

Aumento de detección de lesiones gástricas premalignas mediante protocolo Sydney en comparación con biopsias no protocolizadas

Gonzalo Latorre S.¹, Matías Jiménez B., Camila Robles G.², Elissa Jensen S. C.², Bernardita Ramos M.², Martín Fritzsche V.², Jai-Sen Leung C.², José Ignacio Vargas D.³, Diego San Martín R.³, Javiera Torres M.⁴, Juan Carlos Roa S.⁴, Hugo Monrroy B.³, Alberto Espino E.³, Robinson González D.³ y Arnoldo Riquelme P.³

Increased detection of premalignant gastric lesions through Sydney protocol in comparison with non-protocolized gastric biopsies

Introduction: Gastric cancer (GC) is the leading cause of cancer mortality in Chile. The development of gastric adenocarcinoma is preceded by a histopathologic cascade composed of gastric atrophy, intestinal metaplasia and gastric dysplasia. Sydney protocol has been proposed as the standard method for diagnosing these conditions. The aim of this research study was to establish whether Sydney protocol increases the detection of premalignant gastric lesions, as gastric atrophy and intestinal metaplasia, compared to non-protocolized endoscopies/biopsies. **Methods:** Upper gastroduodenal endoscopies (GDE) from Hospital Clínico Universidad Católica de Chile between April-May 2015 and April-May 2016 was analyzed. Patients with histological study with 18 years-old or older were included. Patients with history of GC or malignant lesions at GDE were excluded. Detection of gastric atrophy, intestinal metaplasia and suggestive findings of autoimmune gastritis were compared between Sydney protocol and non-protocolized endoscopies/biopsies. **Results:** One hundred twenty-six GDE with Sydney protocol and 146 non-protocolized GDE were included. The mean age at Sydney group was 56 years-old, compared with 61 years-old ($p = 0.03$), 63.7% of patients were men with no differences between both groups ($p = 0.45$). No differences on GDE findings were observed between both groups. *Helicobacter pylori* infection was observed with Giemsa staining in 49.2% patients with Sydney protocol and 20.5% of non-protocolized study ($p < 0.001$). Gastric atrophy was observed in 51.6% of patients with Sydney protocol, compared to 19.9% on non-protocolized study ($p < 0.001$). Also, more intense gastric atrophy was observed on Sydney protocol group compared with non-protocolized study, 12.1% compared with 4.1% respectively ($p = 0.015$). Gastric intestinal metaplasia was similar in both groups (30.6% vs 24%; $p = 0.219$). More suggestive findings of autoimmune gastritis were observed in Sydney protocol group (3.2% vs 0%; $p = 0.029$). **Conclusion:** Sydney protocol increases the detection of *Helicobacter pylori* infection, gastric atrophy, intense gastric atrophy and autoimmune gastritis compared to non-protocolized study. However, no differences were observed in the detection of gastric intestinal metaplasia. Based on these findings, Sydney protocol should be considered as a potential strategy to increase the detection of premalignant gastric lesions for the prevention of GC in countries with high prevalence of this disease.

Key words: Sydney protocol, gastric premalignant lesions, gastric atrophy, gastric intestinal metaplasia, gastric cancer, upper gastrointestinal endoscopy.

Resumen

Introducción: El cáncer gástrico (CG) es la principal causa de muertes por cáncer en Chile. El desarrollo del adenocarcinoma gástrico es precedido por una cascada histopatológica (gastritis; atrofia gástrica/AG; metaplasia intestinal/MI). Se ha propuesto la biopsia del cuerpo, ángulo y antro a través del protocolo de Sydney para la búsqueda de estas condiciones. **Objetivo:** Determinar la diferencia en la detección de lesiones premalignas gástricas a través del protocolo de Sydney comparado con el estudio endoscópico habitual. **Métodos:** Se analizaron las endoscopias digestivas altas (EDA) realizadas en el Centro de

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Gonzalo Latorre S. gonzalo.latorre@gmail.com

