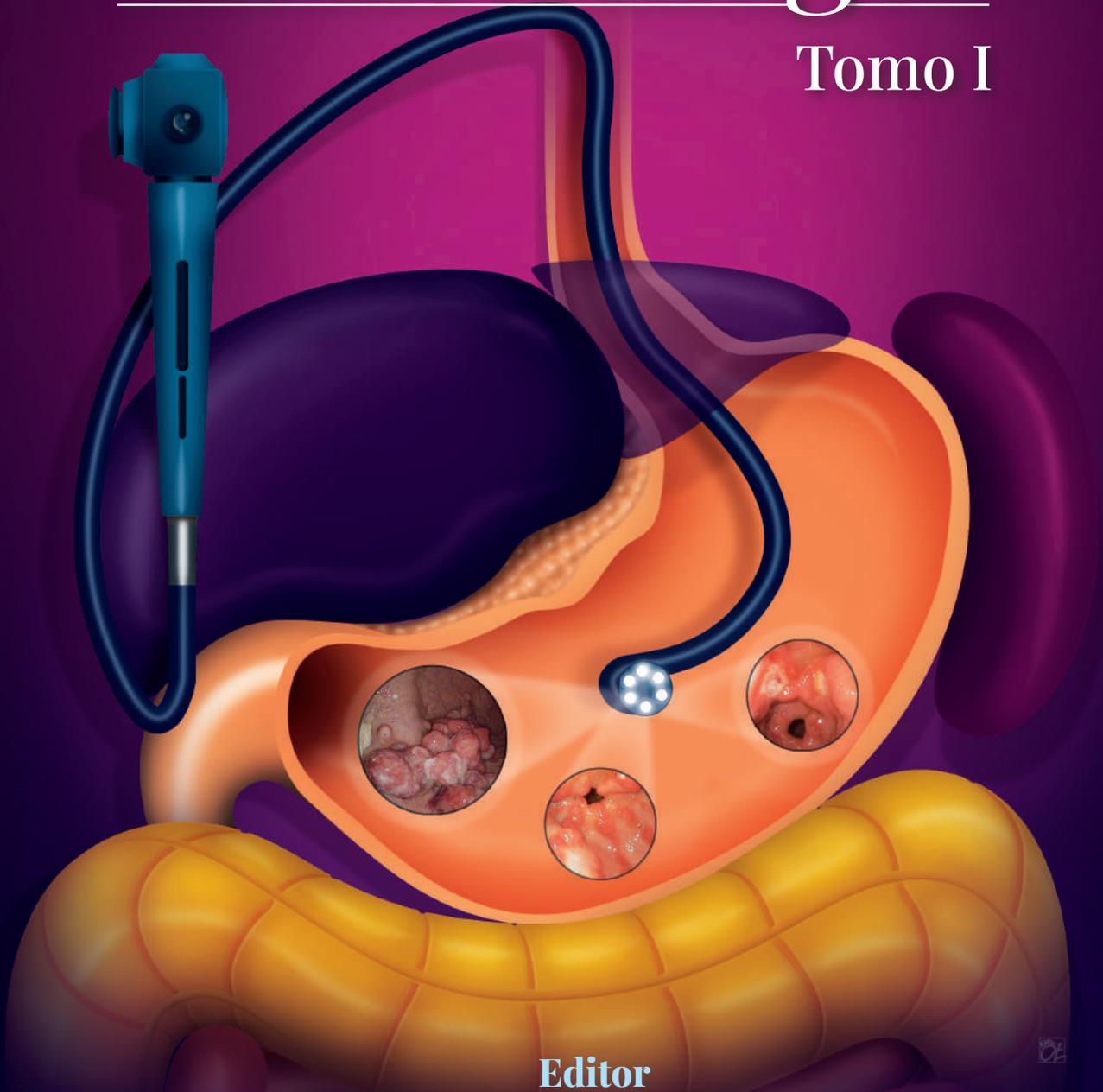


Tratado

“El Estómago”

Tomo I



Editor

Dr. Gustavo Landazabal

Tomo I

Tratado

“El Estómago”

Editor

Dr. Gustavo Landazabal



Tratado “El Estómago”

Editor

Dr. Gustavo Landazabal
galbmtz@gmail.com

Proceso editorial:

Almadigital S.A.S

almadigital2010@gmail.com

Corrección de estilo

Ingrid Alexandra Alarcón Montaña
Edwin Daniel Algarra Suárez

Diseño de portada

Miqueloff

Dirección de arte

Jesús Alberto Galindo Prada

Diseño y diagramación

Paula Andrea Osorio Arana

ISBN digital:

© Asociación Colombiana de Cirugía
978-958-98692-3-9 Obra completa
978-958-98692-4-6 Tomo I
978-958-98692-5-3 Tomo II

Esta obra tuvo un proceso editorial que incluyó la evaluación por pares académicos y validación de cinco asociaciones científicas:

- Asociación Colombiana de Cirugía
- Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
- Asociación Colombiana de Gastroenterología
- Academia Nacional de Medicina
- World Endoscopy Organization

Primera edición:

10 de septiembre de 2021
Bogotá, Colombia

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida ni en su totalidad ni en sus partes, ni registrada en o transmitida por sistemas de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Tabla de contenido

Dedicatoria	5
Agradecimientos	7
Introducción	9
Presentación	11
Prólogo	19

Anatomía y Fisiología

Embriología del estómago	28
Anatomía y microanatomía del estómago	59
Entendiendo el estómago desde la histología	88
FISIOLOGÍA GÁSTRICA	150
A [motor]: actividad motora, marcapaso, inervación	150
B [secretor]: ácido, moco, péptidos, receptores celulares	166
Estudios de fisiología gástrica	183

Sección Clínica

Manifestaciones clínicas	216
Gastropatía hipertrófica y eosinofílica	229
Gastropatía por AINE	247
Gastritis y úlcera benigna	257
Microbiota y <i>Helicobacter Pylori</i>	270
Enfermedades infecciosas	286

Gastritis atrófica autoinmune y compromiso gástrico por enfermedad de Crohn	307
Lesiones vasculares gástricas	331
Gastroparesia	346
Precursos tumorales: atrofia, metaplasia, displasia, adenomas, pólipos	371
Lesiones tumorales gástricas benignas	397
Tumores estromales gastrointestinales (GIST)	407
Neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales	437
Linfoma gástrico	467
Una mirada molecular y práctica al cáncer gástrico	480

Dedicatoria

Normalmente, proyectos como este se dedican a la familia, quienes soportan nuestra ausencia en la dedicación a un trabajo especial; sin embargo, ellos saben que son lo más importante en nuestras vidas. También se les dedica a los pacientes, quienes siempre serán la principal motivación de nuestro trabajo en el afán de ayudarles a recuperar su salud. En esta ocasión, quiero dedicarlo al personal que nos ayuda a cumplir nuestro objetivo misional: técnicos, enfermeras y colegas, todos aportando en cada una de sus actividades el conocimiento y el sentimiento que ayuda a quien sufre por la enfermedad. En forma especial, recuerdo a quienes me han acompañado durante más de veinte años en el Instituto de Enfermedades Digestivas Ltda. —Maritza, Jane, Sandra, Johanna, Carolina, Isadora, Lorena, Mayerli—, quienes en su papel como enfermeras y secretaria siempre manifestaron su mayor deseo de servir y colaborar con su amable sonrisa en la ayuda del necesitado: muchas gracias a todas ellas. También agradezco al Dr. Ricardo Cepeda y al Dr. Carlos Martínez, quienes en ningún momento se negaron a colaborar en forma desprendida con todos esos pacientes, aportando su gran conocimiento y capacidad humana, facilitando así mi desarrollo profesional y mi aporte a la sociedad... ¡qué gran grupo conformamos!

Este es un homenaje a todo el talento humano en salud que comparte la vida diaria con nosotros.

Agradecimientos

A todos quienes depositaron su confianza para el desarrollo de este proyecto, autores, Juntas Directivas de las Asociaciones Colombianas de Cirugía, Endoscopia Digestiva y Gastroenterología, pues sin su apoyo incondicional no habría sido posible este logro.

Introducción

Gustavo Adolfo Landazábal Bernal

Editor
galbmtz@gmail.com

La palabra estómago surge del vocablo latino *stomāchus* y este, a su vez, del griego *στόμαχος* (stómachos), que parece provenir de la raíz indoeuropea *stomen*, que significa ‘boca’. En español, dicho término define uno de los órganos más interesantes del cuerpo humano, fundamental en los procesos de digestión e, incluso, se le atribuyen algunos de absorción. Tiene una cualidad como la de brindar satisfacción, o sea, la sensación de bienestar cuando se sacia la necesidad de comer y se anula la percepción de hambre. Para todos los que tratamos las diferentes patologías digestivas, el estómago ocupa un espacio importante de nuestra actividad médica, y en nuestro medio es aún más importante, ya que actualmente es también la primera causa de mortalidad por cáncer en Colombia.

Estamos en una época de la vida en la que valoramos mucho la experiencia obtenida por cerca de 35 años de ejercicio profesio-

nal, durante los cuales aprendimos, disfrutamos y sufrimos junto con nuestros pacientes, profesores, colegas y alumnos, en la medida en que entendimos que lo último no siempre es lo mejor, que efectivamente las cosas evolucionan y que nos tenemos que adaptar a los cambios.

Ha sido muy interesante observar todos los avances tecnológicos que permiten un mejor estudio de las patologías digestivas, grandes progresos en la endoscopia desde los dispositivos creados por Bozzini hasta los actuales con la endomicroscopía confocal, que incluso permite visualizar en vivo al *Helicobacter pylori* y nos tienen *ad portas* de la llamada biopsia óptica en la que la morfología celular de la lesión permite sugerir un diagnóstico preciso. Ni que decir de los avances que se están logrando en la interpretación de la fisiología gástrica con las pruebas de pH, manometría, electrogastrografía y, actualmente, del Endo Flip para apreciar

la dinámica gástrica y poder ubicar la alteración que desencadena las manifestaciones clínicas del paciente. Ya estamos desenredando la madeja genética y epigenética que conduce a los cambios celulares que alteran el epitelio gástrico; asimismo, comprendemos el papel de los diferentes microRNA, en otra época interpretados como desechos celulares y que hoy toman importancia como mediadores de muchas respuestas genéticas. La cirugía no se ha quedado atrás en los avances: ya no hablamos de laparotomía, sino que utilizamos los abordajes mínimamente invasivos con la laparoscopia, la robótica, mezclando la visión por lentes en la cirugía endoluminal (resección de pólipos, gastrostomía, esfinterotomía, etc.), con la cirugía endocavitaria que nos permite la extracción de órganos (gastrectomía, colectomía, etc.), procedimientos que disminuyen sobre todo el dolor de los pacientes y las estancias hospitalarias. Actualmente, hablamos de las salas de cirugía 4G donde, a través de la pantalla del monitor que mira al cirujano, las imágenes diagnósticas se superponen a las de la cirugía en tiempo real, ayudando a ubicar estructuras no visibles en los planos superficiales, mejorando la precisión en el abordaje de la lesión y evitando también cierto grado de iatrogenias por las dificultades que se tenían para ubicar algunas estructuras no visibles en el acto operatorio.

