Factores Bacterianos**

El Helicobacter pylori es una bacteria gram-negativa, microaerófila descrita en 1983 (88). Existe abundante literatura que implica al H. pylori en la carcinogénesis temprana (89, 90,91).

En estudios recientes (92)se considera que la colonización de la mucosa gástrica por Helicobacter pylori en presencia de inflamación crónica, fundamentalmente gastritis crónica atrófica, predispone a un cambio maligno (MI). El Helicobacter pylori estaría presente en los tipos intestinal y difuso de carcinoma gástrico (formas endémica y epidémica) (93). Los datos no son sin embargo concluyentes. Así, en China se ha observado una elevada incidencia de Metaplasia Intestinal con una alta prevalencia de infección por H. pylori (94). Sin embargo, en Africa donde la infección por H. Pylori es muy frecuente, la incidencia de MI es muy baja<S (95). Por otra parte, existe una asociación muy frecuente de H. pylori con la gastritis antral difusa y con la úlcera duodenal, que no confiere en absoluto riesgo de carcinoma gástrico (96).

6.2 FACTORES SOCIOECONOMICOS

Se ha demostrado que la mortalidad por cáncer gástrico está estrechamente relacionada con las condiciones socioeconómicas en los primeros años de la vida (97). Esta conclusión es consistente con la mayor prevalencia de infección con *H. pylor*i, en la niñez de poblaciones pobres.

6.2.1 HISTORIA FAMILIAR:

Los familiares de primer grado de los pacientes con Metaplasia Intestinal y lesiones malignas gástricas tienen una probabilidad 2 a 3 veces mayor de presentarlo que el resto de la población(98)

6.2.2 ESTATUS ECONOMICO

Resulta difícil separar este factor de otros potencialmente involucrados, como el hacimiento, la mala conservación de los alimentos, etc., que pueden influir en la transmisión del HP, así como en la ingesta de sustancias carcinogénicas.

6.3 DISTRIBUCION GEOGRAFICA

Los países de mayor incidencia de cáncer gástrico actualmente son Japón, China, Europa del Este y algunas regiones de América y Sudamérica, como México, Chile, Colombia y Venezuela, entre otros.(99)

Es evidente que estas diferencias geográficas no sólo se atribuyen a razones relacionadas con la calidad del diagnóstico y la terapéutica aplicada en cada país,

sino que están influenciadas por una serie de factores de riesgo que difieren en las diversas poblaciones del planeta.

Un aspecto interesante se refiere a los estudios de migración. Se observa que en los emigrantes procedentes de países de alta incidencia, la enfermedad se comporta como en las personas de los países receptores. Ejemplo de ello lo constituyen los japoneses que migran a las Islas Hawaii, donde se aprecia una significativa disminución de su incidencia en los emigrados, contrario a lo que ocurre cuando la migración es a la inversa.(99)

6.4 TABACO Y ALCOHOL

Se ha demostrado un mayor riesgo de Metaplasia Intestinal y CG en fumadores, En ciertos estudios demuestran que los que fuman más de 10 cigarrillos por dia tenían 8 veces más de riesgo de cáncer y de 1 a 6 veces más riesgo de metaplasia intestinal . Por el contrario, no se han obtenido conclusiones válidas con respecto a una posible relación con el consumo de bebidas alcohólicas.

6.5 GRUPO SANGUINEO

Ciertos estudios en pacientes con grupo Sanguineo Tipo A muestran prediscpocion a padecer Metaplasia Intestinal, Su predominio en esta enfermedad también apoya la existencia de una influencia genética . El riesgo parece ser más pronunciado para el tipo Incompleto.

7.- PREVENCIÓN DE LA METAPLASIA INTESTINAL

7.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

Se ha demostrado que existe cierta efectividad la suplementación alimentaria con antioxidantes, alfa tocoferol, beta caroteno, vitamina E, vitamina C, multi vitaminas(100) y ácido fólico, aunque éste último parece favorecer la estabilización o reversión de la atrofia y la metaplasia en pacientes con gastritis atrófica (101).

Sobre el consumo de ajo, existe evidencia que sugiere un efecto protector deriva (102). Respecto al rol de la erradicación de Helicobacter Pylori para la prevención primaria del cáncer gástrico, el beneficio observado es la no progresión o regresión de lesiones previas consideradas preneoplásicas, pero no una reducción global de la incidencia del cáncer(103 - 105).

RECOMENDACIONES SOBRE PREVENCIÓN PRIMARIA	NIVEL EVIDENCIA
No se recomienda el uso rutinario de suplementos alimentarios para prevenir la ocurrencia de cáncer gástrico.	1
Ciertos factores de riesgo para cáncer gástrico son comunes a otras formas de cáncer y a otros tipos de patologías, por lo que es factible fomentar una dieta saludable, aumentar el consumo de frutas y verduras, disminuir las grasas y la sal o los alimentos preservados en ella, practicar actividad física y no fumar.	2
Se recomienda la búsqueda de la infección por Helicobacter pylori en todo paciente sometido a endoscopía, salvo que el examen sea normal o la mucosa estudiada sólo presente lesión superficial mínima. Se recomienda erradicar la infección cuando se asocie a úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis linfonodular, gastritis atrófica, linfoma, adenoma, cáncer gástrico, y en pacientes que tienen parientes en primer grado con historia de cáncer	1, 2, 3, 4

gastrico. Nota: la erradicación de Hpylori proporciona no solo un potencial mecanismo para impedir la progresión de lesiones preneoplásicas y eventualmente prevenir el cáncer , sino que además ofrece alivio o curación de diversas otras patologías gástricas, por lo que su indicación debe entenderse en ese contexto más amplio.	
Esquema recomendado para la erradicación de Helicobacter pylori: Claritromicina: 500 mg cada 12 hrs por 7 días Amoxicilina: 1 g cada 12 hrs por 7 días Omeprazol: 20 mg cada 12 hrs por 7 días En caso de alergia a la penicilina: Metronidazol: 500 mg cada 12 hrs por 7 días Claritromicina: 500 mg cada 12 hrs por 7 días Omeprazol: 20 mg al día por 7 días	1

7.2 **PREVENCION SECUNDARIA**

la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico precoz o lesiones preneoplasiccas (Metaplasia Intestinal) refieren síntomas de tipo dispéptico (dolor epigástrico leve recurrente, pirosis, con o sin distensión abdominal, náuseas o vómitos), y no presentan síntomas de alarma (anemia, disfagia, pérdida de peso), siendo indistinguibles de sujetos con afecciones benignas (106 - 108)

Por su parte, la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico avanzado presentan síntomas de alarma como dolor abdominal recurrente, anemia, pérdida de peso, vómitos, anorexia, y de acuerdo a la situación del tumor, disfagia o síndrome pilórico (38 39)

. En términos generales, el antecedente con mayor asociación de metaplasia Intestinal junto al grupo de edad (>40 años), es el dolor epigástrico, que aumenta

o disminuye con las comidas, que se mantiene por más de 15 días y que no responde a las medidas terapéuticas simples habituales, no farmacológicas, como el régimen de alimentación.

Endoscopía digestiva: la endoscopía de esófago estómago y duodeno con biopsia es el método estándar para el diagnóstico de metaplasia intestinal. La técnica es altamente sensible cuando es realizada por especialistas con experiencia, y permite detectar lesiones en estadios precoces.