Artículo Original

Endoscopia Digestiva del Hospital Clínico de la Universidad Católica en los períodos entre abril y mayo del 2015 y 2016. Se incluyeron las EDA de pacientes mayores de 18 años con estudio histológico. Fueron excluidos los pacientes con antecedente personal de CG o lesiones de aspecto maligno macroscópicas. Se comparó la detección de AG, MI y gastritis autoinmune (GA) en el estudio histológico entre los pacientes con protocolo Sydney y el estudio endoscópico no protocolizado. **Resultados:** Se incluyeron 124 y 146 EDA en el grupo Sydney y no protocolizado respectivamente. La edad media en pacientes estudiados con protocolo de Sydney fue 56 años, comparado con 61 años en los no protocolizados ($p = 0,03$). El 63,7% de los pacientes fueron hombres, sin diferencias entre ambos grupos ($p = 0,45$). No se observaron diferencias significativas en los hallazgos endoscópicos de ambos grupos. Se observó un 49,2% de infección de *Helicobacter pylori* por medio de tinción de Giemsa en biopsias con protocolo Sydney, y 20,5% en no protocolizados ($p < 0,001$). Se identificó AG en el 51,6% de los pacientes con biopsia con protocolo de Sydney, superior al 19,9% del grupo no protocolizado ($p < 0,001$). En grupo Sydney se observó mayor frecuencia de AG intensa, 12,1% comparado con 4,1% ($p = 0,015$). El hallazgo de MI fue similar en ambos grupos (30,6% vs 24%; $p = 0,219$). Se identificaron mayores signos sugerentes de GA en el grupo estudiado con protocolo Sydney (3,2% vs 0%; $p = 0,029$). **Conclusión:** El estudio histológico a través del protocolo de Sydney aumenta la detección de infección por *Helicobacter pylori*, AG, AG intensa y GA comparado con el estudio no protocolizado. No se observaron diferencias significativas en la detección de MI. En base a estos hallazgos, el protocolo Sydney debería ser considerado como una potencial estrategia para aumentar la capacidad de detección de lesiones premalignas gástricas para la prevención del CG en países de alta prevalencia de esta enfermedad.

Palabras clave: Protocolo Sydney, lesiones premalignas gástricas, atrofia gástrica, metaplasia intestinal gástrica, cáncer gástrico, endoscopia digestiva alta.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) corresponde a la primera causa de muerte por cáncer en hombres y a la tercera en mujeres en Chile¹. A pesar de los avances en el tratamiento de esta enfermedad recientes publicaciones sugieren un probable aumento de su mortalidad, particularmente en población joven^{2,3}. Estas observaciones, en conjunto con proyecciones de la mortalidad global para los próximos 20 años, sugieren que el CG ocupará la décima causa global de muerte para la década del 2030⁴.

El principal factor de riesgo de CG es la infección por *Helicobacter pylori*, la cual ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud como un carcinógeno tipo 1⁵. Así, se ha descrito en cohortes de pacientes con úlcera péptica o dispepsia que el 1-3% de los portadores de *Helicobacter pylori* desarrolla CG en el seguimiento a 8 años^{6,7}. Además, la historia familiar de primer grado es un factor de riesgo adicional de CG⁸.

De acuerdo a la clasificación morfológica e histológica de Lauren, es posible distinguir el CG de tipo difuso y tipo intestinal⁹. El tipo intestinal es el más común en áreas de alto riesgo y demuestra una secuencia ordenada y conocida en su carcinogénesis, desde las lesiones premalignas hasta el desarrollo del carcinoma invasor¹⁰.

Esta cascada histopatológica es iniciada por la infección por *Helicobacter pylori*, la cual induce gas-

tritis crónica que a su vez puede progresar a gastritis atrófica con pérdida glandular. La atrofia gástrica puede ser estratificada según su riesgo de progresión a CG por medio de la clasificación histológica OLGA (por su sigla en inglés *Operative Link for Gastritis Assessment*) desde OLGA 0, la de menor riesgo, hasta OLGA IV, de mayor riesgo¹¹.

Luego sobreviene la metaplasia intestinal, donde el epitelio gástrico normal es reemplazado por epitelio intestinal (enterocitos y células caliciformes). Ésta posee una clasificación histológica para estratificar el riesgo de progresión a CG denominada OLGIM (por su sigla en inglés *Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment*)¹².

Posteriormente, la metaplasia evoluciona en forma secuencial a displasia (carcinoma intraepitelial) de bajo o alto grado, que tienen una progresión a CG a 5 años de seguimiento de 0,6 y 6%, respectivamente^{2,13}. Se consideran como lesiones premalignas gástricas la atrofia gástrica, metaplasia intestinal y la displasia gástrica¹⁴. Entre otras lesiones de riesgo de progresar a CG se encuentra la gastritis autoinmune, la cual se asocia a adenocarcinoma gástrico y carcinoide gástrico¹⁵.

En Chile, para el diagnóstico precoz del CG se recomienda el estudio con endoscopia digestiva alta (EDA) a la población de alto riesgo, incluyendo a mayores de 40 años con epigastralgia mayor de 15 días de duración o personas de cualquier edad con antecedentes familiares de cáncer gástrico¹⁶. Sin embargo, se

estima que la cobertura de esta estrategia es cercana al 14%¹⁷ y no considera la búsqueda y seguimiento de lesiones premalignas gástricas.