Todo esto nos motiva a tratar de contener en un solo texto las diferentes patologías que afectan al estómago. Con

este propósito es necesario conocer su embriología, su anatomía macro, su microanatomía, la fisiología tanto secretora como motora, los efectos de los medicamentos y los diferentes procedimientos que podemos realizar tanto endoluminales por endoscopia o aquellos que realizamos en la cirugía intracavitaria con la laparoscopia y la robótica.

Este proyecto era una meta muy ambiciosa. Se buscó la colaboración de muchos colegas de nuestro país, todos con experiencia en las áreas que aportaron para los diferentes capítulos. Espero que la compilación resultante ayude a las nuevas generaciones médicas a encontrar la información sobre el estómago que requieran para el manejo de la amplia gama de sus patologías.

Hago un reconocimiento a nuestras Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Gastroenterología y Cirugía, así como a sus directivas por su decidido apoyo a este proyecto sin ningún tipo de egoísmo ni celo, cumpliendo con una de sus actividades misionales como es la generación de material académico para sus asociados. La calidad de este contenido es lo que ha permitido, a su vez, obtener el aval académico de la Academia Nacional de Medicina y la Organización Mundial de Endoscopia. Gracias a todos por su participación. Como siempre, unidos en la búsqueda de una meta común, logramos mayores y mejores resultados.

Presentación

Lilian Torregrosa Almonacid

Presidente de la Asociación Colombiana de Cirugía
Profesora titular de Cirugía
Directora del Departamento de Cirugía de la Pontificia
Universidad Javeriana – Hospital Universitario San Ignacio
Miembro del American College of Surgeons (FACS)

Constituye un motivo de alegría para la Asociación Colombiana de Cirugía impulsar este proyecto académico que responde a la necesidad de abordar desde un punto de vista multidisciplinario, las enfermedades de un órgano central en el estudio de las prevalentes enfermedades gastrointestinales, **el estómago**.

Adicionalmente es de especial importancia que esta obra surja en el escenario colombiano donde precisamente el cán-

cer gástrico ha ocupado históricamente los principales renglones de incidencia y mortalidad y, desafortunadamente, la enfermedad se ha caracterizado por sus bajas tasas de supervivencia; lo cual no solo se puede atribuir a su agresividad y comportamiento biológico, sino también al diagnóstico y tratamiento tardíos en etapas avanzadas de la enfermedad.

Si bien la cirugía es el pilar del tratamiento, el abordaje del cáncer gástrico demanda

mucho más que eficaces estrategias de atención quirúrgica, la instauración de políticas y medidas orientadas a la prevención y detección temprana, la posibilidad de un abordaje multidisciplinario por grupos de excelencia centrados en la atención de esta patología, así como la disponibilidad amplia y oportuna de métodos diagnósticos y procedimientos terapéuticos de óptima calidad, sin duda son necesarias para incrementar las opciones curativas y las oportunidades terapéuticas de los pacientes que, en su mayoría, consultan por enfermedades en etapas avanzadas, lo que los condena irremediablemente a un pronóstico desfavorable desde el inicio de su atención sanitaria. Todos los anteriores conceptos son contemplados en el libro que ofrece una completa mirada a todo el espectro de patología gástrica, trastornos funcionales, problemas estructurales y enfermedades inflamatorias, infecciosas, tumorales benignas y malignas, su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

Esta obra integra en sus capítulos el estado del arte, el conocimiento y la experiencia de un selecto grupo de cirujanos, endoscopistas y gastroenterólogos. En su gran mayoría académicos con reconocida

experiencia en el manejo de la patología gástrica y estudiosos del funcionamiento de este órgano, lo que da cuenta del abordaje multidisciplinario y trabajo en equipo necesarios para abordar los trastornos del tracto digestivo, y será un factor determinante del impacto de esta pertinente obra cuidadosamente construida bajo el liderazgo del doctor Gustavo Landazábal, miembro destacado de nuestra asociación.

Sin duda, el libro será especialmente útil para alumnos, residentes, profesionales de la salud, médicos y especialistas involucrados en la atención de pacientes con trastornos del tracto digestivo dado que expone con claridad y detalle los conceptos vigentes más relevantes para abordar desde una perspectiva integral, el desafío que plantean las enfermedades gástricas y contribuirá a enriquecer la literatura científica que, como deber ético, le corresponde aportar al cuerpo médico colombiano sobre las patologías más prevalentes en su población, de manera que esta pueda orientar decisiones necesarias en Salud Pública relacionadas con estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas necesarias en Colombia para afrontar enfermedades tan cruciales para la población como el cáncer de estómago.

Presentación

Lázaro Antonio Arango Molano

Médico y cirujano general de la Universidad de Caldas
Miembro de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (FASGE)
Gastroenterólogo clínico-quirúrgico de la Universidad de Caldas
Endoscopista avanzado de la Latin American Training Center de la
Universidad del Desarrollo de Santiago de Chile
Miembro activo de las organizaciones: ACED, ACG, ACC, ASGE, ESGE
Presidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva (ACED),
2020-2022

Cuando fui invitado a participar en este libro, me asaltaron muchas preguntas como: “¿Otro libro más?, ¿será que las personas sí lo leerán?, ¿será que lo plasmado en esa obra será tenido en cuenta por los grupos de entrenamiento de gastroenterología, cirugía y endoscopia?, y ¿se convertirá en un libro de referencia obligado?” Posterior a ello, vi el entusiasmo del Dr. Gustavo Landazábal, gestor de la

idea, por lo que le pedí que me explicará su motivación para adelantar esta publicación y con esto, me quedé sin palabras.

Gustavo es y ha sido uno de los muchos médicos íntegros, éticos y dedicados a su profesión que aun quedan en este país. Nunca se ha movido por intereses económicos, sino que lo ha hecho por la medicina, y eso lo pone a otro nivel. Para él,

este libro es la reunión de dos mundos (el pasado y el presente) y, entre ambos, dar paso y participar del desarrollo del futuro.

Muchos de los autores de este trabajo hemos vivido y participado de desarrollos fascinantes y experiencias enriquecedoras para nuestra profesión. La cirugía es cada vez más laparoscópica y mínimamente invasiva, la gastroenterología indaga con instrumentos sofisticados en la motilidad y en la consistencia de los tejidos, y aglutina *test* de laboratorio que hacen diagnósticos más exactos y usa medicamentos de alto rendimiento para el manejo de enfermedades que antes eran intratables o no diagnosticadas.

Desde la endoscopia, hemos logrado muchos avances. Al día de hoy, hacemos paliación duradera de tumores inoperables, tenemos coloraciones electrónicas o colorantes que determinan la posibilidad alta de cáncer, hacemos resecciones de tumores que en el pasado eran solo resecables por cirugía, hemos tomado el manejo de la vía biliar compleja en más del 95 % de los casos y competimos con imágenes como la resonancia magnética, la ecografía y la TAC en el diagnóstico de algunas lesiones del tracto digestivo y, en muchas de las guías mundiales, ya somos complementarios a ellas. Así mismo, ya dividimos las capas digestivas y estamos en el tercer espacio realizando POEM, resecciones completas de tumores superficiales y manejo de divertículos. El páncreas ya no es tan oculto y temible en cuanto al

acceso. Podemos investigarlo con la endosonografía, puncionarlo, hacerle pancreatoscopia y hasta drenarlo en sus complicaciones. Podemos derivar el tracto biliar no derivable por CPRE, realizando punciones vía anterógrada o retrograda desde estómago o duodeno; podemos drenar abscesos y quistes pospancreatitis, colocarles *stent* para todos los días lavarlos en la misma unidad endoscópica, en vez de llevarlos a cirugías; podemos manejar colecciones pélvicas; acceder a los vasos sanguíneos, y con *coils* sellar sitios de sangrado o prevenirlos. Ya estamos realizando anastomosis digestivas. Pero esto que se refiere a los últimos desarrollos, no deja atrás la endoscopia tradicional y del día a día, la cual es fundamental tanto en lo elemental como en lo avanzado para cualquiera de nosotros.

En este punto, resalto cómo en nuestro país, desde la endoscopia, hay grupos profesionales que abordan con bastante responsabilidad el diagnóstico del cáncer y se han convertido en líderes mundiales en la dinámica del abordaje de tumores gástricos, pancreáticos, biliares, hepáticos, intestinales y colónicos.

Todo esto hace magnífico este libro, porque dentro de él está el hoy y seguro el mañana de nuestro ejercicio.

Como presidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva (ACED), 2020-2022, solo me queda agradecer la invitación a mi asociación para partici-

par de este ejemplar; y sobre esta obra sí quisiera tocar la puerta de los lectores en varios aspectos:

1. Debemos seguir leyendo nuestros libros y no permitir que el papel sea reemplazado por lo virtual.
2. Debemos utilizar nuestros libros nacionales como biblias de consulta permanentes que usemos todo el día, por lo tanto, tenerlos en nuestro consultorio, gastarles las hojas, poner viejas las pastas de cubrimiento y no abandonarlos como adorno en bibliotecas que muchas veces no se consultan.
3. Debemos, como jefes de servicio, poner estas obras como obligatorias para nuestros residentes, así aprenderán de los grandes especialistas nacionales y se entrenarán con nosotros, no solo con los fríos *papers* que salen a diario en el mundo, y de autores que muchas veces no conocemos ni sabemos su rigurosidad epidemiológica.
4. En nuestro servicio, muchas veces se hace examen de uno de los libros publicados por Gastroenterología, y los residentes deben estudiar todos los capítulos. Así aprenden y así conocen su realidad y admiran lo que tenemos en nuestro país.