Recomendaciones para la pesquiza precoz y diagnóstico del cáncer gástrico	Nivel de Evidencia
El método de elección para el diagnóstico de Metaplasia Intestinal es la endoscopía digestiva alta asociada a biopsia y estudio histológico.	3
se recomienda el tamizaje selectivo en adultos sintomáticos como método de detección precoz del cáncer gástrico o sus formas de inicio	3
Se recomienda realizar endoscopía digestiva alta en todo paciente: 1. ≥ 40 años, y 2. Epigastralgia de más de 15 días de duración, asociada o no a: - Hemorragia digestiva (hematemesis o melena). - Anemia de causa no precisada. - Baja de peso no aclarada. - Sensación de plenitud gástrica, principalmente post prandial. - Compromiso del estado general (astenia, adinamia y anorexia) - Disfagia.	4
Se recomienda también la endoscopía en los pacientes ≥ 40 años, si poseen antecedente de: - Gastrectomía hace más de 15 años. - Familiar directo con historia de cáncer digestivo.	4
La endoscopía posee algunos riesgos y la probabilidad de error diagnóstico, por lo que debe realizarse bajo consentimiento informado del paciente.	4
Para asegurar su calidad y consistencia, además de las necesidades de capacitación del recurso humano y del equipamiento, se recomienda que todo el proceso de detección sea realizado mediante métodos	4

estandarizados, desde la solicitud de endoscopía, la ejecución del examen propiamente tal (criterios en la toma de biopsias, prueba de ureasa y la tinción con índigo carmín o azul de metileno), y el informe con los resultados del procedimiento, entre otros (ver propuestas en Anexos 1 al 5).	
Conducta recomendada frente a lesiones benignas: las lesiones benignas como úlcera gástrica deben recibir tratamiento médico con erradicación del Helycobacter pylori, y control a las 6 semanas o hasta alcanzar la cicatrización. Una vez terminado el tratamiento se recomienda un control endoscópico anual. Los pólipos son resecados endoscópicamente si es posible, y las lesiones submucosas deben ser estudiadas hasta esclarecer el diagnóstico.	1,2,3
Conducta recomendada frente a lesiones preneoplásicas y lesiones dudosas o sospechosas de cáncer: revisión de las placas junto con anátomo patólogos y control endoscópico e histológico con o sin erradicación previa de Helycobacter pylori. En lesiones preneoplásicas como adenomas, se recomienda la resección endoscópica.	3,4
Las lesiones confirmadas deben ingresar a la etapa de etapificación y tratamiento.	4

8.- TRATAMIENTO

A la luz de estos conocimientos, la tendencia actual, es evaluar el efecto de la erradicación del germen como medida preventiva para el desarrollo de Metaplasia Intestinal.

Hay evidencias de que la terapia contra el *Helicobacter pylori* puede revertir las lesiones precursoras del tumor canceroso, hallazgo que estimula el desarrollo de numerosos ensayos clínicos de prevención en poblaciones de alto riesgo, para la detección temprana de esta frecuente neoplasia y conocer mejor el proceso de carcinogénesis asociado a procesos inflamatorios crónicos.

Diferentes esquemas para la erradicación del *Helicobacter pylori* se han aprobado en todo el mundo, lo que constituye una meta nada fácil de alcanzar.(109)

Generalmente se acepta, que un esquema de erradicación debe reunir 3 condiciones básicas:

1. Lograr un porcentaje de erradicación de por lo menos el 80 %.
2. Presentar una baja incidencia de efectos adversos.
3. No inducir la aparición de resistencia bacteriana a antibióticos.

A partir de estos criterios, se deduce que ninguna monoterapia representa un tratamiento aceptable, no así las terapias duales, triples y cuádruples, que se pueden considerar satisfactorias según los criterios mencionados anteriormente.

Terapias duales

Son aquellas que combinan un inhibidor de la bomba de protones (IBP) con un antibiótico, generalmente amoxicilina o claritromicina en esquemas terapéuticos de 2 semanas de duración. Estos esquemas no llegan a cumplir los requerimientos de eficacia, pero la combinación IBP + claritromicina resulta algo más efectiva que la del IBP + amoxicilina, aunque con el riesgo implícito de desarrollo de resistencia a los macrólidos.(110)

Terapias triples

En estos casos se combinan 3 fármacos distintos para la erradicación de la bacteria. Las terapias triples se dividen en 2 grupos; terapia triple clásica y terapia triple moderna.(110)

Terapia triple clásica

Es la terapia que combina 4 o más dosis diarias de una sal de bismuto, metronidazol y tetraciclina o amoxiclina en esquemas de 2 semanas de duración.

Constituye la terapia más estudiada, y muestra, en forma constante, buenas tasas de erradicación (88-89 %). A pesar de esto, su administración es complicada y la incidencia de efectos adversos es alta, lo cual atenta contra su aplicación.

Un problema serio de este tipo de terapia es la resistencia al metronidazol, que varía entre las distintas comunidades del planeta.

Terapia triple moderna

Utiliza un IBP con 2 antibióticos; los más utilizados son amoxicilina, claritromicina, metronidazol y tinidazol en todas sus posibles combinaciones.

En este tipo de esquema, la resistencia al metronidazol es menos importante que la resistencia a macrólidos como factor de fracaso del tratamiento. Esta combinación terapéutica es simple, efectiva y muestra una baja prevalencia de efectos colaterales.

Terapia cuádruple

Se denomina terapia cuádruple a aquella que adiciona un IBP a la terapia triple clásica con sal de bismuto, se sugiere que este agregado podría llegar a evitar el efecto negativo de la resistencia al metronidazol en las tasas de erradicación y permite acortar el tratamiento a 1 semana con lo cual disminuye sensiblemente la prevalencia de efectos adversos. Se considera que los porcentajes de erradicación pueden superar el 90 %.

En fin, cualquiera de los esquemas terapéuticos expuestos aquí puede ser utilizado en la práctica médica diaria, con el objetivo de lograr la erradicación del *Helicobacter pylori* y promover la prevención de lesiones preneoplásicas .

9.- CUIDADOS SECUNDARIOS

La conciencia de que la Metaplasia Intestinal representa una lesión precancerosa definitiva para el cáncer gástrico, junto con el mal pronóstico de esta neoplasia cuando se diagnostica en una etapa avanzada, plantea preocupaciones éticas acerca de dejar a estos pacientes sin seguimiento programado(111). Sin embargo, un uso adecuado de los procedimientos endoscópicos es esencial para evitar el desarrollo de esta patología(112)

Para solucionar este problema, algunos parámetros pueden ser considerados como críticos:

a) la incidencia anual de cáncer gástrico en relación con la Metaplasia Intestinal con el fin de estimar la pérdida de la esperanza de vida(113)
b) La etapa de cáncer gástrico en el diagnóstico para calcular el aumento de tasa de supervivencia de los pacientes
c) El papel de la extracción endoscópica de las lesiones de displasia por mucosectomía / disección para estimar la reducción real de la incidencia de cáncer gástrico

d) El intervalo entre dos endoscopias con el fin de estimar el costo de seguimiento endoscópico(114)..

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

2.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo observacional, descriptivo, realizado en el

Hospital Solca Loja.

El universo está constituido por 1158 pacientes que acudieron al servicio de endoscopia del Hospital Solca Loja, en el periodo comprendido entre el 1 Enero al 1ero de Junio de 2012.

2.2 MUESTRA

Está constituida por todos los pacientes que presentan diagnóstico de metaplasia intestina.

2.3 CRITERIOS DE INCLUSION:

Se tomò en cuenta a todos los pacientes que se les realizò Endoscopia Digestiva Alta en el Hospital Solca de Loja durante el periodo de Enero – Junio 2012

2.4 CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes con antecedentes de cáncer gástrico o de gastrectomía total o subtotal.