La Asociación Chilena de Endoscopia (ACHED) recomienda la búsqueda de atrofia gástrica o metaplasia intestinal en todo paciente mayor de 40 años sintomático o de cualquier edad con historia familiar de CG¹⁴. La búsqueda se sugiere por medio del protocolo Sydney modificado¹⁸, el cual incluye 2 biopsias del cuerpo, 2 biopsias del antro y 1 biopsia de la *incisura angularis*. Esta recomendación estandariza la búsqueda de lesiones premalignas y permite estratificar su riesgo por medio de las escalas OLGa y OLGIM.

La implementación de programas de seguimiento endoscópico de estas lesiones premalignas han demostrado un aumento en el diagnóstico precoz de CG^{19,20} con aumento de la posibilidad de tratamientos curativos y supervivencia a 5 años. La costo-efectividad de estos programas ha demostrado ser favorable²¹. Si bien, es esperable que estas estrategias impacten la mortalidad a largo plazo, pero esto no ha sido demostrado²².

En este contexto, el objetivo del presente trabajo es determinar si existe aumento en la detección de lesiones premalignas gástricas a través del protocolo de Sydney en comparación con el estudio habitual no protocolizado.

Métodos

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo para evaluar la utilidad del protocolo endoscópico de Sydney modificado en el diagnóstico de lesiones gástricas premalignas. Se revisaron los informes endoscópicos de las EDA realizadas en el Centro de Endoscopia Digestiva del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (HCUC), independiente del motivo de indicación, en los períodos comprendidos entre abril y mayo del año 2015 y 2016.

Endoscopia digestiva alta

Se seleccionaron aquellas endoscopias en las que se realizó estudio mediante biopsia gástrica. Se consideraron como biopsias gástricas por protocolo Sydney modificado aquellas que contaran con 2 muestras de cuerpo gástrico, 2 muestras de antro gástrico y una o más muestras de la *incisura angularis* (Figura 1). En nuestro centro se utilizó un pocillo tipo *cassette* con 6 compartimientos para el almacenamiento y transporte de las biopsias gástricas realizadas dentro del protocolo Sydney (Figura 2). Se consideró como estudio no protocolizado aquellas endoscopias en donde se tomaron biopsias de áreas sospechosas de atrofia o metaplasia, sin biopsias de otros segmentos gástricos.

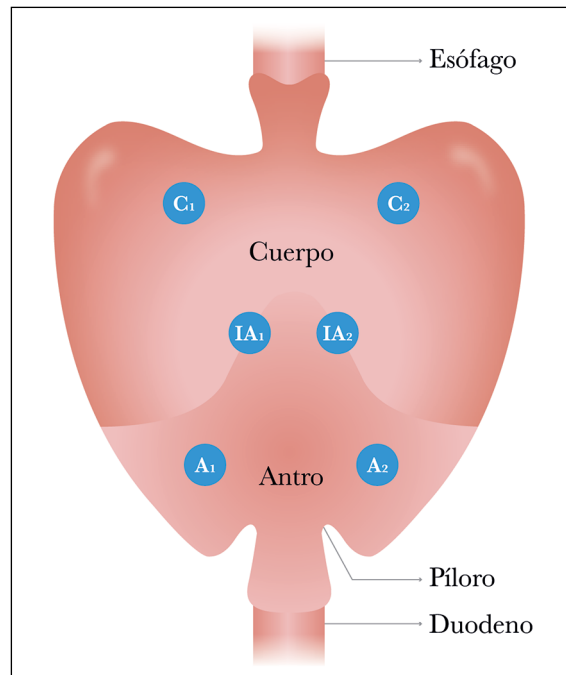


Figura 1. Representación anatómica de los sitios de biopsia establecidos para la detección de cáncer gástrico y lesiones premalignas según protocolo Sydney modificado (6 sitios de biopsia). **A1:** Biopsia de antro 1; **A2:** Biopsia de antro 2; **IA1:** biopsia de incisura angularis 1; **IA2:** biopsia de incisura angularis 2; **C1:** biopsia de cuerpo 1; **C2:** biopsia de cuerpo 2.