Tengo una anécdota de vida... Hace muchos años me fui a Santiago de Chile como residente de Cirugía para hacer rota-

ción de Gastroenterología con el Dr. Pedro Llorens en el Instituto Chileno Japonés de las enfermedades digestivas, allí llegué con muchas revistas de otras latitudes, pocas latinoamericanas o colombianas. En las rondas del servicio, por los pisos recitaba lo leído de Europa y Estados Unidos con el orgullo inmaduro de aquel que ve en otros a los que ni siquiera conoce, verdades que se convierten en credo. Pero la epidemiología de cada país y continente es diferente, las prevalencias de las enfermedades varían entre los grupos étnicos y costumbres y, para mi sorpresa, yo que había sido galardonado como el mejor residente de Cirugía del país en el premio American College of Surgeons de la Asociación Colombiana de Cirugía, no daba pie con bola en un servicio donde ya existía un libro de cáncer y enfermedades digestivas, donde incluso el autor estaba al frente mío. Yo me defendía académicamente con la literatura nombrada; pero ante mi fracaso inminente, el Dr. Llorens me dijo: “*Si quieres permanecer y lograr tu objetivo, entiende que el objetivo está aquí, ¡lee lo nuestro!*”, eso fue suficiente para mí y cambio mi vida.

Por último, quisiera agradecer a Dios por permitirme ser parte de este momento y agradecer a mi familia, mis colegas en mi centro de Endoscopia, mis compañeros de la ACED y a Gustavo Landazábal, por la oportunidad que me han dado de crecer y así poder hacer parte de ideas como estas en las que con satisfacción quedaremos escritos para las generaciones que ya están remplazándonos.

Presentación

Fernando García del Risco

Médico gastroenterólogo y endoscopista de la Universidad de Paris VII, Francia
Profesor titular de la Universidad de Cartagena
Presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, 2019–2021

Una de nuestra razón de ser como asociación es la educación médica continuada y es nuestro deber para el desarrollo de la Gastroenterología en nuestro país motivar e incentivar la publicación de libros, guías y consensos que lleven al fortalecimiento de nuestra especialidad.

Dado esto, como presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología y para nuestra junta directiva, es motivo de

mucho orgullo presentar el libro *Tratado El Estómago*, cuyo editor principal es el Dr. Gustavo Landazábal, galeno reconocido en nuestro país por su liderazgo, dedicación y amplia experiencia en el área de la Gastroenterología.

La elaboración de esta obra ha contado con el apoyo irrestricto de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, la Asociación Colombiana de Cirugía y

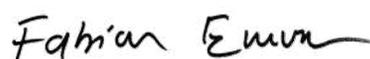
de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva.

El libro consta de aproximadamente 37 capítulos y 4 secciones que abarcan todos los tópicos desde la embriología, fisiología, cuadro clínico y diagnóstico hasta los tratamientos médico-quirúrgicos actuales, una puesta al día y del estado del arte de este órgano que aún no nos ha revelado todos sus secretos. Cada capítulo ha sido escrito por destacados gastroenterólogos, endoscopistas y cirujanos con amplia experiencia en el campo de la Gastroenterología, Cirugía y Endoscopia digestiva lo que es prenda de garantía de la calidad de cada parte de esta obra.

Este libro viene a llenar un vacío, y el disfrute de su lectura permitirá que sea de consulta significativa y perentoria para nuestros estudiantes, residentes, profesores, médicos generales, internistas, gastroenterólogos y cirujanos.

Mis más sinceras felicitaciones al Dr Landazábal quien con su dedicación infinita ha podido culminar con éxito esta tarea titánica de coordinar el trabajo de recopilación, corrección y agrupación de los temas de todos los autores y permitir la entrega de esta extraordinaria obra a todo el país y al mundo entero en el Congreso de las Asociaciones Colombianas del Aparato Digestivo (ACADI), 2021.

Prólogo



Fabián Emura, MD, Ph.D., FASGE, FJGES.

Presidente, World Endoscopy Organization (WEO)
Profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana
Coordinador, División de Gastroenterología, Universidad de La Sabana
Director, Endoscopia Digestiva Avanzada, EmuraCenter Latinoamérica
Director, Emura Foundation for the Promotion of Cancer Research

Con gran regocijo presento a la comunidad médica de habla hispana en el mundo esta obra maestra que aborda el estómago de forma ordenada, rigurosa y actualizada, empezando por su embriología, anatomía, histología y fisiología, pasando por la clínica, y terminando con la terapéutica médica, endoscópica y quirúrgica. Estoy convencido de que este tratado se convertirá en libro de referencia mundial para estudiantes, médicos generales y todos aquellos especialistas que luchamos a diario con las enfermedades gástricas.

Extiendo mis más sinceras felicitaciones a los autores de los diferentes capítulos y, en especial, al editor, Dr. Gustavo Landazabal Bernal, por su profesionalismo y dedicación, por la originalidad, pero,

sobre todo, por su perseverancia para terminar este tratado. A nivel internacional, *El estómago* ha recibido la distinguida aprobación de la World Endoscopy Organization (WEO). A nivel nacional, el Dr. Landazabal Bernal ha reunido en *El estómago*, por primera vez en la historia, cuatro notables agremiaciones médicas colombianas, que han dado el aval académico a esta gran obra: la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, la Asociación Colombiana de Gastroenterología, la Asociación Colombiana de Cirugía y la Academia Nacional de Medicina.

Siento orgullo de patria al ver que este gran proyecto académico, que una vez fue sueño, se transforme en realidad para beneficio de todos los pacientes con enfermedades gástricas.

Lista de Autores

Andrés Muñoz Mora

Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva de la Pontificia Universidad Javeriana
Miembro de la Asociación Colombiana de Cirugía
Miembro de la Asociación Colombiana de Cirugía Bariátrica
Miembro de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Antonio María Martínez Pizarro

Jefe del Servicio de Cirugía General de la Universidad de Cartagena
Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
Miembro de la Asociación Colombiana de Cirugía

Albis Cecilia Hanni

Profesora titular de Medicina Interna y Gastroenterología de la Pontificia Universidad Javeriana
Expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
Expresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología

Coordinadora de Neurogastroenterología de la Unidad de Gastroenterología del Hospital San Ignacio de la Pontificia Universidad Javeriana

Bernardo Alfonso Borráz Segura

Cirujano general de la Universidad El Bosque
Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva de la Universidad Militar Nueva Granada
Especialista en Enfermedades Esofágicas y Cirugía de Esófago de la Universidad de Chicago
Profesor de Cirugía de la Universidad Tecnológica de Pereira
Miembro Asociación Colombiana de Cirugía

Camilo de Jesús Blanco Avellaneda

Miembro del Grupo de Educación e Investigación [UNBOSQUE] del Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación
Magíster en Educación de la Pontificia Universidad Javeriana
Subespecialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva de la Pontificia Universidad Javeriana
Miembro de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Colombiana Endoscopia Digestiva, 2018–2022
Gerente médico en Uniendoscopia.com
Bogotá, Colombia

Carlos Hernando Morales Uribe

Cirujano general de la Universidad de Antioquia
Especialista en Cirugía de Trauma y Emergencias de la Universidad del Valle
Especialista en Endoscopia Digestiva de la Universidad de San Martín
Magíster en Epidemiología Clínica de la Universidad de Antioquia
Profesor de la Universidad de Antioquia
Miembro Asociación Colombiana de Cirugía

Diego Aponte

Gastroenterólogo y especialista en Endoscopia Digestiva de la Universidad Nacional de Colombia
Especialista en Ultrasonido Endoscópico de la Organización Mundial de Gastroenterología
Especialista en Aprendizaje Basado en Problemas de la Organización Mundial de Gastroenterología
Especialista en Epidemiología de la Pontificia Universidad Javeriana
Máster en Epidemiología y Salud Pública de la Universidad Internacional de Valencia, España
Coordinador del posgrado en Gastroenterología de la Fundación Universitaria Sanitas
Expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Emiro Alfonso Meissel

Gastroenterólogo clínico de la Universidad de Caldas
Médico de Endodigestivos SAS, Pereira
Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
Miembro de la Asociación Colombiana de Hepatología

Enrique Ponce de León Chaux

Gastroenterólogo de la Universidad Nacional de Colombia
Profesor de Gastroenterología de la Universidad del Rosario
Gastroenterólogo del Hospital Universitario Fundación Cardioinfantil, Bogotá
Exvicepresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
Exvicepresidente de la Asociación Colombiana de Hepatología

Fabian Juliao Baños

Gastroenterólogo Pontificia Universidad Javeriana
Unidad de Gastroenterología Hospital Pablo Tobón Uribe
Profesor Universidad Pontificia Bolivariana
Miembro Asociación Colombiana de Gastroenterología
Miembro Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Fabian Valle

Médico internista y gastroenterólogo de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
Gastroenterólogo de Colsanitas, Gastromedicall
Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología

Fabio Leonel Gil

Gastroenterólogo y médico internista de la Pontificia Universidad Javeriana
Magíster en Epidemiología de la Universidad del Rosario (CES)
Expresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología

Expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Fernando García del Risco

Médico gastroenterólogo de la Universidad de Paris VII, Francia
Profesor titular de Gastroenterología de la Universidad de Cartagena
Coordinador del posgrado en Gastroenterología de la Universidad de Cartagena
Especialista en Pedagogía para el Desarrollo del Aprendizaje Autónomo
Presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, 2019–2021
Miembro de Número Academia de Medicina de Cartagena

Gustavo Adolfo Reyes Medina

Médico internista y gastroenterólogo de la Universidad del Rosario
Miembro Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia Digestiva de la Fundación Santa Fe de Bogotá
Profesor clínico de la Universidad de los Andes
Coordinador del módulo de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes

Gustavo Landazábal

Cirujía Gastrointestinal – Endoscopia Digestiva Pontificia Universidad Javeriana - Instituto Nacional de Cancerología
Secretario General de la Academia Nacional de Medicina Colombia, 2021–2023
Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
Miembro de la Asociación Colombiana de Cirugía
galbmtz@gmail.com

Héctor Adolfo Polania

Gastroenterólogo clínico–quirúrgico de la Universidad de Caldas
Profesor titular del Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad Surcolombiana
Especialista en Ultrasonografía Endoscópica de la Universidad Abierta de Cataluña
Epidemiólogo de la Universidad Surcolombiana

John Ospina Nieto

Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva Pontificia Universidad Javeriana
Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
Miembro de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Jorge Augusto Herrera Chaparro

Cirujano general de la Universidad del Cauca
Profesor titular del Departamento de Ciencias Quirúrgicas de la Universidad del Cauca
Director científico de la Clínica La Estancia
Miembro Asociación Colombiana de Cirugía

José Carlos Posada Viana

Profesor titular de la Universidad de Cartagena – Hospital Universitario del Caribe
Miembro de la Asociación Colombiana de Cirugía
Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Juan Pablo Toro Vásquez

Cirujano general de la Universidad de Antioquia
Especialista en Cirugía Mínimamente Invasiva y Cirugía Bariátrica de Emory

University
Profesor asistente de Cirugía de la
Universidad de Antioquia
Miembro Asociación Colombiana
de Cirugía