2.5 PROCEDIMIENTO:

1) Se empleò un formulario de recolección de datos a la Unidad de Gastroenterologia, con la finalidad de conocer los pacientes que se realizan

Endoscopia Digestiva Alta + Biopcia gástrica y conseguir la información necesaria para la realización de la investigación

2) Mediante una ficha, se recolectò los resultados Histopatologicos de biopsias realizadas a los pacientes que se realizaron Endoscopia Digestiva Alta, en la unidad de Patología
3) Se realizó la tabulación de los datos obtenidos, mediante el programa de Microsoft Office Excel, y se proyectó en gráficas para mejor visualización de los resultados

RESULTADOS

PACIENTES QUE SE RELIZARON ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA MÀS BIOPSIA EN EL HOSPITAL SOLCA – LOJA Y SU DISTRIBUCION POR GENERO, DURANTE EL PERIODO ENERO – JUNIO 2012..

GRAFICA Nº 1

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: Se puede observar que en presente estudio participaron 1158 pacientes de los cuales el 38,40% son de género masculino y el 61,60% de género femenino.

NUMERO DE BIOPSIAS NORMALES Y PATOLOGICAS QUE SE ENCONTRARON EN LOS PACIENTES QUE SE RELIZARON ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA MÀS BIOPSIA EN EL HOSPITAL DURANTE EL PERIODO ENERO – JUNIO 2012.

GRAFICA Nº 2

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: Se identificó que el 11% de los pacientes presentan biopsias normales, mientras que el 85% de los pacientes presentan algún tipo de patología gástrica que no incluye metaplasia intestinal la cual representa el 4 % del total de biopsias

FRECUENCIA DE METAPLASIA INTESTINAL EN LOS PACIENTES QUE SE REALIZAN ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA EN EL HOSPITAL SOLCA DURANTE EL PERIODO ENERO – JUNIO 2012.

GRAFICA Nº 3

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: Se pudo conocer que de los 1158 pacientes que se realizaron endoscopia Digestiva Alta en el Hospital de Solca durante el periodo enero – junio 2012 , el 4 % presentaron metaplasia intestinal.Una cifra que equivale a 41

pacientes de los cuales 25 de ellos fueron del sexo femenino representando el 60,9% y 16 pacientes son del genero masculino con el 39,1%.

DISTRIBUCION DE LA METAPLASIA INTESTINAL DE ACUERDO A GENERO DE LOS PACIENTES EN EL HOSPITAL SOLCA DURANTE EL PERIODO ENERO – JUNIO 2012.

GRAFICA Nº 4

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: Se puede observar que del 4% de los pacientes que presentan metaplasia el 39,1% corresponde a hombres y el 60,9 % a mujeres, con lo que se determina que las mujeres presentan mayor prevalencia para desarrollar metaplasia intestinal.

DISTRIBUCION DE LA METAPLASIA INTESTINAL SEGÚN GRUPO ETARIO.

GRAFICO Nº 5

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: Se puede identificar que el grupo etario más predominante de tener metaplasia intestinal es de 41 – 60 años, mientras que en el grupo etario donde no se encuentra metaplasia intestinal son de los 0-20 años de edad.

PORCENTAJE DE METAPLASIA INTESTINAL DE ACUERDO A LA CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA.

GRAFICA Nº 6

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: Se identifica que la metaplasia colonica es una de las metaplasias intestinales màs frecuentes con el 46.30%.

PORCENTAJE DE METAPLASIA INTESTINAL DE ACUERDO A LA CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA EN EL GÉNERO MASCULINO

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: Se aprecia que existe en el presente genero un mayor predominio de metaplasia colonica

PORCENTAJE DE METAPLASIA INTESTINAL DE ACUERDO A LA CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA EN EL GÉNERO FEMENINO

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: se identifica en contraste con el genero masculino presentar en mujeres mayor índice de metaplasia intestinal de tipo intestinal.

RELACION DE METAPLASIA INTESTINAL CON EL H. PYLORI, EN LOS PACIENTES QUE SE REALIZARON ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA EN EL HOSPITAL DE SOLCA DURANTE EL PERIODO ENERO – JUNIO 2013.

Elaborado por: Raúl Vicente Zárate.
Fuente: Resultado de biopsias realizadas en el laboratorio de histopatología del Hospital Solca de Loja, 2012.

ANALISIS: Se identifica que en el 24,40% de los pacientes está presente el H. pylori.

DISCUSION

DISCUSIÓN

Si bien es cierto la metaplasia intestinal es considerada como una lesión pre-neoplásica, también hay que tener presente que la metaplasia intestinal es un hallazgo que se observa con frecuencia creciente en sujetos normales de edad avanzada que no padecen cáncer gástrico.

Uno de los inconvenientes en poder determinar si la metaplasia intestinal es reversible es el lugar de donde tomar la muestra de biopsia durante la endoscopia. La metaplasia intestinal puede ser reconocible con un endoscopista experimentado, la biopsia debería ser tomada de los sitios que muestren una apariencia típica de placas blanquecinas, parches o decoloración homogénea.

La MI es un hallazgo relativamente frecuente, no puede ser usada como factor predictor obligado de presencia de cáncer gástrico en el futuro, pues dicho tumor se desarrolla incluso independientemente de su presencia pero en varios estudios se considera que se puede presentar en la mayoría de los casos de adenocarcinoma de tipo intestinal, aunque no actué en el papel principal de desarrollo neoplásico se lo considera como un elemento en la carcinogénesis gástrica

Un punto a tener en cuenta es que el cáncer de estómago es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el ecuador, es el segundo en varones y el tercero en mujeres, se lo ubica en el primer lugar dentro de los tumores, como causa de muerte de los ecuatorianos (115). Este tipo de cáncer generalmente se la diagnostica en estadios avanzados, con una baja sobrevida, cuando lo ideal sería realizar un diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad

Además de que la metaplasia intestinal es factor maligno en el desarrollo de cáncer gástrico existen otros factores que atribuyen un elevado riesgo de desarrollarlo, entre ellos podemos mencionar a aquellos que tienen familiares en primer grado con cáncer de estómago, y si además estos pacientes ingieren alimentos con altos niveles de nitratos y nitritos (*almidón, carnes rojas saladas, alimentos ahumados, agua de pozo*); los nitratos se convierten en nitritos, los que a su vez pueden ser nitrosilados, es decir se combinan con aminas y amidas para formar nitrosaminas y nitrosamidas, que son carcinógenos gástricos ya conocidos; y sumado a esto, si tienen un alto consumo de sal y no ingieren una adecuada

cantidad de frutas y vegetales frescos en su dieta diaria, alimentos que poseen antioxidantes como el ácido ascórbico, betacaroteno aumentaría su posibilidad de desarrollar la neoplasia.

En nuestro país debido a una insuficiente infraestructura sanitaria de la población, malos hábitos alimenticios, sumado a que el genotipo de *Hp* más frecuente es el tipo Cag-A (+), Vac-A s1b, m1 y quizá a la predisposición genética, hacen del cáncer de estómago una neoplasia muy frecuente.

Correa *et al.* (75) propone un modelo para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal basado en estudios longitudinales; el modelo describe que el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal usualmente es precedido por una secuencia de eventos histológicos que comienzan con la gastritis crónica difusa y que eventualmente llevan a atrofia a gástrica, metaplasia intestinal gástrica (MIG) y displasia, secuencia en la que además estaría implicado la infección por el *Helicobacter pylori* (HP) tanto en la inducción de la inflamación gástrica como con la progresión del desarrollo de los cambios neoplásicos (91). Sin embargo, actualmente se acepta que esta secuencia carcinogenética es un proceso progresivo en el que intervienen múltiples factores tanto ambientales, epidemiológicos y genéticos no solo en el desarrollo sino también en la progresión de la enfermedad.