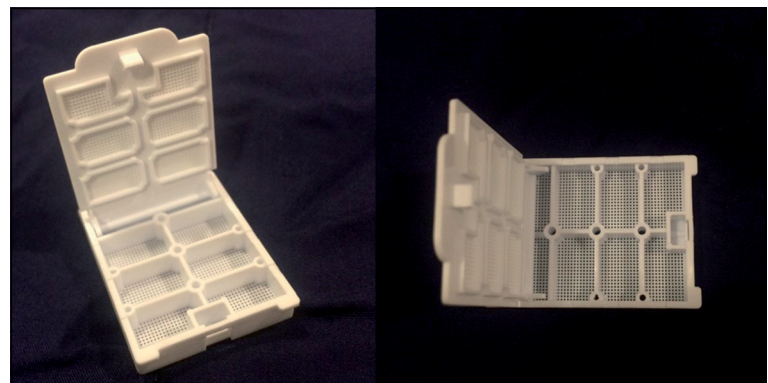


Figura 2. Pocillo tipo *cassette* con 6 compartimientos para el almacenamiento y transporte de las biopsias gástricas realizadas dentro del protocolo Sydney.

Se permitió el cruce de pacientes entre los períodos estudiados, incluyendo las biopsias realizadas por protocolo Sydney el 2015 y el estudio no protocolizado de 2016. Se excluyeron aquellas EDA con sospecha de lesiones gástricas malignas avanzadas.

Una vez identificados los pacientes se registraron variables demográficas y hallazgos endoscópicos:

Artículo Original

gastropatía congestiva, gastropatía erosiva, atrofia gástrica, gastropatía nodular, metaplasia intestinal, displasia y úlcera péptica.

Anatomía patológica

A partir de los hallazgos endoscópicos se cruzó la información con los resultados del estudio histológico obtenidas en el Departamento de Anatomía Patológica del HCUC.

Las muestras fueron analizadas por 2 patólogos independientes para el diagnóstico de atrofia gástrica estadiada en leve, moderada e intensa, para el cuerpo, antro y ángulo gástrico. Se detectó la presencia de *Helicobacter pylori* por medio de la tinción de Giemsa. Además, se identificó la presencia de metaplasia intestinal, displasia gástrica y signos sugerentes de gastritis autoinmune.

En los pacientes sometidos al protocolo Sydney la atrofia gástrica fue estadiada utilizando la escala OLGA según la graduación de atrofia de cada segmento¹¹ (Figura 3).

En los pacientes con diagnóstico histológico de gastritis autoinmune se revisaron en la base de datos del laboratorio del HCUC la disponibilidad de niveles de Vitamina B12, anticuerpos anti células parietales y anticuerpos anti factor intrínseco.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y las variables numéricas en promedio e intervalo de confianza 95% (IC 95%) o mediana y rango intercuartil según su distribución. La asociación de las variables categóricas se demostró por medio del test χ^2 . La diferencia para variables numéricas continuas con distribución normal se demostró por medio del test de t Student y aquellas que no distribuyeron normalmente por el test de rangos de Wilcoxon. Se realizó un modelo de regresión logística binaria para identificar las variables asociadas al diagnóstico de atrofia gástrica. Se estableció a priori un valor alfa de 5% para la identificación de diferencias estadísticamente significativas. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Resultados

Pacientes

Entre abril y mayo de 2015 y 2016 se incluyeron 124 pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta (EDA) con biopsias gástricas de acuerdo a lo descrito en el protocolo de Sydney y 146 pacientes control con biopsias gástricas no protocolizadas.

La media de edad del total de pacientes incluidos fue de 59 años (IC95%; 56,9, 60,4), con un rango entre 19 y 89 años. En el grupo de pacientes estudiados con protocolo de Sydney la media de edad fue 56,2 años (IC95%; 54,1-58,3), comparado con 60,7 años sin este protocolo (IC95%; 57,9-63,5) (p = 0,03) (Tabla 1). De los pacientes analizados 32 (11,9%) fueron menores de 40 años, sin diferencias entre los grupos estudiados (p = 0,163).

Del total de pacientes incluidos 172 (63,7%) fueron hombres, sin diferencias por género entre ambos grupos (p = 0,45) (Tabla 1).

Endoscopia digestiva alta

En el período analizado el año 2015 se incluyeron 123 endoscopias digestivas alta con estudio histológico, de estas 8 (6,5%) fueron realizadas de acuerdo al protocolo de Sydney. En cambio, en el período analizado del año 2016 se incluyeron 147 endoscopias digestivas altas, de estas 116 (78,9%) fueron realizadas aplicando el protocolo de Sydney. Esa diferencia fue estadísticamente significativa (p < 0,001) (Figura 4).

Los hallazgos endoscópicos se describen en la Tabla 2.