Lázaro Antonio Arango

Presidente de la Asociación Colombiana de
Endoscopia Digestiva, 2020–2022
Gastroenterólogo clínico–quirúrgico de la
Universidad de Caldas
Jefe del posgrado de Gastroenterología
clínico–quirúrgica de la Universidad de
Caldas
Miembro de la Unión de Cirujanos –
Oncólogos de Occidente
Miembro de la American Society for
Gastrointestinal Endoscopy
Miembro Asociación Colombiana
de Cirugía

Luis Carlos Sabbag

Expresidente de la Organización
Panamericana de Gastroenterología
Expresidente de la Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Expresidente de la Asociación Colombiana
de Endoscopia Digestiva
Director del Centro de Entrenamiento de
la World Gastroenterology Organization
(WGO)
Jefe de Gastroenterología de la
Clínica Reina Sofía
Director del posgrado en Gastroenterología
de la Fundación Universitaria Sanitas

Luis Ernesto López Gómez

Cirujano general de la Pontificia
Universidad Javeriana
Endoscopia Digestiva de la Universidad de
Caldas
Profesor de cátedra de la Universidad
Autónoma de Bucaramanga
Especialista en Cirugía Bariátrica del
Centro Élite Foscal Internacional,
Bucaramanga

Luis Fernando Álvarez

Miembro Servicio Cirugía Centro Médico
Imbanaco
Miembro de la Asociación Colombiana de
Cirugía
Miembro de la Asociación Colombiana de
Endoscopia Digestiva

Luis Ignacio Londoño Álvarez

Gastroenterólogo clínico–quirúrgico de la
Clínica Medellín Occidente
Cirujano general de la Universidad Pontificia
Bolivariana, Medellín
Endoscopia Digestiva de la Universidad San
Martín, Medellín
Miembro Asociación Colombiana de Cirugía

María Eugenia Manrique Acevedo

Médica y cirujana de la Universidad Nacional
de Colombia
Cirujana general de la Pontificia Universidad
Javeriana
Especialista en Cirugía Gastrointestinal
y Endoscopia Digestiva de la Pontificia
Universidad Javeriana
Miembro de la Asociación Colombiana de
Endoscopia Digestiva
Miembro de la Asociación Colombiana de
Gastroenterología

Martín Alonso Gómez

Gastroenterólogo Universidad Nacional de
Colombia
Miembro de Servicio de
Gastroenterología Hospital Universitario
Nacional de Colombia
Miembro Asociación Colombiana de
Gastroenterología
Miembro Asociación Colombiana de
Endoscopia Digestiva
Profesor Asociado de Medicina interna
Universidad Nacional de Colombia

Oswaldo Alfonso Borráez Gaona

Cirujano general de la Universidad Nacional
de Colombia

Expresidente de la Asociación Colombiana de Trauma
 Expresidente de la Asociación Colombiana de Cirugía
 Maestro de Cirugía Colombiana de la Asociación Colombiana de Cirugía
 Presidente del Tribunal de Ética Médica de Bogotá

Patricia Eugenia Álvarez

Gastroenteróloga de la Universidad Nacional de Colombia
 Docente adscrita a la Universidad El Bosque
 Director científico de La Carolina Medical IPS
 Miembro Asociación Colombiana de Gastroenterología
 Miembro Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Pedro Nel Aponte

Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
 Cirujano general de la Pontificia Universidad Javeriana
 Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
 Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología

Rafael Polo Ospino

Gastroenterólogo clínico-quirúrgico de la Universidad de Caldas
 Cirujano general de la Universidad de Cartagena
 Miembro Asociación Colombiana de Cirugía
 Miembro Asociación Colombiana de Gastroenterología

Raúl Cañadas

Profesor asociado de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana
 Jefe de la Unidad de Gastroenterología y Endoscopia de la Clínica de Marly

Expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
 Miembro de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy
 Miembro Asociación Colombiana de Gastroenterología

Raúl Eduardo Pinilla Morales

Cirujano general de la Pontificia Universidad Javeriana
 Especialista en Gastroenterología y Endoscopia de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
 Especialista en Cirugía Gastrointestinal Mínimamente Invasiva de la Universidad de Chile y del Hospital Clínica Provincial de Barcelona
 Coordinador del Servicio Gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología
 Miembro Asociación Colombiana de Cirugía
 Miembro Asociación Colombiana de Gastroenterología
 Miembro Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
 Profesor asistente de cirugía general de la Universidad Nacional de Colombia

Ricardo Cepeda Vásquez

Gastroenterólogo de la Universidad Militar Nueva Granada
 Internista de la Pontificia Universidad Javeriana
 Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
 Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
 Miembro de la Asociación Colombiana de Hepatología

Ricardo Oliveros Wilches

Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva de la Pontificia Universidad Javeriana
 Profesor emérito del Instituto Nacional de Cancerología

Maestro en Endoscopia de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
Miembro Asociación Colombiana de Cirugía
Miembro Asociación Colombiana de Gastroenterología
Miembro Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Rodrigo Castaño

Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva de la Pontificia Universidad Javeriana
Profesor del grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia
Miembro del Instituto de Cancerología de la Clínica Las Américas
Médico de la Clínica El Rosario, Tesoro

Miembro Asociación Colombiana de Cirugía
Miembro Asociación Colombiana de Gastroenterología
Miembro Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

William Otero

Gastroenterólogo de la Universidad Nacional de Colombia
Epidemiólogo de la Universidad del Rosario
Especialista en Bioestadística de la Universidad del Bosque
Expresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
Expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Anatomía y Fisiología

Anatomía y Fisiología

Autores

Camilo Blanco Avellaneda

Rafael Polo Ospino

Ricardo Cepeda Vásquez

John Ospina Nieto

Fabián Juliao Baños

Juliana Londoño Castillo

Albis Hani de Ardila

Andrés Felipe Ardila Hani

Valeria Atenea Costa

Alexander Castañeda Ladino

Ana María Leguizamo Naranjo

Embriología del estómago

Dr. Camilo Blanco Avellaneda

Médico, Especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva
Magister en Educación

Miembro Grupo Investigación, Grupo Educación e Investigación, Universidad El Bosque, Minciencias.
Unidad de Videoendoscopia del Restrepo Ltda., Bogotá, Colombia.

Abreviaturas: IEM (interacciones endodermo-mesenquimatosas), GALT (gut associated lymphoid tissue), MALT (mucosal associated lymphoid tissue), EHP (estenosis hipertrófica del píloro), HB (hernia de Bochdaleck), HM (hernia de Morgani), HH (hernia hiatal), UEG (unión esófago gástrica), SNA (sistema nervioso autónomo).

Introducción

Este capítulo inicial es un tributo a quien es considerado el padre de la embriología moderna, Girolamo Fabrizi d'Acquapendente (1537-1619), estudiante de la Universidad de Padua, heredero de la cátedra de cirugía de su profesor Gabriele Fallopio (1523-1562), y fue profesor del célebre William Harvey (1578-1657). Fabrizi aplicó el método de Vesalio para realizar la observación directa al estudio de la embriogénesis de varios vertebrados; la generación y formación del huevo; el

papel que desempeña el útero en la nutrición del feto; la formación de los fetos; la estructura del esófago, el estómago y el duodeno, aunque se considera que su principal aporte lo realizó al describir las válvulas venosas, base para la posterior descripción del sistema circulatorio por su alumno W. Harvey (1).

Las diversas estructuras del aparato digestivo tienen su origen en las tres capas embrionarias primitivas: ectodermo, mesodermo y endodermo. La formación de estas tres capas se inicia en la 1.^a semana

de gestación cuando el embrión está en fase de blastocisto, compuesta por estructura de células internas, llamadas *embrioblasto*, y una capa de células externas que la circunscribe, llamada *trofoblasto*. La cavidad circunscrita se llama *blastocèle*. En la 2.^a semana, el embrión está en fase de disco germinativo primitivo, puesto que

el embrioblasto se ha dividido en dos capas de células: el *epiblasto* y el *hipoblasto*; a su vez, el blastocèle ha pasado a ser saco vitelino primitivo y, en el interior de epiblasto, aparece la cavidad amniótica. Igualmente, el trofoblasto se ha diferenciado en citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto (**Figura 1.1**) (2).

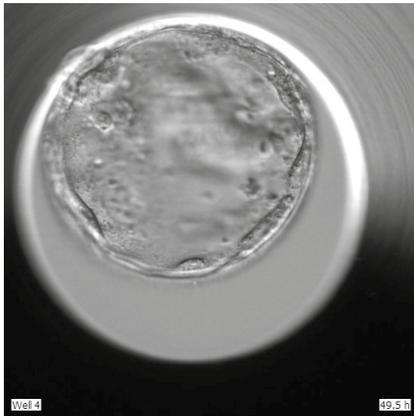


Figura 1.1A. Blastocisto día 5 visto en Embryoscope

Fuente: Cortesía Dra. Adriana Landazábal.

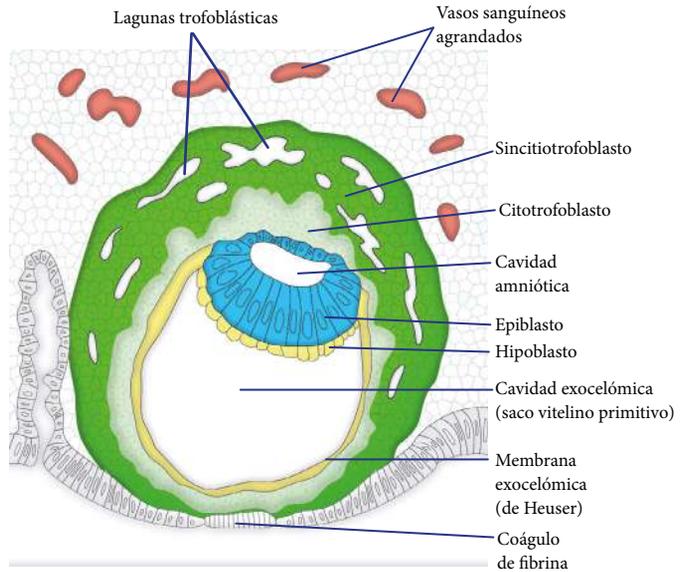


Figura 1.1B. A los 9 días el blastocisto se ha constituido en blastocito y el embrión está como disco germinativo bilaminar; el embrioblasto ahora es epiblasto e hipoblasto; el blastocèle es saco vitelino primitivo; y en el interior del epiblasto está la cavidad amniótica.

Fuente: adaptada de (2).