En el presente estudio se analizo un total de 1158 pacientes (89% con patología gástrica, 11% biopsia normal) fueron reclutados en nuestro estudio. La incidencia de Metaplasia intestinal fue del 4% de población estudiada en la cual la edad media de los pacientes incluidos fue de 50 ± 10 años (rango 41-60). El 60,9% fueron mujeres y el 39,1 % hombres.

De los 41 pacientes con metaplasia intestinal gástrica se presentó como MIG incompleta, el 46,3%(19/41) como MIG completa el 39% (16/88) como MIG Intermedia el 14,6%(6/41).

La frecuencia de la infección por HP fue de 31% (367/1158) en la población estudiada y de 20% (10/41) entre los pacientes con metaplasia intestinal.

Entre los tipos de metaplasia intestinal en relación con el género estuvo predomino en Hombres el 69% (11/16) de MIG incompleta, En el género femenino el tipo de metaplasia más frecuente es la completa con 60% (15/25)

La frecuencia de metaplasia intestinal en el estudio, coincide con la reportada tanto a nivel internacional que oscila entre 25 a 53%. La mayoría de estudios revisados solo mencionan datos de frecuencias reportadas en trabajos de investigación realizados bajo otros objetivos de estudio y que varían desde 11.2% a 35%. Por ejemplo, Uemura y Yanamoto (19)en un estudio retrospectivo de 10 años (1987-1998), repor- ta una frecuencia de MIG de 11.2% en 1406 pacientes sin enfermedad ulcero péptica ni neoplasias y una prevalencia de infección por HP de 74.7% en los pacientes con MIG.

Se ha sugerido que el desarrollo de MIG aumenta con la edad, Así lo apoyan los resultados de la mayor parte de los autores como también es respaldada esta información por nuestro estudio en el que se obtienen que la media de edad en pacientes con MIG es de 50 ± 10 años que incluye en el rango de 41 – 60 años equivalente al 54% de los pacientes, Frente al 46 % que son positivos para MIG pero que no presentan esta edad y encuentran asociados a otros grupos etareos

dentro de los cuales tenenmos que el rango de 0 – 20 años existe un 0 % de incidencia es decir riesgo nulo de presentar dicha patologia, en el grupo de 21 – 40 años represento el 22% lo cual es una cifra que va aumentando de acuerdo a la edad asi tenemos que en el rango de 61 o mas existe una prevalencia del 24%

Este análisis se encuentra identificado por un estudio realizado en pacientes chinos “Nomura” (99) en que la media de edad de los pacientes con MI fue de 62.5 años

Asimismo otro estudio yee et al(10) .demostró al evaluar a 389 pacientes coreanos sin enfermedad gastroduodenal significativa encontró que los pacientes con una edad mayor de 60 años tiene 3 veces más riesgo de presentar MIG en comparación con aquellos con menos de 40 años lo cual fue un fuerte factor predictor para todas las lesiones preneoplásicas con una fuerte asociación para las lesiones más avanzadas

Pensamos que dicha asociación podría obedecer a dos hechos: a) ser consecuencia de la extencion a regiones proximales de los cambios gástricos relacionados con el envejecimiento o Atrofia gástrica b) la respuesta al daño producido por una noxa durante mas tiempo

Mientras que el cáncer gástrico predomina en el sexo masculino en mayor incidencia con una relación de 2,6:1 respecto a las féminas, en el caso de MIG no se ha encontrado diferentes prevalencias respecto al sexo. Este comportamiento también ha sido observado en nuestra población de estudio, existiendo diferencias significativas en la distribución de la metaplasia Intestinal (MI) respecto al sexo así tenemos que de la población resultante positiva para MI presenta una prevalencia mayor en el género femenino con un 60,9% a diferencia con el género masculino

representando el 39,1 % así existe una clara evidencia de que la asociación del genero con MIG es infrecuente y talvez sus resultados varíen de acuerdo a la distribución geográfica es por ello que existen diferencias en cuanto a la incidencia a nivel del país realizado el estudio

Tenemos la referencia de un estudio realizado por Piñol Jimenes (116) el cual fue descriptivo retrospectivo de corte transversal, en 355 pacientes con MIG mayores de 50 años de uno u otro sexos en el que se observa que el 59,9% de la metaplasia intestinal se diagnosticó en el sexo masculino a diferencia del genero femenino que representa menos de la mitad de los casos

A pesar de que las diferencias internacionales en la incidencia son muy pronunciadas, las variaciones con respecto al sexo son escasas, siguiendo una proporción de dos veces más frecuentes de presentar MIG en los hombres que en las mujeres.

Teniendo en cuenta que la Metaplasia Intestinal Posee características morfológicas y bioquímicas que han permitido clasificarla en diferentes tipos de acuerdo a la propuesta de Filipe y Jass:

METAPLASIA COMPLETA la metaplasia completa, tipo intestino delgado o tipo I es la más frecuente, tiene como rasgos morfológicos distintivos enterocitos con borde absortivo y células de paneth, las criptas glandulares son rectas y tienen una estructura glandular

METAPLASIA INTERMEDIA o IIA Denominado II o IIa, que comparte características morfológicas de tipo Metaplasia Incompleta y completa. Con una menor proporción de enterocitos y con moderada distorsión arquitectural están tapizadas por células columnares se considera un simple hibrido entre la mucosa gástrica y de intestino delgado

METAPLASIA INCOMPLETA La metaplasia incompleta, colónica, tipo IIb o III por su parte, morfológicamente se caracteriza por la presencia de abundantes células caliciformes, células columnares sin borde absortivo mucosecretoras parecidas al epitelio superficial gástrico con ausencia de células de Paneth.

Dadas las implicaciones de orden pronostico y terapéutico, resulta de Vital Importancia la apropiada determinación de los tipos de metaplasia intestinal presente en una biopsia gástrica. Esta tipificación puede ser establecida de forma más objetiva en la determinación de las mucosustancias presentes en el tejido metaplasico.

En el presente estudio se realizó la tipificación de la metaplasia intestinal en los pacientes con dicha patología que corresponde al 4% de la población estudiada determinando así que el 39% corresponde a MIG de tipo I o intestinal, el 14,6% con MIG intermedia o IIA y con un porcentaje de 46,3% en los casos de MIG tipo III o colónica

Por otro lado es importante para este estudio el detallar el tipo de MIG de acuerdo al género ya que en esta diferencia radica el hecho de que podría existir cierta predisposición a un tipo en común de MIG o ciertos factores de acuerdo al género que podrían ser punto de partida para nuevas investigaciones.

En cuanto a los resultados se validó que en el género masculino el tipo de MIG predominante con un 69% es el TIPO III o colónica considerada de alto riesgo,

siguiendo a su paso el 25% para MIG Intermedia y en menor porcentaje de 6% para la Tipo Intestinal, mientras que en el género femenino en contraste se obtiene que el más frecuente es el tipo Intestinal con un 60 % la MIG Intermedia corresponde al 8 % y un 32% equivalente a MIG Tipo I o Intestinal

Según estudios los diferentes tipos de metaplasia coe- xisten y pueden evolucionar a los tipos II y III a partir del tipo I, el cual también puede revertir

Estudios epidemiológicos han determinado que la metaplasia intestinal tipo III está asociada con un riesgo incrementado de transformación maligna, principalmente con el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal; mientras que se da un valor putativo a la metaplasia intestinal tipo I y II (59)

En un estudio realizado Para delinear un modelo de los Tipos de MIG asociado a los cambios patológicos que se pueden presentar en un estudio prospectivo se estudiaron 144 pacientes, seguidos por 3 años, en quienes en biopsias endoscópicas estomacales dieron Diagnósticos de gastritis crónica atrófica, MI y displasia de grado bajo.