Histología

Se observó un 49,2% de presencia de *Helicobacter pylori* en biopsias con protocolo Sydney, lo

		CUERPO			
Graduación de atrofia		SIN ATROFIA (puntuaje 0)	ATROFIA LEVE (puntuaje 1)	ATROFIA MODERADA (puntuaje 2)	ATROFIA INTENSA (puntuaje 3)
ANTRO	SIN ATROFIA (puntuaje 0) incluyendo incisura angularis	ESTADIO 0	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO II
	ATROFIA LEVE (puntuaje 1) incluyendo incisura angularis	ESTADIO I	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
	ATROFIA MODERADA (puntuaje 2) incluyendo incisura angularis	ESTADIO II	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV
	ATROFIA INTENSA (puntuaje 3) incluyendo incisura angularis	ESTADIO III	ESTADIO III	ESTADIO IV	ESTADIO IV

Figura 3. Estadificación de atrofia gástrica según escala OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), que gradúa atrofia de antro y cuerpo gástrico, y permite estimación de riesgo de progresión a cáncer gástrico (OLGA 0 menor riesgo y OLGA IV mayor riesgo).

Tabla 1. Edad y género de acuerdo al protocolo endoscópico aplicado

	Sydney	No Sydney	Valor p
Edad (años)	56	61	0,03
Género			
Hombre (n;%)	82 (66,1)	90 (61,6)	0,45
Mujer (n;%)	42 (33,9)	56 (38,4)	

cual fue estadísticamente superior al 20,5% observado en las biopsias no protocolizadas ($p < 0,001$) (Tabla 3).

Se identificó atrofia gástrica en 51,6% de los pacientes con biopsia con protocolo de Sydney, superior al 19,9% del grupo no protocolizado ($p < 0,001$). Se describen las diferencias por segmento gástrico en la Tabla 3. La aplicación del protocolo Sydney aumenta la detección de atrofia gástrica con un OR 5,79 ($p < 0,001$), ajustados por edad y sexo al análisis multivariado.

En grupo Sydney se observó mayor frecuencia de atrofia gástrica intensa, 12,1% comparado con 4,1% ($p = 0,015$) (Tabla 3). La aplicación del protocolo Sydney aumenta la detección de atrofia gástrica intensa con OR 4,27 ($p = 0,007$), ajustados por edad y sexo al análisis multivariado.

En el grupo de pacientes menores de 40 años no se observaron diferencias significativas en el diagnóstico de atrofia gástrica, 18,2% Sydney comparado con 4,8% en el grupo no protocolizado ($p = 0,216$). En este grupo no se observó ningún caso de atrofia gástrica intensa.

En el grupo estudiado por protocolo Sydney se observaron 60 pacientes (48,4%) en estadio OLGA 0 de atrofia gástrica, 25 (20,2%) OLGA I, 25 (20,2%) OLGA II, 10 (8,1%) OLGA III y 4 (3,2%) OLGA IV.

Dentro del grupo estudiado con protocolo Sydney al analizar la histología del cuerpo y antro se observaron 56 casos de atrofia gástrica (45,2%). Al incorporar el análisis de la muestra obtenida de a *incisura angularis*, se encontraron 8 casos adicionales de atrofia gástrica (6,5%). De estos 8 casos 2 correspondieron a atrofia gástrica moderada y 1 intensa.

Al analizar el OLGA de los pacientes estudiados con protocolo Sydney, considerando sólo el cuerpo y antro gástrico se observó una mediana de 0, con un rango intercuartil de 0 a 1,75. Al incorporar la medición de la *incisura angularis* se observó un aumento de la mediana de OLGA a 1,0 con un rango intercuartil de 0 a 2,0, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Dentro de este mismo grupo 17 pacientes (13,7%) se reclasificaron a un nuevo y mayor valor de OLGA con una mediana de aumento de 1 punto, 3 de estos casos (23,1%) se reclasificaron a una categoría OLGA III-IV.

Se observó una frecuencia similar de metaplasia intestinal en ambos grupos estudiados ($p = 0,219$) (Tabla 3). Además, del total de pacientes estudiados se observaron 3 casos de displasia gástrica, sin observar diferencias significativas entre ambos grupos estudiados ($p = 0,566$).