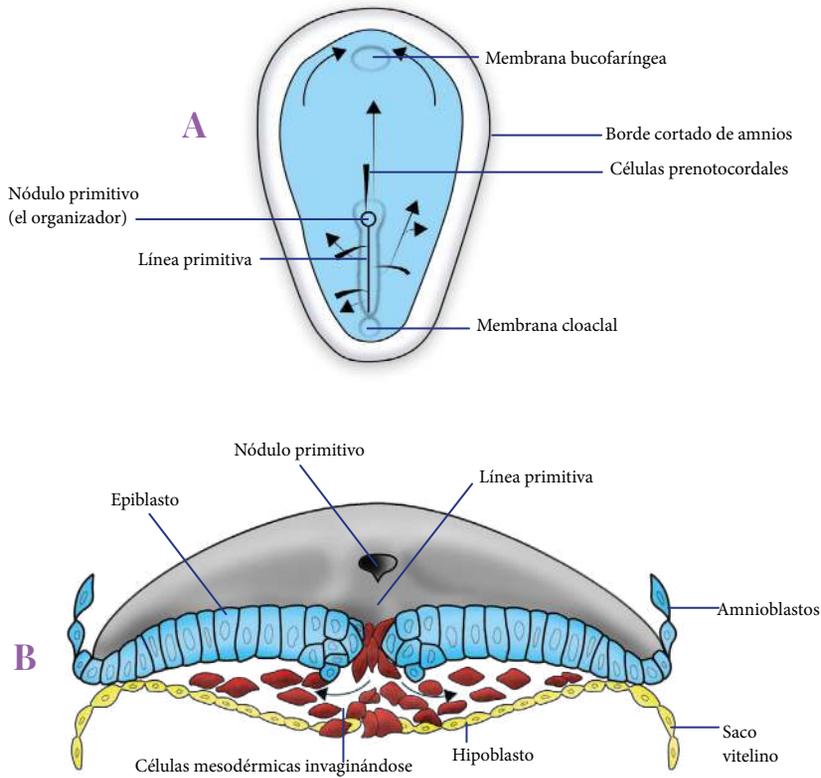
Al final de la 2.^a semana, el principal cambio es la presencia de mesodermo extraembrionario, que tiene dos hojas, una *parietal*, que recubre una nueva cavidad (cavidad coriónica, netamente extraembrionaria), y la hoja *visceral*, que recubre la cavidad embrionaria (conformada por cavidad amniótica, saco vitelino secundario —antes saco vitelino primario— y el

embrión que ahora está en fase de *disco germinativo bilaminar*). Ambas hojas están unidas por el pedículo de fijación (2).

Para la 3.^a semana, el embrión está en fase de disco germinativo trilaminar y hay dos eventos importantes: la formación de la *línea primitiva* sobre cara dorsal del epiblasto, y la *gastrulación*, fenómeno en el

que células de epiblasto migran a la línea primitiva y se invaginan en planos profundos, formándose con ellas el mesoder-

mo y el endodermo. Las células remanentes del epiblasto originarán las células de ectodermo (Figura 1.2) (3).



Figuras 1.2. A los 16 días embrión en fase de disco germinativo trilaminar, en su dorso con formación de la línea primitiva y el nódulo primario; la migración celular epiblastica mostrada con las líneas negras evidencian en el corte transversal que desde el dorso van a ubicarse entre el hipoblasto y el epiblasto, constituyéndose en las células mesodérmicas y reemplazando también al hipoblasto al crear el endodermo definitivo.

Fuente: adaptada de (2).

En la 4.^a semana, el ectodermo sufre plegamiento lateral con formación de pliegues a cada lado que se van a cerrar y forman el *tubo neural*, del cual se forman las diversas estructuras del sistema nervioso central. Pero en la parte *dorsal y medial* de dichos pliegues se encuentran las cé-

lulas de la llamada cresta neural, que se van a diferenciar de las células epiteliales hacia células mesenquimales (mediante la llamada *transición epitelio-mesenquimatoso*, a manera de células pluripotenciales) y se desplazan a zonas distales junto con el mesodermo (Figuras 1.3) (3).

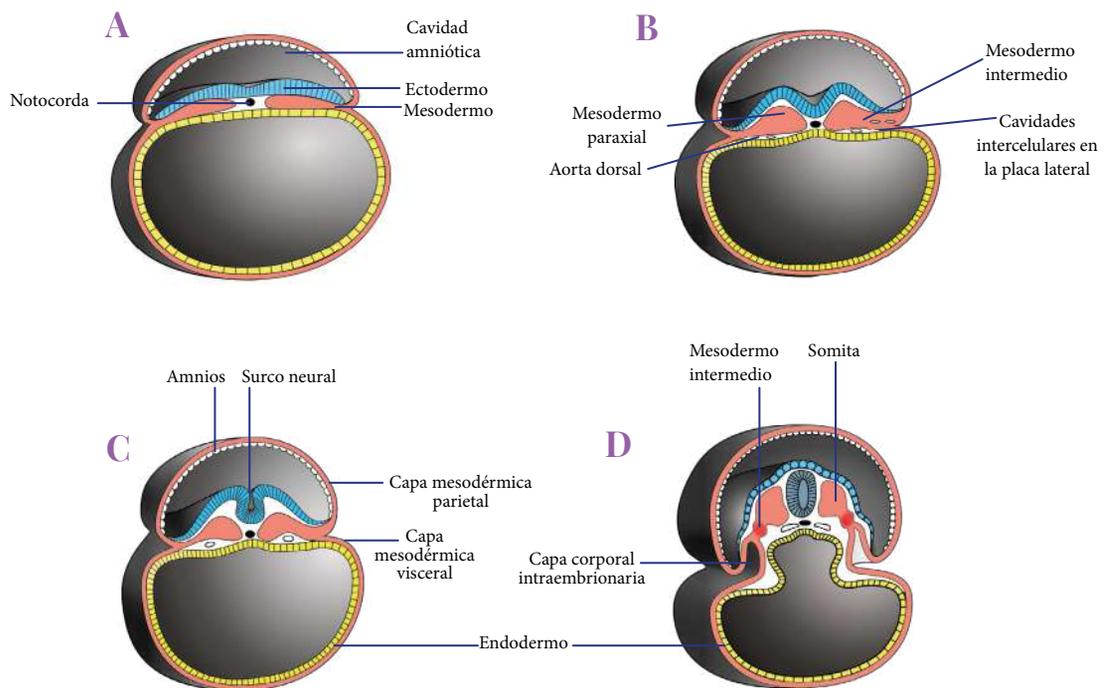


Figura 1.3. A la 4 semana, entre los 17 a 21 días, en corte hay plegamiento lateral del ectodermo, cerrándose en el centro para formar el tubo neural simultáneo al desarrollo del mesodermo en tres zonas: paraneural (para las futuras somitas); intermedio (para las futuras unidades excretoras); y lateral (que divididas en dos capas, parietal y visceral, que recubren las cavidad intraembrionaria).

Fuente: adaptada de (2).

Estas células de la *cresta neural* se separan del tubo neural y migran, en forma bilateral, por dos rutas: *vía dorsal*, hacia la dermis y hacia los miotomas de las somitas, y *vía ventral*, para conformar la médula de las glándulas suprarrenales, ganglios simpáticos y ganglios entéricos del tubo digestivo, es decir, formarán la *fracción intrínseca del sistema nervioso entérico*, constituida por los *plejos submucoso de Meissner* y *mioentérico de Auerbach*, desarrollo que se dará entre la 5.^a y 7.^a semanas de gestación, en sen-

tido craneocaudal. y cuya posible interrupción en alguno de los puntos no permitiría esta inervación, tal como se observa por ejemplo en la enfermedad de Hirschprung (**Figura 1.3**). Las somitas, que aparecen a los 20 días y que se desarrollan hasta en un número de unos 38 pares, delimitan zonas donde el ectodermo y endodermo están asociados con el mesodermo de la placa lateral (los otros dos mesodermos son el paraxial y el intermedio) (**Figura 1.4**) (2, 3).

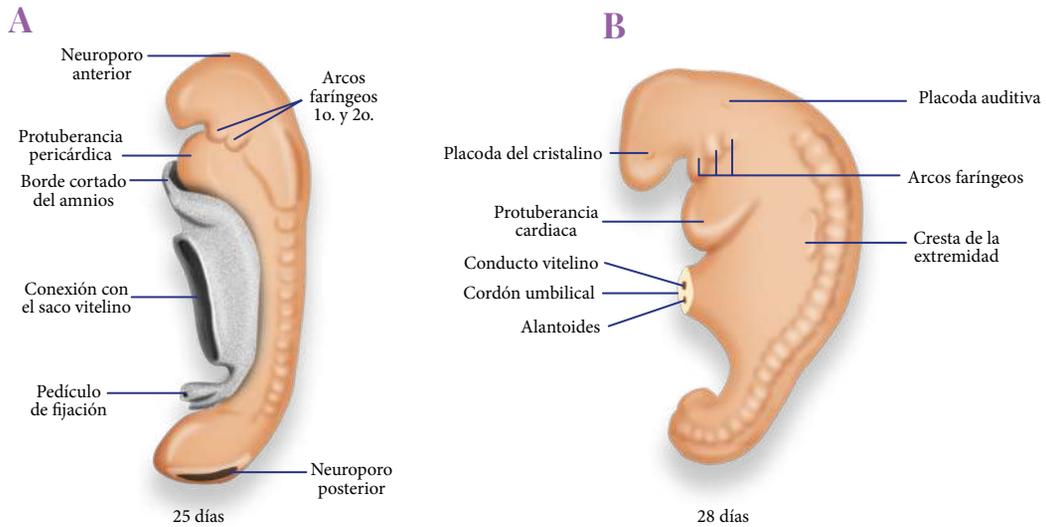


Figura 1.4. Embrión de 25 y 28 días, con somitas, arcos faríngeos, protuberancia cardíaca, cierres de los neuroporos anterior y posterior y del saco vitelino, diferenciándose el conducto vitelino, cordón umbilical y alantoides.

Fuente: adaptada de (3).

De este mesodermo de la placa lateral se originarán el tejido conectivo y los músculos de las vísceras intestinales (estroma no funcional o estructural), al igual que la membrana serosa peritoneal (también la pleura y el pericardio), los sistemas vascular y linfático, el bazo y la corteza suprarrenal. Igualmente, de este mesodermo de la placa lateral se forman dos láminas (una somática y la otra visceral o esplácnica), la primera de las cuales se unirá al ectodermo para formar la pared corporal; por su parte, la lámina esplácnica formará, junto con endodermo embrionario, a la *esplacnopleura* que será la *pared del intestino primitivo*. El endodermo, de este modo, va a constituir tanto el epitelio de los órganos digestivos como el parénquima o parte funcional de las glándulas del aparato digestivo, incluidos bazo, hígado y páncreas (3).