De los que Tuvieron resultado de gastritis crónica atrófica con MI tipo I en la primera biopsia 8% progresaron un 2 % a displasia de bajo grado en la biopsia de salida

El tipo II y III con un 38% de incidencia en la biopsia de entrada tuvieron un grado mayor de progresión hacia la Displasia que las de tipo I, que mostraron un curso indolente semejante al de la Gastritis crónica atrófica. Los pacientes con tipo II o III de MI fueron de alto riesgo Para el desarrollo de displasia.
Como conclusión opinan que los pacientes con gastritis crónica atrófica y MI pueden Ser colocados en diferentes esquemas de manejo, basados en las diferencias en el Índice de progresión hacia displasia de bajo y alto grado,

debiendo hacer un Seguimiento en 6 meses o un año con cromo endoscopia a los pacientes con MI tipo II o II. (117)

RELACION CON HELICOBACTER PYLORI

En la actualidad, con el descubrimiento y caracterización del *Helicobacter pylori,* este hecho se hace mucho más evidente, pues se conoce que la bacteria también desencadena una respuesta inflamatoria que, de acuerdo con el grado de intensidad y persistencia, conduce a la aparición de daño celular y, por consiguiente, fallas en la reparación de las células que se pueden traducir en metaplasia y desarrollar un cáncer gástrico (32)

En 1994 la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, una entidad asociada a la Organización Mundial de la Salud determina al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno del grupo I, es decir "*definitivo*".

Existen distintas cepas de *Helicobacter pylori*: ***Tipo I*** que expresa una citotoxina vacuolizante (vac-A) y un antígeno asociado a citotoxinas inmunodominantes (cag-A) de los que existen varios genotipos, y es el cagA(+), vacA s1b,m1 que se encuentra especialmente asociado con úlcera gástrica y cáncer gástrico; y un
Tipo II que no expresan ni Vac-A ni Cag-A, que es el responsable de los muchos casos de gastritis y colonización sin lesiones.

Otro estudio reciente realizado en nuestro hospital de SOLCA "Juan Tanca Marengo" conjuntamente con el Departamento de Microbiología clínica y control de infecciones del Centro Médico Universitario de Ámsterdam – Holanda, se determinó que en el Ecuador el genotipo de Helicobacter pylori más frecuente fue el tipo cagA(+), vacA s1b, m1; genotipo que está asociado con cáncer gástrico y úlcera péptica (118).

Uemura *et al*.(99) realizó un estudio prospectivo endoscópico en Japón en 1526 pacientes, a los que se les sometió a una Esofagogastroduodenoscopia,

encontrándose la presencia de *Hp* en 1246 pacientes, 81, 6 % mientras en 280 pacientes 18, 4 % no se encontró la bacteria.
A los pacientes les realizó un seguimiento endoscópico al año, a los 3 años, a los 7 y 8 años; reportando que el 2.9% de los pacientes que habían tenido la bacteria desarrollaron cáncer gástrico y ningún paciente desarrolló cáncer en los que habían sido *Hp* negativo. La infección crónica de *Hp* incrementa en un 2.9% el riesgo de desarrollar cáncer de estómago (19).

En nuestro estudio la prevalencia de la infección por HP es de 24,4 % en los casos con MIG y de 31 % en la población estudiada. A estas cifras llama la atención la baja frecuencia de la misma en la población estudiada, lo que evidenciaría una disminución de prevalencia de la infección por HP en nuestro medio.

En nuestro estudio la infección por HP no es un factor de riesgo asociado a la presencia de la MIG, si bien estos resultados pueden deberse a la baja frecuencia de la infección por HP o a la ya mencionada disminución de la prevalencia de la infección por HP en nuestro medio.
Sin embargo, existen evidencias de que la infección por HP puede ir disminuyendo conforme se incremente el grado y severidad de inflamación gástrica, siendo menos frecuente en las lesiones premalignas más avanzadas. Otros autores consideran que esta disminución gradual en la concentración de la bacteria se debería a que las lesiones más severas de la secuencia carcinogénica serían un medio desfavorable y poco hospitalario para el crecimiento del HP, llegando hasta desaparecer en el adenocarcinoma gástrico (22). Por tanto, se considera que el HP en particular tiene un rol importante como iniciador y promotor de la cascada carcinogénica, pero, debido a que la densidad de la colonización de la bacteria disminuye en las subsecuentes lesiones, la posterior progresión de lesiones premalignas es menos dependiente del HP y más relacionado a otros factores ambientales y genéticos del huésped.

Nuestros resultados se posicionan en contra de la literatura revisada que sostiene una consistente asociación entre la infección por HP y el desarrollo de la MIG, considerándolo además como un factor de riesgo independientemente para la progresión de la MIG a lesiones histológicas más severas.

No obstante, existen algunos trabajos en los que encuentran resultados similares al nuestro. Muller *et al* (119) estudió la prevalencia y asociación de la infección por HP en las lesiones gástricas preeoplásicas en 2019 pacientes dispépticos en Brasil, reportando que la infección por HP tenía un 18 % para el diagnóstico de MIG Y a pesar de que la población estudiada presentó una prevalencia de 76% para HP, sugiriendo que otros factores de riesgo además del HP deben estar involucrados en el proceso de la carcinogénesis gástrica.
Asi mismo algunos reportes describen regiones con alta frecuencia de infección por HP y una baja prevalencia de cáncer gástrico y de lesiones gástricas preneoplásicas lo que explicaría que otros factores medioambientales y respuestas inmunes del huésped jugarían un rol en explicar la variación geográfica en la prevalencia del cáncer gástrico y sus precursores como la metaplasia intestinal.

Algunos estudios sugieren que la erradicación de H. pylori puede mejorar la infiltración de neutrófilos y la metaplasia intestinal en la mucosa gástrica e inhibir el desarrollo de nuevos carcinomas; (19). Si la infección bacteriana por H. pylori puede ser curada, sería interesante desarrollar un programa para prevenir o curar la infección y entonces determinar si ésta intervención reduce el riesgo de carcinoma gástrico

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Al haber finalizado con el presente trabajo investigativo, he llegado a las siguientes conclusiones:

1. De los 1158 pacientes que asistieron al “Area de Gastroenterologia del Hospital Solca Loja” durante el periodo enero – junio del 2012, el 4% equivalente a 41 personas presenta como hallazgo histológico en sus biopsias diagnostico de Metaplasia Intestinal; del resto de los pacientes el 11% de las biopsias son normales mientras que el 89% presentaron patología gástrica de diversa naturaleza

2. El genero predominante de Metaplasia intestinal se encuentra representado por las mujeres con un 60.9% con uuna relación de 1.5:1 con el genero masculino, mientras que en hombres la cifra es menos de la mitad del total de los casos con un 39.1%, la cual no se encuentra relacionada con la incidencia de metaplasia intestinal de acuerdo al genero la que es representada en la mayoría de los casos en hombres de edad mayor

3. La Metaplasia intestinal es más predomínante en el grupo etario de 41 – 60 años con el 54% en menor porcentaje encontramos a la población > 61 años con el 24%, semejante porcentaje presenta el grupo de 21 – 40 años con el 22%. Cfras que contrastan con la población joven que presenta un índice del 0% de presentar esta patología , esta es debido a que la edad de presentación más frecuente de lesiones premalignas se encuentra entre la 5ta y 6ta década de vida del cual el proceso completo tarda por lo menos dos décadas hasta la aparición de cáncer gástrico

4. Teniendo como punto de partida el sistema de clasificación de metaplasia intestinal aportado por (Filipe y Jass) llegamos a la conclusión que el tipo predomínate de metaplasia intestinal en la población es el Tipo Colonico o tipo III con el 46.3% en segundo lugar el tipo I intestinal 39% y por ultimo el intermedio o Tipo II con el porcentaje de 14.6%. Es conveniente clasificar la frecuencia del tipo de MI de acuerdo al genero asi tenemos que en los hombres el predominio se encuentra en la MI de tipo colonico 69% mientras que en las mujeres el mas común es el tipo Intestinal con el valor del 60%

Es por ello que el tipo de metaplasi Intestinal influye en el pronosticpo de la enfermedad asi tenemos que los pacientes con metaplasia mas si es incompleta tienen un riesgo aumentado hasta más de 10 veces de desarrollar cáncer gástrico y por lo general puede anteceder a la displasia y Prevalente en poblaciones de alto riesgo de cáncer gástrico.