Se identificó en el total de pacientes estudiados 4 casos de gastritis autoinmune, todos estos estudiados con protocolo Sydney (3,2%; $p = 0,032$). Dos de

Tabla 2. Hallazgos endoscópicos según protocolo utilizado

	Sydney n (%)	No Sydney n (%)	Valor p
Gastropatía congestiva			
Cuerpo	11 (8,9)	8 (5,5)	0,28
Antro	5 (4,0)	8 (5,5)	0,58
Gastropatía erosiva			0,44
Cuerpo	3 (2,4)	6 (4,1)	0,72
Antro	18 (14,5)	19 (13,0)	
Atrofia gástrica			0,33
Cuerpo	27 (21,8)	25 (17,1)	0,11
Antro	29 (23,5)	23 (15,8)	
Gastropatía nodular			0,44
Cuerpo	3 (2,4)	6 (4,1)	0,37
Antro	4 (3,2)	8 (5,5)	
Metaplasia intestinal	23 (18,5)	19 (13,0)	0,21
Úlcera péptica			0,27
Cuerpo	2 (1,6)	5 (3,4)	
Antro	1 (0,8)	6 (4,1)	
Duodeno	1 (0,8)	1 (0,7)	

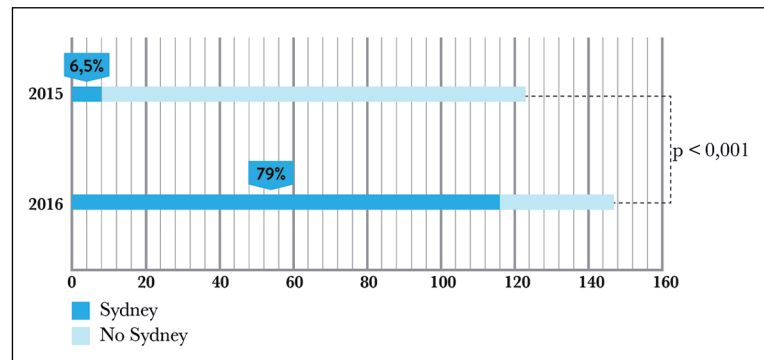


Figura 4. Diferencias entre número de EDA realizadas en 2 periodos (año 2015 y año 2016, entre los meses abril y mayo) y porcentaje de biopsias con protocolo Sydney en cada periodo.

Tabla 3. Hallazgos histológicos según protocolo utilizado.

	Sydney n (%)	No Sydney n (%)	Valor p
<i>Helicobacter pylori</i>	61 (49,2)	30 (20,5)	< 0,001
Atrofia gástrica	64 (51,6)	29 (19,9)	< 0,001
Cuerpo	33 (26,6)	8 (7,9)	< 0,001
Ángulo	44 (35,5)	20 (19,0)	0,006
Antro	42 (33,9)	23 (22,1)	0,050
Atrofia gástrica intensa	15 (12,1)	6 (4,1)	0,015
Metaplasia intestinal	38 (30,6)	35 (24,0)	0,219
Displasia	1 (0,8)	2 (1,6)	0,566
Gastritis autoinmune	4 (3,2)	0 (0,0)	0,029

Artículo Original

estos casos fueron confirmados con anticuerpos anti células parietales y presentaron niveles de vitamina B12 normales.

Discusión

El presente estudio describe la utilidad de la aplicación de un protocolo de toma de muestras gástricas para optimizar el tamizaje de lesiones premalignas gástricas, al comparar dos períodos no consecutivos, equivalentes en duración y número de procedimientos, con estrategias de biopsias diferentes.

La presencia de metaplasia intestinal, atrofia gástrica y displasia se consideran como lesiones precursoras de CG, con un mayor riesgo de desarrollo de CG. En estudios de seguimiento preceden la aparición de esta enfermedad con incidencias variables que fluctúan entre 0,1% para la atrofia gástrica, 0,25% para metaplasia intestinal, 0,6% para displasia leve-moderada y 6% para displasia severa a 5 años de seguimiento².

Estas lesiones denominadas premalignas pueden ser buscadas de forma dirigida durante el estudio endoscópico y su diagnóstico permite estratificar el riesgo de CG y establecer programas de vigilancia.

Así, en nuestro estudio se muestra que al aumentar el número de biopsias protocolizadas (6,5% *versus* 78,6%, $p < 0,001$) hubo un aumento en el diagnóstico de atrofia gástrica (19,9 *vs* 51,6%, $p < 0,001$) y de atrofia gástrica intensa (12,1 *vs* 4,4%, $p = 0,015$). Hallazgos consistentes con lo descrito en literatura internacional.

También, el diagnóstico histológico de infección por *Helicobacter pylori* fue superior con la implementación del protocolo Sydney (49,2 *vs* 20,5%, $p < 0,001$). Esto podría ser atribuible a la tinción de Giemsa de regla para identificación de *Helicobacter pylori*, como parte de la implementación del protocolo OLGA en nuestro centro y al mayor número de muestras disponibles para la búsqueda de *Helicobacter pylori*.