Para la 4.^a semana, el *aparato digestivo* está constituido por el intestino primitivo, formado mediante la incorporación interna en el embrión de la esplacnopleura en forma de los *plegamientos embrionarios* vertical (cefálico y caudal) y lateral, compuesto por un tubo que queda conectado a dos estructuras externas (saco vitelino y alantoides), mediante el conducto onfalomesentérico que, posteriormente, será el tallo vitelino y luego cordón umbilical (**Figura 1.5**) (4).

Simultáneamente, por el segundo mes, el celoma intraembrionario se divide en tres espacios o cavidades corporales: 1) cavidad pericárdica, 2) cavidades pleurales y 3) cavidad peritoneal; en esta última se contienen las vísceras ubicadas en posición caudal al diafragma.

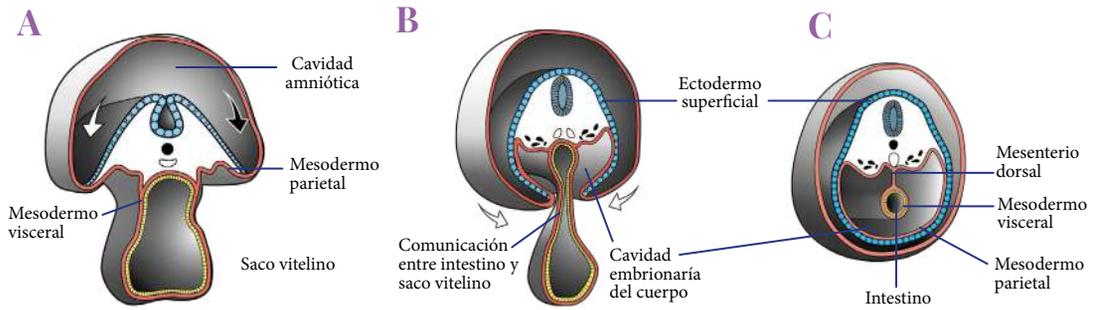


Figura 1.5. Embrión con plegamiento lateral de la cavidad revestida de endodermo, con el pliegue inicial, el inicio de la separación entre el intestino medio y el saco vitelino; y luego la separación completa, con el cierre de la pared ventral del intestino, el cual queda suspendido de la pared posterior por el mesenterio.

Fuente: adaptada de (2).

El *intestino primitivo* es entonces una estructura tubular con dos extremos ciegos que luego se permeabilizarán: en la parte cefálica está la membrana bucofaringea (que separa al intestino anterior del esto-

modeo o cavidad bucal primitiva) y en la parte caudal, la membrana cloacal (que separa al intestino posterior o distal del proctodeo u canal anorrectal y ano) (Figuras 1.6) (2-4).

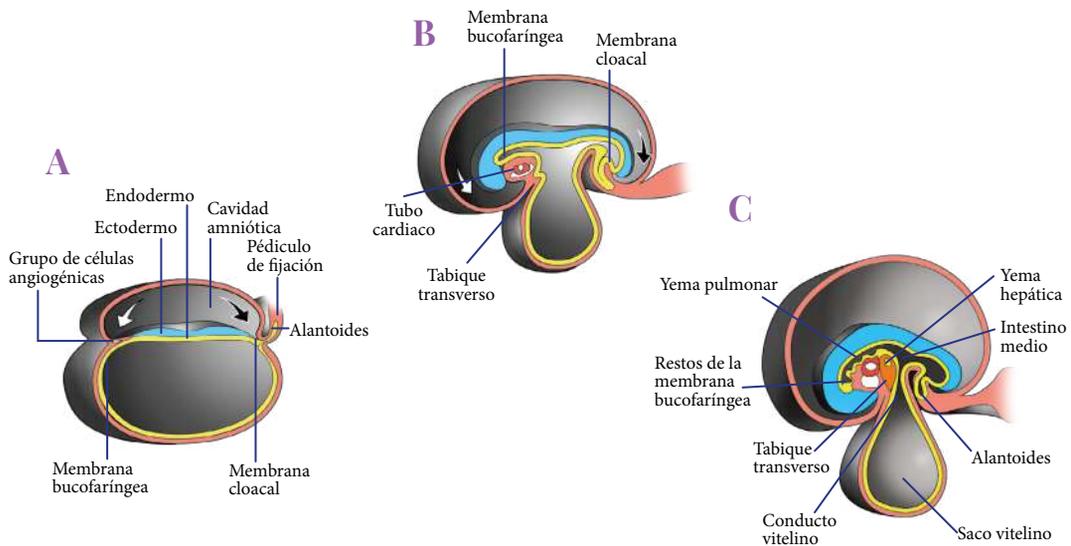


Figura 1.6. En la visión sagital, el plegamiento cefalocaudal reposiciona al corazón y tabique transverso. La unión entre el intestino primitivo y el saco vitelino se estrecha y forma al delgado conducto vitelino. El amnios crece en forma lateral y rodea al embrión, formando la cavidad amniótica.

Fuente: adaptada de (2).

Al intestino primitivo se le describen tres regionalizaciones:

- *Intestino anterior*, en el que se aceptan dos subdivisiones: a) *intestino faríngeo-laríngeo*, que va desde la membrana bucofaríngea hasta el divertículo respiratorio; b) resto del *intestino anterior*, que va desde el divertículo respiratorio hasta la yema o evaginación hepática (que en el desarrollo posterior va a coincidir con la ubicación anatómica de la papila de Vater), y en el que está incluido el *estómago*.
- *Intestino medio*, que va desde la porción caudal a la yema hepática hasta la unión de los 2/3 derechos con 1/3 izquierdo del colon transverso.
- *Intestino posterior o distal*, que va desde el 1/3 izquierdo o distal del colon transverso hasta la membrana cloacal (**Figura 1.7**) (4, 5).

Los posteriores eventos morfogenéticos incluyen crecimientos diferenciados en longitud y grosor de las paredes viscerales, oclusiones y recanalizaciones (por ej., en esófago), tabicamientos, cambios locales de posicionamiento de asas, tanto intra como extracelómicas, y los desarrollos diferenciados de acuerdo con las interacciones entre diferentes poblaciones celulares.

En el intestino anterior, se desarrollan diferentes órganos según las relaciones epitelio-mesenquimales, de manera que en la *parte caudal al divertículo respira-*

torio se forma el esófago, estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas y primera y parte de la 2.^a porción del duodeno. Toda esta porción caudal se encuentra dentro del celoma (diferente a la faringe, que es extracelómica) y como tal posee *dos mesenterios*: dorsal y ventral. Igualmente, tiene su irrigación proveniente del plejo vitelino que formará el tronco celiaco —a su vez, la irrigación de la porción faríngea proviene de los arcos aórticos— (3, 4).

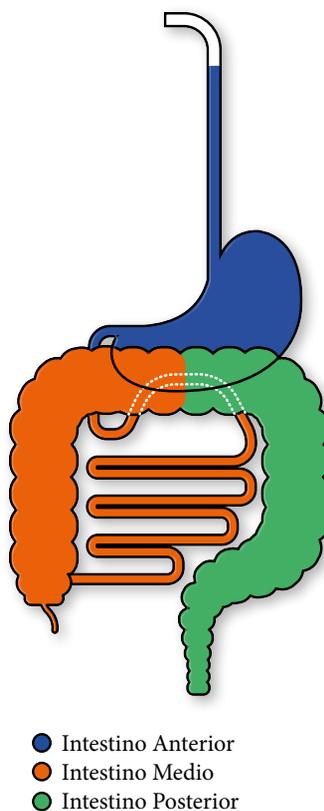


Figura 1.7. Segmentos originados del intestino primitivo

Fuente: propiedad del autor

El *estómago* aparece por el día 25 como una dilatación fusiforme, ubicada caudal al esófago (el cual va teniendo un crecimiento longitudinal, primero en fase

sólida y luego recanalizándose). Como se mencionó, el estómago es de origen esplacnopleural; tiene dos mesenterios, dorsal y ventral, y quedará ubicado dorsalmente al septum transversum. Esta dilatación aumenta de tamaño y se ensancha en sentido ventrodorsal, de manera que

entre las semanas 6.^a y 8.^a el estómago y sus mesogastrios crecen diferenciadamente: el borde dorsal crece con más rapidez y produce la curvatura mayor, mientras que el borde ventral crece con más lentitud y forma la curvatura menor (**Figuras 1.8 y 1.9**) (6, 7).

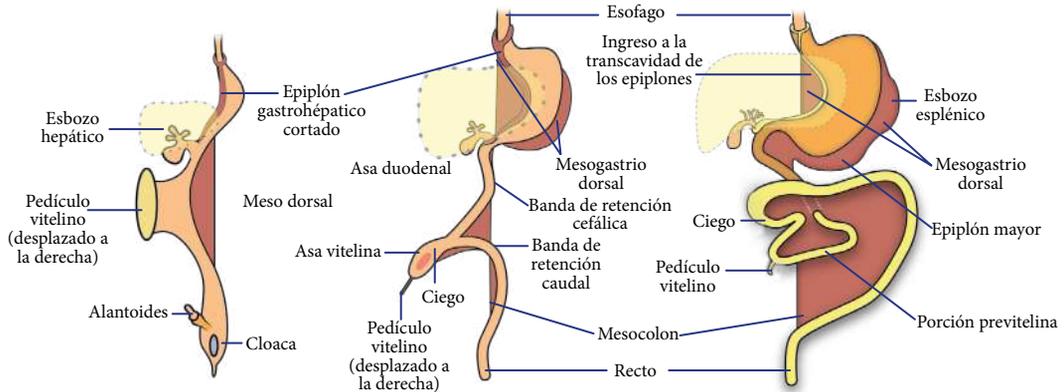


Figura 1.8. Desarrollo esquemático de los diferentes segmentos del intestino primitivo y su relación con los mesenterios

Fuente: adaptada de (3).

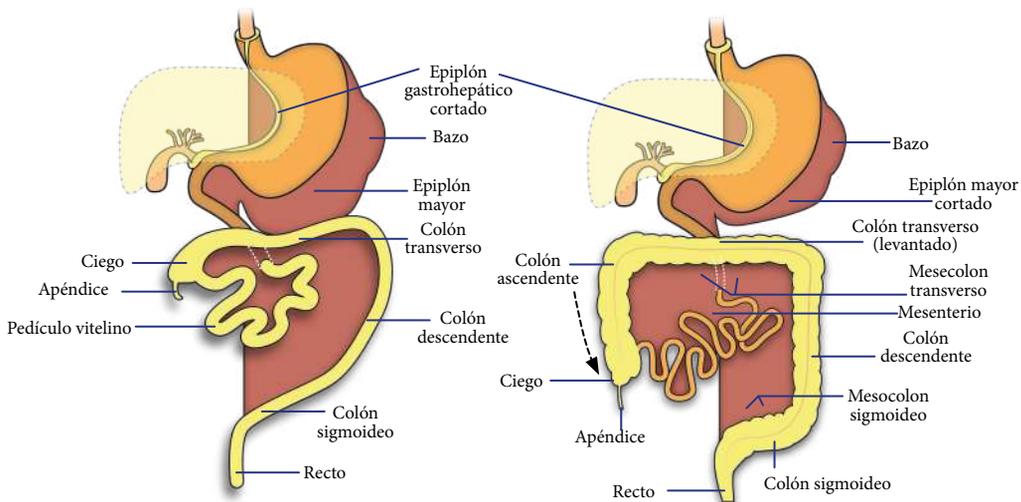


Figura 1.9. Desarrollo de estómago, duodeno, vías biliares y de las rotaciones del intestino delgado y grueso en relación con el desarrollo de los mesenterios.