5. Se conoció que la relación entre Metaplasia Intestinal y Helycobacter Pylori no es muy relevante ya que solo estuvo presente en el 24.4% de todos los pacientes que presentan Metaplasia Intestinal y en el 31% del total de ñla población si MI por lo que es considerada la precensia de Helicobacter Pylori como un factor de riesgo independiente para la progresión de metaplasi intestinal a lesiones histológicas mas severas pero es claro que hace que la mucosa gástrica normal se convierta en una gastritis crónica, que puede evolucionar de dos maneras: 1) hacia la gastritis no atrófica, que no está asociada a riesgo alto de cáncer, o 2) hacia la gastritis multifocal atrófica, que puede acompañarse de metaplasia intestinal, con sus implicaciones de alto riesgo de cáncer

RECOMENDACIONES

4.2 RECOMENDACIONES

1. conciencia de que la Metaplasia intestinal representa una lesión precancerosa definitiva para el cáncer gástrico, junto con el mal pronostico de esta neoplasia cuando se diagnostica en etapa avanzada, plantea preocupaciones éticas acerca de realizar a dichos pacientes un seguimiento programado con el fin de detener tempranamente las consecuencias de una transformación maligna
2. En nuestro país debido a una insuficiente infraestructura sanitaria de la población, malos habitos alimenticios, sumado a que el genotipo de HP mas frecuente es el tipo Cag- A (+), Vac As1b ,m1 y quizá a la predispocion genética , hacen del cáncer de estomago una neoplasia frecuente. Por lo que se debe diseñar un programa para prevenir o curar la infección de Hp en aquellos pacientes con metaplasia Intestinal, realizando un seguimiento a largo plazo de estos pacientes y determinar si esta intervención reduce el riesgo de adenocarcinoma gástrico
3. Educar a la población acercas de los efectos pñrotectores de la dieta la cual debe ser rica en vegetales, frutas cítricos y fibras. La ingesta adecuada de acido ascórbico esta asociada a un riesgo menor de metaplasia intestinal , estop ha sido demostrado que el acido ascórbico inhibe la formación de compuestos N- nitroso y retrasa la formación de clonas celulares transformadas
4. Se ha sugerido que el desarrollo de Metaplasia Intestinal aumenta con la edad por lo que es primordial en personas adultos mayores realizar controles endoscópicos supervisado por un gastroenterólogo con la finalidad de prevenir o tratar cualquier lesión preneoplasica inpidiendo que avanze a la malignidad traducida a cáncer de estomago
5. Debido a que el reconocimiento del genero humano mas frecuente que presenta Metaplasia Intestinal es muy variable y depende de la distribución geográfica se recomienda establecer el predominio a nivel del país, para asi establecer la población mas afectada.

6. Sugerir la posibilidad de un análisis profundo acerca del los tipos histológicos de Metaplasia Intestinal esto permitirá en el futuro establecer con mayor certeza el desarrollo de cada tipo de MI y asi determinar si cada uno es capaz de desaparecer o si efectivamente podría ser un proceso continuo y progresivo

7. Dada la relación existente entre H Pylori y Cancer gástrico, la erradicación de esta bacteria cobra importancia significativa Se recomienda el esquema de amoxicilina + claritromicina y un inhibidor de la bomba de protones o ranitidina, en este esquema cuando hay alergia a las penicilinas se puede usar metronidazol. Despues de una semana se puede verificar la erradicación de Hpylori

8. Es necesario realizar en nuestro medio estudios multicentricos, con poblacipones de diferentes condiciones socio – económicas y étnicas para establecer la prevalencia de Helicobacter Pylori en las diferentes poblaciones.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. http://es.wikipedia.org/wiki/Est%C3%B3mago
2. http://www.serviendoscopias.com/Noticias/Enfermedades-del-estomago-o-gastricas/METAPLASIA-INTESTINAL-GASTRICA-Y-DISPLASIA.-Endoscopia-bogota
3. http://www.patologia.es/volumen37/vol37-num4/37-4n02.htm
4. http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=26753&pagina=1
5. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/Tesis/Salud/Torres_P_I/Introduccion.pdf

6. http://www.gastrointestinalatlas.com/Espanol/Estomago/Metaplasia_Intestinal/metaplasia_intestinal.html
7. Cotran, Kumar, Collins, Patología estructural y funcional, Sexta edición, McGraw-Hill. Interamericana, pág 833-836 México, 2000
8. http://conganat.cs.urjc.es/ojs/index.php/conganat/article/viewFile/432/432-2006-1-PB.pdf
9. WEB http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312926/
10. YEE YK, WONG KW, HUI CK, CHAN CK, CHAN AO, LAM SK, FUNG FM, HUNG I, WONG BC, et al. Prevalence and time trend of intestinal metaplasia in Hong Kong. J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:896–899.[PubMed]
11. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J. Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. Gut. 1992;33:16–20. [PubMed]
12. Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in Helicobacter pylori gastritis. Scand J Gastroenterol. 1994;29:607–610. [PubMed]
13. Tulassay Z, Stolte M, Engstrand L. Twelve-month endoscopic and histological analysis following proton-pump inhibitor-based triple therapy in Helicobacter pylori-positive patients with gastric ulcers. Scand J Gastroenterol. 2010;45:1048–1058. [PubMed]
14. Correa P, Haenszel W, Cuello C. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. Cancer Res.1990;50:4731–4736. [PubMed]
15. Vaira D, Zullo A, Vakil N. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146:556–563. [PubMed]
16. Romano M, Cuomo A. Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomised trial. Gut. 2010;59:1465–1470. [PubMed]
17. Scaccianoce G, Hassan C. Helicobacter pylori eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. Can J Gastroenterol.2006;20:113–117. [PMC free article] [PubMed]
18. Zullo A, Gatta L. High rate of Helicobacter pylori eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1419–1424. [PubMed]

19. Uemura N, S Okamoto, S Yamamoto. Helicobacter pylori y el desarrollo de cáncer gástrico. N Engl J Med. 2001; 345 . :784-789 [PubMed]
20. Malekzadeh R, Sotoudeh. La prevalencia de lesiones gástricas precancerosas en Ardabil, una provincia alta incidencia de adenocarcinoma gástrico en el noroeste de Irán. J Clin Pathol.2004; 57 . :37-42 [PMC libres artículo] [PubMed]
21. Yeh LY, Raj M, Hassan S. Antral gastritis atrófica crónica y riesgo de metaplasia y displasia en una zona de baja prevalencia de Helicobacter pylori Indian J Gastroenterol. 2009; 28 :49-52. [PubMed]
22. Fontham ET, Ruiz B, Pérez A, Hunter F, Correa P. Determinantes de la infección por Helicobacter pylori y gastritis crónica Am J Gastroenterol. 1995; 90 . :1094-1101 [PubMed]
23. Kuipers EJ, Uyterlinde AM. Secuelas a largo plazo de la gastritis por Helicobacter pylori. Lancet. 1995; 345 :1525-1528. [PubMed]
24. Rugge M, M Cassaro. Helicobacter pylori en la promoción de la carcinogénesis gástrica. Dig Dis Sci. 1996; 41:950-955. [PubMed]
25. Sozzi M, M Valentini. Carbone gastritis atrófica A. y metaplasia intestinal en la infección por Helicobacter pylori:. el papel del estado CagA Am J Gastroenterol. 1998, 93 : 375-379. [PubMed
26. Russo A, G Maconi. Determinantes de la Helicobacter pylori seroprevalencia en donantes de sangre italianos. E, Gastroenterol Hepatol. 1999; 11. :867-873 [PubMed]
27. Meining A, Hackelsberg. El aumento de la proliferación de células de la mucosa gástrica en familiares de primer grado de pacientes con carcinoma gástrico. Cancer. 1998; 83 :876-881. [PubMed]
28. YW Chang, Han YS, DK Lee. El papel de la infección por Helicobacter pylori en los hijos o hermanos de los pacientes con cáncer gástrico.Int J Cancer. 2002, 101 :469-474. [PubMed]
29. Omar El-EM, Oien K, Murray LS. El aumento de la prevalencia de los cambios precancerosos en familiares de pacientes con cáncer gástrico: el papel crítico de H. pylori. Gastroenterología. 2000; 118 :22-30. [PubMed]