La progresión desde metaplasia intestinal a CG está asociada con el subtipo histológico de la metaplasia. Esta se clasifica en metaplasia intestinal completa, en la cual la mucosa gástrica es reemplazada por mucosa tipo intestino delgado; y la metaplasia intestinal incompleta con mucosa tipo intestino grueso. La metaplasia intestinal incompleta en comparación con la metaplasia completa es considerada un estadio más avanzado de metaplasia intestinal con un mayor riesgo de progresión a CG (RR 4 a 11,5)²³.

En el período estudiado no se distinguió histológicamente entre metaplasia intestinal completa e incompleta. Sin embargo, se ha considerado la aplicación del estudio inmunohistoquímico para su distinción.

Por otra parte, el diagnóstico de metaplasia, a pesar

de ser mayor, no fue significativamente superior en el período donde se usó protocolo Sydney (30,6 *vs* 24%, $p = 0,219$). Probablemente este hallazgo es atribuible a que la apariencia endoscópica de metaplasia es más característica y reconocible comparado con la atrofia o displasia gástrica. Así, al ser reconocida macroscópicamente es biopsiada en forma dirigida con mayor frecuencia en el estudio no protocolizado. Estos hallazgos deben ser estudiados en forma dirigida.

Para la caracterización de las lesiones premalignas gástricas, la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva (ACHED) recomienda en nuestro medio el uso de biopsias gástricas según protocolo de Sydney¹⁸ en individuos mayores de 40 años, siendo esta recomendación relativamente reciente¹⁴. Existen datos escasos en nuestro país sobre el uso de protocolo Sydney con graduación histológica OLGA/OLGIM y su impacto en la detección de lesiones premalignas gástricas.

El estudio por medio del protocolo Sydney permite además, la graduación histológica de la atrofia gástrica por medio de la escala OLGA y la metaplasia intestinal por medio de la escala OLGIM.

En el presente estudio los pacientes en quienes se aplicó el protocolo Sydney mostraron una frecuencia de estados OLGA avanzado (OLGA III y IV) de 10,5%. Estos pacientes presentan un elevado riesgo de CG y deben ser seguidos según las recomendaciones de vigilancia endoscópica de la ACHED.

Diversos reportes han indicado que el uso de evaluación histológica con graduación por sistema OLGA/OLGIM se ha mostrado superior a la evaluación por endoscopia aislada²⁴, con alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de gastritis inducida por *Helicobacter pylori*, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia²⁵.

Para el diagnóstico de lesiones premalignas gástricas se han descrito distintos protocolos de biopsias gástricas, en distintas poblaciones con incidencias variables de CG. En estos el número de biopsias varían entre 4 y 12 muestras, siendo el sistema de graduación de OLGA el más aceptado internacionalmente²⁶.

En el protocolo Sydney y la escala de OLGA se considera la toma de 2 muestras del cuerpo gástrico, 2 muestras de antro y 1 muestra de la región angular. Sin embargo, el valor de esta última muestra, de la *incisura angularis*, no está completamente establecido. Esta es considerada un área de aparición temprana de atrofia y metaplasia^{27,28}. Algunos estudios han reportado que incorporar la biopsia del ángulo añade poca información adicional a la entregada por las muestras de cuerpo y antro^{25,29}.

En nuestro estudio, la muestra del ángulo aumentó el diagnóstico de atrofia gástrica en 6,5%. Sin embargo, su mayor importancia fue observada en el hecho de que permitió reclasificar el estadio OLGA del 13,7% de los pacientes a un mayor riesgo de cáncer

gástrico, algunos de ellos con una necesidad de seguimiento endoscópico mayor.

La reversibilidad de atrofia gástrica y metaplasia intestinal posterior a erradicación de *Helicobacter pylori* es aun controversial. Se considera que una vez establecidas estas lesiones premalignas la regresión de ellas es variable y puede no ocurrir. Por lo tanto, su diagnóstico precoz es fundamental³⁰.

Si bien se observaron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico histológico de atrofia gástrica, los hallazgos endoscópicos de ambos grupos fueron similares. Esto refuerza la importancia del estudio histológico en la detección de atrofia y confirma capacidad limitada para la detección de infección por *Helicobacter pylori*, atrofia y metaplasia²⁴ de la endoscopia como método aislado.

Otro hallazgo a destacar en nuestro estudio fue el diagnóstico de gastritis autoinmune en 3,2% de los pacientes con protocolo Sydney, hallazgo no observado en el estudio no protocolizado (0%; p = 0,029). Al estandarizar y asegurar las muestra simultáneas de cuerpo y antro es posible caracterizar este patrón histológico de un grupo de pacientes que no habrían sido identificados de otra forma. Así, el protocolo Sydney entrega en este grupo de pacientes un diagnóstico complementario, eventual tratamiento, seguimiento y pronóstico distinto.