Fuente: adaptada de (3).

Este crecimiento diferenciado se acompaña a su vez de *rotaciones* que se describen de tres momentos:

1. Rotación de 90° en relación con el eje longitudinal del tubo en sentido horario, que lleva la curvatura mayor hacia la izquierda, la curva menor hacia la derecha, el lado izquierdo se convierte en superficie ventral (o pared anterior) y el lado derecho, en superficie dorsal (o pared posterior). Esto implica la rotación topográfica del nervio vago izquierdo que se ubica e inerva la pared anterior, mientras que el nervio vago derecho lo hace de la pared posterior.
2. Rotación en el eje dorsoventral u horizontal, de manera que hay elevación o fijación de la región pilórica que queda en la línea media o ligeramente hacia la derecha, con descenso y mayor crecimiento del cuerpo y fondo gástrico.
3. Cavitación o deslaminación del mesogastrio dorsal que lleva a la formación de la bolsa omental o transcavidad de los epiplones.

Estas rotaciones y crecimientos diferenciados se realizan en conjunto con el crecimiento diferencial y con cambios de posiciones de órganos adyacentes como el hígado, el páncreas y el bazo (2, 4).

Por su parte el duodeno, durante la 5.ª semana de gestación, crece de manera longitudinal y forma un asa de convexidad ventral.

Las dos primeras de las cuatro regiones del duodeno llegarán hasta la parte más cefálica de la 2.ª porción, en la que se originan, por separado, los esbozos hepático y pancreático dorsal, que se constituyen en el límite entre el intestino anterior y el intestino medio. Del páncreas dorsal se originará parte de la cabeza, cuello, cuerpo y cola pancreáticas, que por efecto de la rotación en 90° del estómago se ubicará en el asa del duodeno que se desplaza hacia la derecha, de manera que su convexidad ventral inicial se torna convexidad derecha, y la concavidad dorsal pasa a concavidad izquierda, en la que se ubica el páncreas dorsal descrito previamente (**Figura 1.9**) (4, 5, 8).

Del esbozo hepático nace también el páncreas ventral que, por efecto de la rotación gástrica y duodenal, queda adyacente y se fusiona con el páncreas dorsal hacia la 6.ª semana, y que formará una pequeña porción caudal de la cabeza del páncreas y el proceso uncinado, y la parte más proximal del conducto pancreático principal, que con el ducto pancreático del páncreas dorsal se fusionan para desembocar, como conducto pancreático principal o de *Wirsung* y junto con el colédoco, en la papila de Vater; del páncreas dorsal, quedará un remanente de su conducto pancreático: el conducto de Santorini, que desemboca en la papila menor, estructura que se ubica en la cara medial de la segunda porción del duodeno a 1 a 2 cm proximal a la papila mayor o de Vater. El esbozo hepático crece en la porción visceral del mesodermo del septum transversum y, al alargarse

el estómago y el duodeno, el origen del esbozo se va alejando del septum transverso, pero permanece comunicado con el intestino medio a nivel del duodeno por

el conducto hepático en el que también se forma, tal como se mencionó antes, el páncreas ventral y la vesícula biliar (**Figuras 1.10 y 1.11**) (2, 3, 8).

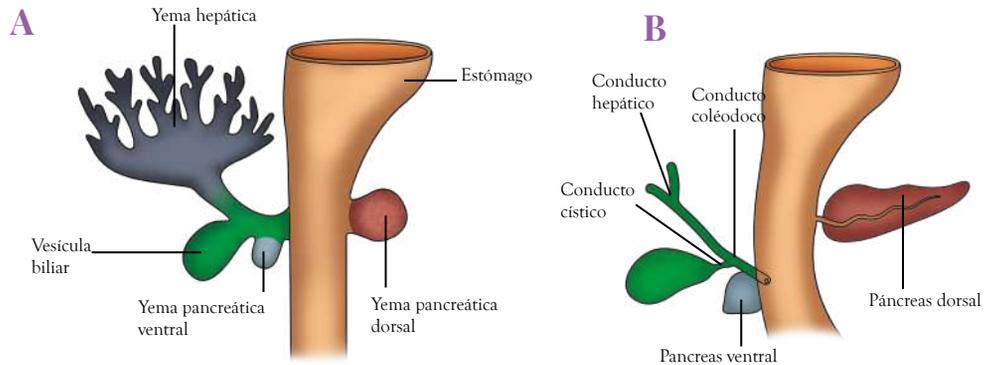


Figura 1.10. Esquema del desarrollo de la región duodenal, hepatobiliar y pancreática, A a los 30 días y B a los 35 días, con las yemas pancreática ventral y yema biliar; la yema pancreática dorsal.

Fuente: adaptada de (4).

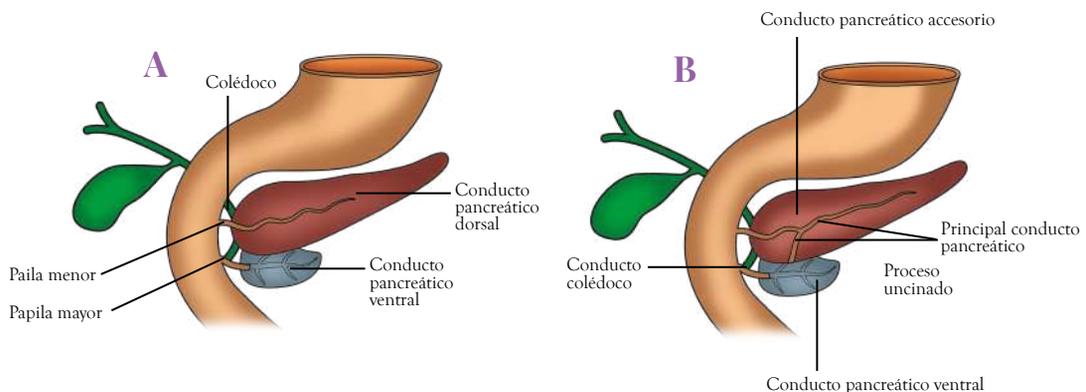


Figura 1.11. Esquema del desarrollo de la zona a las 6 semanas, contactándose las dos yemas pancreáticas (al rotar la yema ventral por detrás del intestino) y fusionándose los dos conductos pancreáticos, en principal que junto al colédoco desembocan en la papila de Vater y el conducto accesorio de Santorini en la papila menor a nivel de la segunda porción del duodeno, proximal a la de Vater..

Fuente: adaptada de (4).

Papel central de estos desplazamientos y reubicaciones juega el desarrollo de los *mesenterios*, provenientes del mesodermo, que son una doble capa de peritoneo que

va a cubrir en su pared anterior y fijar a la pared corporal posterior los órganos retroperitoneales, o a rodear y sostener los órganos intraperitoneales. En los mesente-

rios se forman los vasos arteriales, venosos y linfáticos. Por la 5.^a semana, la amplia conexión de los intestinos anterior, medio y posterior a la pared posterior se estrecha para formar el *mesenterio dorsal* que va desde el extremo inferior del esófago hasta la región cloacal y toma el nombre según su relación con cada órgano en desarrollo: para el estómago será el *mesogastrio dorsal* u *omento mayor* o *epiplón mayor*; para el duodeno, *mesoduodeno*; para el yeyuno e ileón, *mesenterio propiamente dicho*; y para el colon, *mesocolon dorsal*. A su vez, por la *parte ventral* se encontrará otro me-

senderio que va de la pared anterior del esófago distal, al borde anterior del estómago (luego convertido en curva menor) y el borde anterior del duodeno, llamado *tabique transverso*, que dará origen al diafragma y que, cuando crezca el primordio hepático y el hígado, quedará dividido en dos: 1) *omento menor* o *epiplón menor* o *gastrohepático*, que va del borde anterior o curva menor del estómago hasta el recubrimiento peritoneal del hígado, y 2) *ligamento falciforme*, que va desde la superficie anterior del hígado hasta la pared ventral del cuerpo (Figura 1.12) (9).

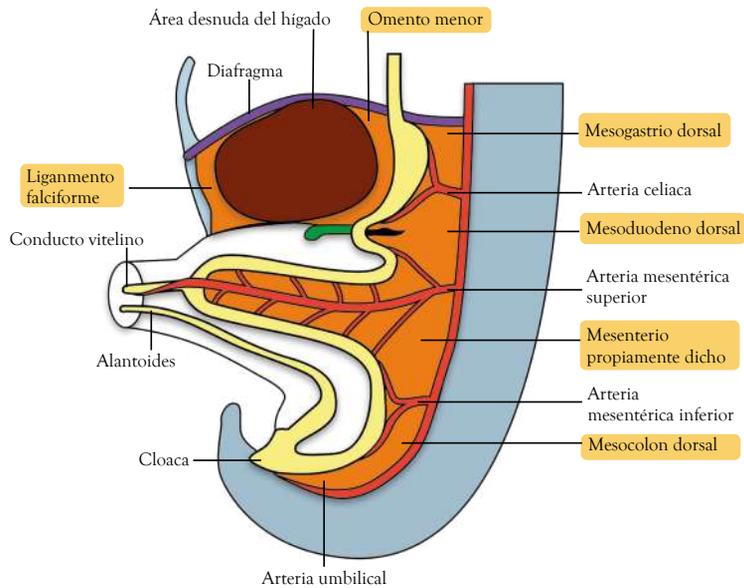


Figura 1.12. Desarrollo de los mesenterios, su relación con los segmentos del intestino primitivo y las estructuras vasculares asociadas para cada uno de estos segmentos

Fuente: adaptada de (4).

Retornando al estómago, con el crecimiento de su curva mayor hay también una gran elongación del mesogastrio dorsal, en cuya parte superior se origina el primordio o esbozo esplénico, futuro origen del bazo. La elongación del mesogastrio dorsal forma

el *epiplón mayor*, que se extiende distalmente por el abdomen y en el que luego se adosan sus dos hojas a manera de una sola, que a su vez se une a la superficie anterior del colon transversal, formando los bordes inferior e izquierdo de la *transcavidad de*

los epiplones (o *saco peritoneal inferior o posterior*); este tiene como pared anterior la cara posterior del estómago, y su borde derecho es el epiplón menor.