30. Motta CR, Cunha MP. Lesiones gástricas precancerosas y la infección por Helicobacter pylori en los familiares de pacientes con cáncer gástrico en el noreste de Brasil. digestión. 2008; 78 . :3-8 [PubMed]
31. Romiti A, Zullo A, S Tomao. Alteraciones gástricas mucosa en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico. Anticancer Res. 2005; 25 :2567-2572. [PubMed]
32. Busuttil RA. metaplasia intestinal: una lesión premaligna implicados en la carcinogénesis gástrica. Hepatol J Gastroenterol. 2009; 24 : 193-201. [PubMed]
33. Hishida A, K Matsuo. predisposición genética a N. Helicobacter pylori inducida por las condiciones precancerosas gástricas. Gastrointest World J Oncol. 2010; 2 .: 369-379
34. Correa P, Piazuelo MB. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. Am J Gastroenterol. 2010; 105:493-8.
35. http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol14_3_98/onc06398.htm
36. Correa P, Haenszel W, Cuello C. Gastric precancerous process in a high risk population. Cohoit follow-up. Cáncer Res 1990;50:4737-40.
37. Blaser MJ, Pérez-Pérez G. Infection with Helicobacter pylori strains possessing Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. Cáncer Res 1995;55:2111-5.
38. Kutz J.Cuáles son y qué importancia revisten las distintas cepas patógenas del Hp en el desarrollo de la enfermedad asociada a la infección? Acta Gastroenterol Latinoam 1996;25:33-4.
39. Peck RM, Miller GG, Cover TL. Detection of CagA expression in vivo and demonstration of preferential cytokine expression by CagA+ Helicobacter pylori strains gastric mucosa. Am J Gastroenterol 1994;89:1344.
40. Kato I, Miki K, Muñoz. Determinants of plasma pepsinogen levels in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela. Int J Cáncer 1995;62:512-8.
41. Parsonnet J, Samloff IM. Helicobacter pyloric, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. Cancer Epidemiol Biomark 1993;2:462-6.
42. Ishihara S, Fukuda. Citokine gene expression in the gastric mucosa: its role in chronic gastritis. J Gastroenterol 1996;31:485-90.
43. Fukada T, Kimura S. Possible role of leukotriens in gastritis associated with Campylobacter pylori. J Clin Gastroenterol 1990;12 (Suppl 1): S131-S134.

44. Davies GR, Rumpton DS. Helicobacter pylori, free radicals and gastroduodenal disease. Eur J Gastroenterol hepatol 1994;6:1-10.
45. Crabtree JI. Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1996;10 (Supp1):29-7.
46. Collins SM. Effect of inflammation of enteric nerves: cytokine-induced changes in neurotransmitter content and release. Ann NY Acad Sci 1992;664:415-24.
47. Crabtree JE, Wyatt. Systemic and mucosal humoral responses to Helicobacter pylori in gastric cancer. Gut 1993;34:1339-43.
48. Sipponen P. Gastric cancer: a long-term consequence of Helicobacter pylori infection? Scand J Gastroenterol 1994;29:24-7.
49. Murakami K, Fujioka T. Helicobacter pylori infection accelerates human gastric mucosal cell proliferation. J Gastroenterol 1997;32:184-8
50. (http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.asp?id_trabajo=521&tipo=1#Metaplasia)
51. Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. Gastroenterology. 1992 Jan;102(1):355-9.
52. Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? N Engl J Med. 1991 Oct 17;325(16):1170-1.
53. Owen DA . Gastritis and carditis. Mod Pathol. 2003 Apr;16(4):325-41.
54. Owen DA. Normal histology of the stomach. Am J Surg Pathol. 1986 Jan;10(1):48-61.
55. Dixon MF, Genta RM, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996 Oct;20(10):1161-81
56. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. Hum Pathol. 2005 Mar;36(3):228-33.
57. Genta RM. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis. Am J Surg Pathol. 1996;20 Suppl 1:S23-30.
58. Genta RM. Atrophy and atrophic gastritis: one step beyond the Sydney system. Ital J Gastroenterólogic Hepatol. 1998 Oct;30 Suppl 3:S273-5.
59. Filipe MI, Jass JR. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. En: "Gastric Carcinoma". Filipe MI, Jass JR, eds. Churchill Livingstone 1986; 87-115.

60. Stemmermann GN . Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. Cancer. 1994 Jul 15;74(2):556-64
61. Segura DI, Montero C. Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. Cancer. 1983 Aug 1;52(3):498-503.
62. Baracchini P, Fulcheri. Patterns of intestinal metaplasia in gastric biopsies. A comparison of different histochemical classifications. Histochem J. 1991 Jan;23(1):1-9
63. Ramírez V. Estudio de Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico en la Provincia de Soria. Tesis Doctoral Universidad de Zaragoza, junio-1994.
64. Tannenbaum SR, Correa P. Nitrite stability and nitrosation potential in human gastric juice. Cancer Lett. 1981 Nov;14(2):131-6.
65. Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. J Clin Pathol 1980; 33: 801-810.
66. Jass JR. Mucin core proteins as differentiation markers in the gastrointestinal tract. Histopathology. 2000
67. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and So-called Intestinal -type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49.
68. Misdraji J , Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia. Semin Diagn Pathol. 2002 Feb;19(1):20-30.
69. Nagayo T. Histogenesis and Precursors of Human Gastric Cancer. Research and Practice. Springer-Verlag, Tokio, 1986
70. Morson BC, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. J Clin Pathol 1980; 33: 711-721.
71. Sipponen P. Gastric dysplasia. Curr Top Pathol 1990; 81: 61-76.
72. Ghandur-Mnaymneh, Roldan. Dysplasia of metaplasia gastric mucosa. Am J Surg Pathol. 1988 Feb;12(2):96-114.
73. Guindi M, Ridell RH. The pathology of epithelial pre-malignancy of the gastrointestinal tract. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology Vol. 15, No. 2, pp. 191±210, 2001.