En 2 de los 4 pacientes con patrón histológico de

gastritis autoinmune el diagnóstico fue confirmado con anticuerpos anti células parietales, en los restantes 2 pacientes el estudio no estuvo disponible. Además, en los pacientes en que se confirmó el diagnóstico los niveles plasmáticos de vitamina B12 fueron normales. Estos hallazgos permiten establecer la hipótesis de que el estudio histológico protocolizado podría permitir detectar la enfermedad en una fase pre clínica.

Los datos sobre gastritis autoinmune son relativamente escasos en la literatura. Un estudio reciente ha mostrado cifras similares de presencia de gastritis autoinmune con uso de protocolo Sydney, siendo descrito en 2,6% de pacientes de una cohorte europea metacéntrica³¹. Finalmente, se debe considerar que es una condición de elevado riesgo de adenocarcinoma gástrico y de un riesgo aun mayor de carcinoide gástrico¹⁵.

En suma, los hallazgos del presente estudio muestran que la implementación del protocolo Sydney de biopsias gástricas aumenta la detección de atrofia gástrica intensa y gastritis autoinmune. Además, permite una detección de metaplasia intestinal similar al estudio histológico por medio de muestras no protocolizadas. Estos hallazgos refuerzan la recomendación de aplicar el protocolo Sydney en el estudio endoscópico en nuestro medio y podría ser considerado como una potencial estrategia para la prevención del CG en países de alta prevalencia de esta enfermedad.

Referencias

- Chile M de S. Departamento de Estadísticas e Información en Salud [Internet]. Defunciones y Mortalidad por causas. 2011 [cited 2016 Oct 10]; Available from: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/>
- De Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-52.
- Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010; 303: 1723-8.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver* 2015; 9: 5-17.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
- Hsu PI, Lai KH, Hsu PN, Lo GH, Yu HC, Chen WC, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 725-30.
- Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 2010; 13: 1-10.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 13: 2-9.
- Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 650-8.
- Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1150-8.
- Hamilton SR, Aaltonen LA (ed.). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press. 2000.
- Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel ME, González R, et al. [Recommendations of the Chilean Association for Digestive Endoscopy for the management of gastric pre-malignant

Artículo Original

- lesions]. Rev Med Chile 2014; 142: 1181-92.
- 15.- Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. Cancer 1993; 71: 745-50.
- 16.- Guías clínicas AUGÉ: Cáncer Gástrico Marzo 2014. Disponible en: [http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20G%C3%A1strico%20\(PL\).pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20G%C3%A1strico%20(PL).pdf) MINSAL [Consultado el 10 de octubre de 2016].
- 17.- Latorre G, Álvarez J, Ivanovic-Zuvic D, Valdivia G, Margozzini P, Chianale J, et al. Cobertura de la estrategia preventiva de cáncer gástrico en Chile: resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Rev Med Chile 2015; 143: 1198-205.
- 18.- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, 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; 20: 1161-81.
- 19.- Den Hoed CM1, Holster IL, Capelle LG, de Vries AC, den Hartog B, Ter Borg F, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. Endoscopy 2013; 45: 249-56.
- 20.- Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut 2002; 50: 378-81.
- 21.- Gómez M, Ricaurte O, Gutiérrez O. Costo efectividad de la endoscopia digestiva alta como prueba diagnóstica en una campaña para detección del cáncer gástrico. Rev Colomb Gastroent 2009; 24: 34-50.
- 22.- Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? Gastrointest Endosc 2016; 84: 18-28.
- 23.- González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. Int J Cancer 2013; 133: 1023-32.
- 24.- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; 44: 74-94.
- 25.- Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Smith C, Schofield A, Halperin D, et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions. Hum Pathol 2003; 34: 28-31.
- 26.- Rollán A. Sistema OLGA: "Operative Link for Gastritis Assessment." Gastroenterología latinoamericana 2012; 23: 107-9.
- 27.- Ruge M, Cassaro M, Pennelli G, Leandro G, Di Mario F, Farinati F. Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment. Gut 2003; 52: 1387-8.
- 28.- Ricuarte O, Gutiérrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El-Zimaity HMT. Atrophic gastritis in young children and adolescents. J Clin Pathol 2005; 58: 1189-93.
- 29.- Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, Kihira K, Takimoto T, Saifuku K, et al. Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. Am J Gastroenterol 1998; 93: 569-73.
- 30.- Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. Journal of cancer prevention 2015; 20: 25-40.
- 31.- Wolf E-M, Plieschnegger W, Geppert M, et al. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central European multicentre study. Dig Liver Dis 2014; 46: 412-8.