74. CORREA P. Epidemiology of gastric cancer. World J. Surg. 15:228-32, 1991.
75. CORREA P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res. 48:1319-27,1988.
76. GRAHAM, MARSHALL J. et al. Diet epidemiology of gastric cancer.
77. FLAMANT R., LASSERE O. Differences in sex ratio according to cancer site and possible relationship with use of tobacco and alcohol. Review of 65.000 cases. J. Natí. Cancer Inst. 32:1309-14, 1964.
78. SERRANO P. CALPENA R. et al. Epidemiología del cáncer gástrico. Eds. Alicante. PP 14,1992.
79. NOMURA A., GLOBER G. HLA antigens in stomach cancer. Int. J. Cancer 25:195, 1980.
80. AIRD 1, BENTALL H. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. Br. Med. J. 1:799, 1953.
81. BONNEY GE, CORREA P. Genetic etiology of gastric carcinoma: II. Segregation analysis of gastric pH, nitrate and nitrite. Genet. Epidemiology. 4:103-111, 1992.
82. BORCH K. Epidemiologic, clinic pathologic and economic aspects of gastroscopy screening of patients with pernicious anemia. Scand. J. Gastroenterology. 21:21,1986.
83. HAGY AW. A familial study of gastric carcinoma. Am. J. Hum. Genet. 6:434-441,1954.
84. TEH M., SUN LEE Y.. An inmunohistochemical study of *ras* oncoproein expression in gastric carcinoma. Cancer 72:1846-48, 1993.
85. MARTIN HM, MORRIS RW. P53 expression and prognosis in gastric carcinoma. Int. J. Cancer 50:859-862, 1992.
86. WRIGHT PA., WILLIAMS GT. Molecular biology and gastric carcinoma.1993.
87. NINOMIYA 1., YONEMURA. Expression of c-myc gene product in gastric carcinoma. Oncology 48:149-1 56, 1990.
88. WARREN JR, MARSHALL BJ. Unidentified curved bacteria on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1273, 1983.
89. CORREA P., FOX J. Helicobacter pylori and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. Cancer 66: 2569-74, 1990.
90. FOX JG., CORREA P. Campylobacter pylori associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric carcinoma. Am. J. Gastroenterology. 84:775-783,1989.
91. PARSONNET J., FRIEDMAN GO. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N. Engí. J. Med. 325:1127-31, 1991.

92. RECAVARREN-ARCE 5., LEON-BARRUA R. Helicobacter Pylori and progressive gastric pathology that predisposes to gastric cancer. Scand. J. Gastroenterology. 26(Suppl. 181):51 -56, 1991.
93. PARSONNET J., VANDERSTEEN. Helicobacter pylori infection in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. J. Natí. Cancer Inst. 83:640-6, 1991.
94. FORMAN D., SITAS F. Geographic association of helicobacter pylori antibody prevalence and gastric mortality in rural China. Ini J. Cancer46:608-12, 1990.
95. HOLCOMBE C. Helicobacter Pylori: the African enigma. Gut 33:429-432, 1992.
96. INAMOAR Ny., LEVIN B. The epidemiology and causes of gastric cancer. Surg. Onc. Clin. North Am. 2:333-345, 1993.
97. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S000160022002000200003&script=sci_arttext
98. http://www.boloncol.com/boletin-5/cancer-gastrico.-condiciones,precursoras-y-factores-de-riesgo.html
99. Nomura A. Stomach cancer. En: Schottenfeid D, Fraumeni JF, eds. Cancer epidemiology and prevention. 2ed. New York: Oxford University,1996:707-24.
100. Jacobs EJ, Connell CJ. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 Jan; 11(1):35-41.
101. Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. Chin Med J (Engl). 2003 Jan; 116(1):15-9.
102. Fleischauer AT, Poole. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. Am J Clin Nutr. 2000 Oct; 72(4):1047-52.
103. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Jan 14; 291(2):187 94.
104. Zhou L, Sung JJ. Follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after H. pylori eradication. Chin Med J (Engl). 2003 Jan; 116(1):11-

105. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Prevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. J Natl Cancer Inst. 2000 Dec 6; 92(23):1881-8.
106. www.nice.org.uk/CG017
107. Hallissey MT, Allum WH.Early detection of gastric cancer. BMJ.1990 Sep15; 301(6751):513-5.
108. Eckardt VF, Giessler. Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. A case-control study. Gastroenterology. 1990 Mar; 98(3):708-14.
109. Boer WA. The best therapy for Helicobacter pylori infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice, Scand J Gastroenterol 1995;30:401-7.
110. Luna P. Cuáles son los porcentajes de erradicación del Helicobacter pylori con esquemas de terapia dual y triple terapia, Acta Gastroenterologica Latinoamericana 1995;26:37-40.
111. WEBhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312926/
112. 49. Zullo A, Hassan C. ¿Qué tan perjudicial es la presencia de metaplasia intestinal en el estómago? Gastroenterología. 2009; 136 :1461-142, respuesta de autor 1462. [PubMed]
113. Vries AC, van Grieken NC. El riesgo de cáncer gástrico en pacientes con lesiones gástricas premalignas: un estudio de cohorte a nivel nacional en los Países Bajos. Gastroenterología. 2008; 134 :945-952. [PubMed]
114. Hassan C, Zullo A. Costo-efectividad de la vigilancia endoscópica de metaplasia intestinal gástrica. Helicobacter. 2010; 15 . :221-226
115. Sociaedad de lucha contra el cáncer (solca), registro nacional de tumores (RNT). Cáncer en Guayaquil 2000
116. http://www.portalesmedicos .com/publicaciones/articles/2595/1/Metaplasia-intestinal-adultos-mayores-de-50-a%F1os
117. DINIS-RIBEIRO, LOPEZ C, DA COSTA PEREIRA, A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia.J.Clin pathol, 2004
118. Debets-Ossenkopp YJ, Reyes G, MulderJ. Characteristic of clinical Helicobacter Pylori strains from Ecuador. J Antimicrob chemotjer 2003

119. MULLER LB GAGUNDES RB. Prevalencia da infeccao por Helicobacter Pylori e das lesoes precursoras do cáncer gástrico em pacientes dispecticos. Arq Gastroenterol 2007

ANEXOS

ANEXO 1

MODELO DE INFORME DE ENDOSCOPIA

NOMBRE:	
FECHA:	TELEFONO:
FECHA NACIMIENTO:	PROCEDENCIA:
EDAD:	PRIORIDAD:
DIAGNOSTICO CLINICO:	

Instrumento:

Descripción:

Esófago:

Estómago:

Píloro:

Bulbo duodenal y D2 :

BIOPSIAS: TEST UREASA: VIDEO: FOTOS:

CONCLUSIONES: 1.-

2.-

NOMBRE DEL MEDICO:

ANEXO 2

RECOLECTOR DE DATOS

Nº HCL	EDAD	SEXO	H PYLORI	TIPO MI	G. CRONICA	G. AGUDA	NORM AL	OTRAS PAT.

		M	F	POS	NEG	I	II	III				

AREA DE PATOLOGIA

Formulario necesario para la contabilidad de los resultados aplicados a todo el universo de la investigación

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

ÁREA DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE MEDICINA

TESIS DE GRADO

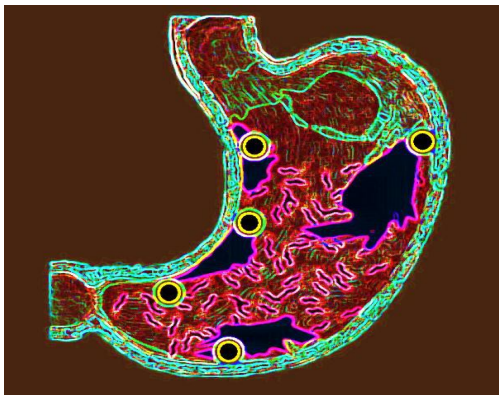
METAPLASIA INTESTINAL COMO HALLAZGO PRENEOPLASICO EN PACIENTES SOMETIDOS A ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA EN EL HOSPITAL DE SOLCA PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO A JUNIO 2012

DIRECTOR:

Dr. Manuel Peña

AUTOR:

Raùl Vicente Zàrate R.



LOJA – ECUADOR

2013