La comunicación de la transcavidad de los epiplones con la cavidad peritoneal es por

un orificio, hiato de Winslow, formado por la pared abdominal posterior; el borde superior de la 1.^a porción del duodeno; el borde inferior del hígado, y la cara posterior del pedículo hepático, donde están ubicados la vena porta, colédoco y arteria hepática (**Figuras 1.13 a 1.15**) (3, 9).

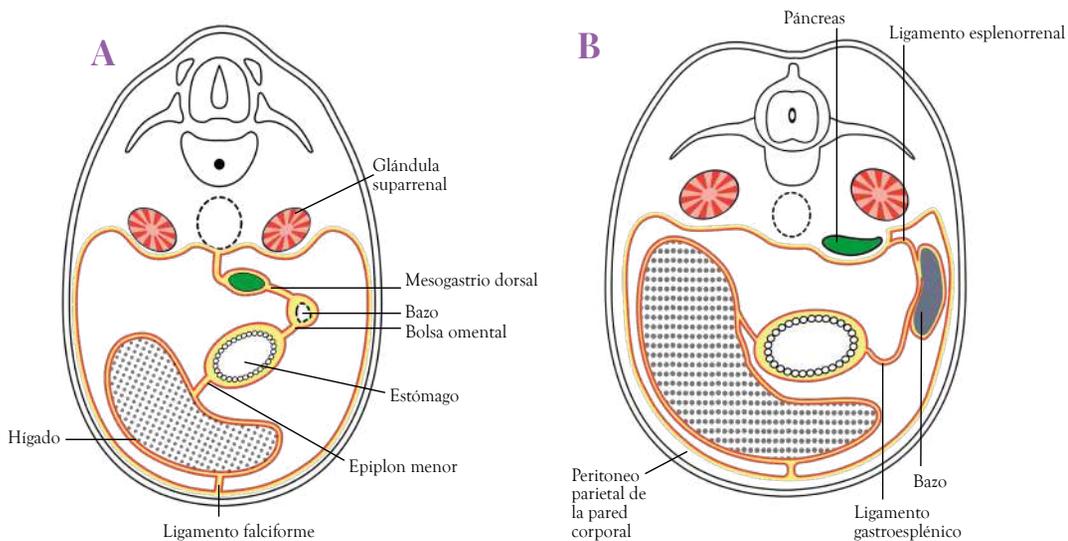


Figura 1.13. Rotación en sentido horario del estómago con desplazamiento del mesenterio, epiplones, bazo, hígado y páncreas.

Fuente: adaptada de (4).

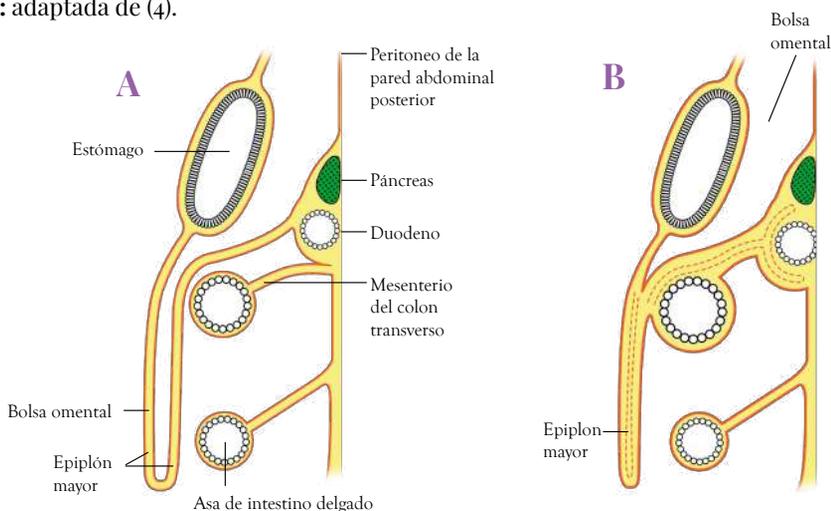


Figura 1.14. Crecimiento del epiplón mayor del estómago con adherencia de sus dos hojas y con el mesenterio del colon transverso, formando la bolsa omental o transcavidad de los epiplones.

Fuente: adaptada de (4).

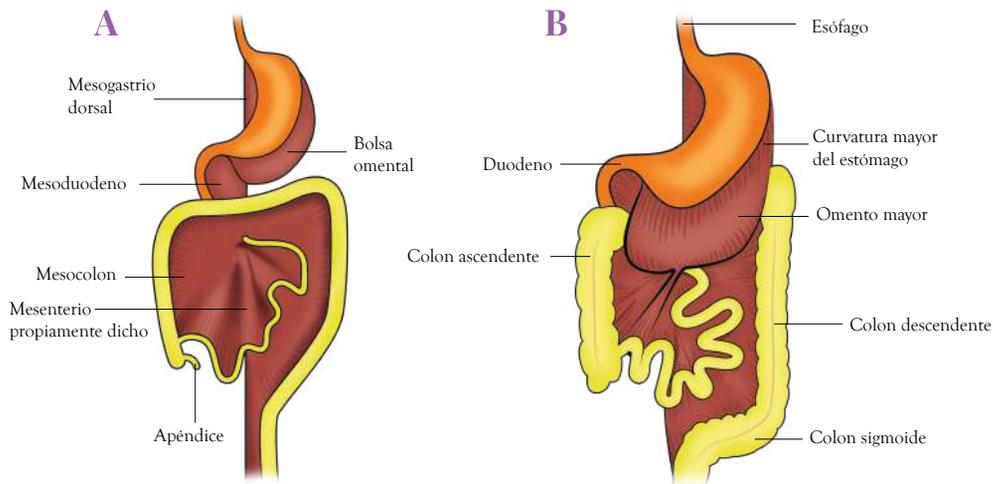


Figura 1.15. A. y B. Vista frontal del crecimiento de omento o epiplón mayor que termina adhiriéndose al colon transverso, cubriendo parte de las asas del intestino del gado y daña límite en sentido anterior a la bolsa omental.

Fuente: adaptada de (4).

El desarrollo del estómago está enmarcado, junto con el resto del tubo digestivo, por una *estructura histológica básica y común*, pero con diferencias regionales y específicas para cada órgano dadas por las particulares interacciones endodermo-mesenquimatosas (IEM) reguladas en forma espacio-temporal por señales de vías descendentes, controladas por factores de transcripción que determinan la morfogénesis epitelial gastrointestinal durante el desarrollo, y demarcan estructuras y funciones esenciales de cada región del tracto gastrointestinal (factores de transcripción de morfogénesis epitelial tales como p63, SOX2, SOX15, GATA4, GATA6, HNF4A y HNF4G), o mecanismos moleculares de citodiferenciación regionalizada, de manera que se hayan podido realizar modelos de cultivo organotípico gastrointestinal tridimensional a partir de diferenciación directa de células

stem pluripotenciales o derivados directamente de muestras de tejido humano (10).

En el estómago, al igual que en el resto del tubo digestivo, se identifican *cuatro capas concéntricas*: 1) mucosa, 2) submucosa, 3) muscular y 4) serosa o adventicia. A su vez, en la mucosa se encuentran tres capas: 1) epitelio de revestimiento, del cual nacen también diferentes tipos de glándulas, 2) lámina propia o corion y 3) capa muscular de la mucosa o muscularis mucosa. Esta distribución concéntrica de capas con funciones diferentes es una gran ventaja adaptativa, toda vez que posibilita varios eventos interactivos en todas las fases de la vida, pero a nivel embrionario con interacciones celulares homotípicas y heterotípicas intrínsecas de la esplacnopleura; interacciones entre células esplacnopleurales y extraesplacnopleurales (origen de la porción faríngea del intestino

anterior con tejido muscular esquelético que toma también al esófago proximal, al igual que en la última porción del canal anal); interacciones célula-matriz, y otras que van a permitir los desarrollos diferen-

ciados morfológicos, histológicos, fisiológicos, funcionales secretorios exocrinos y endocrinos, absortivos, de defensa e inmunitarios particulares de cada órgano del tubo digestivo (**Figura 1.16**) (10-12).

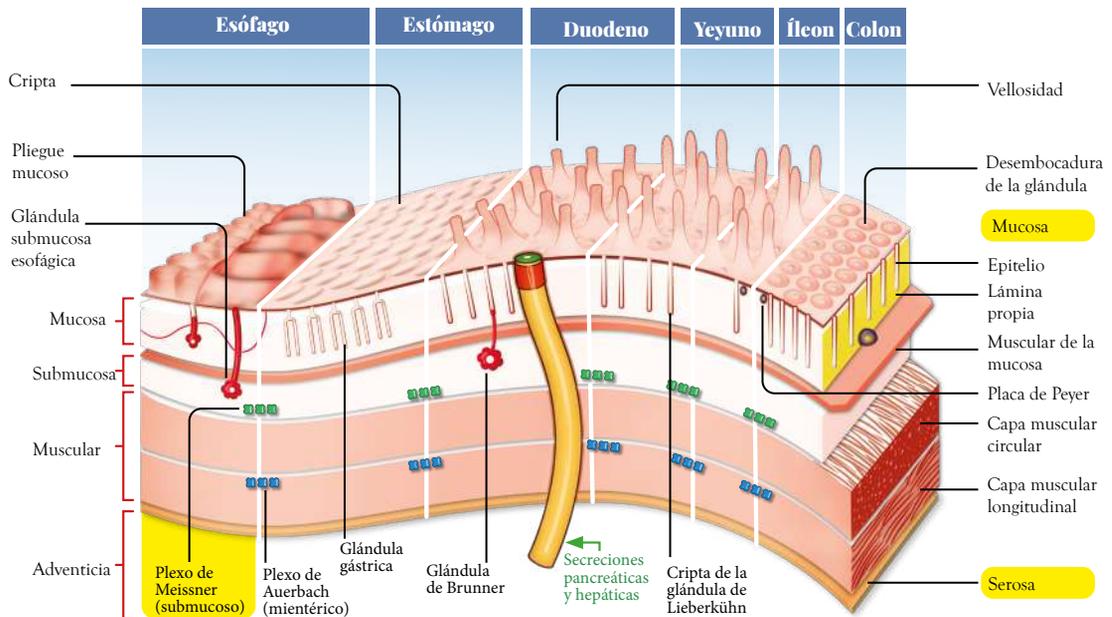


Figura 1.16. Representación esquemática de las diferencias morfológicas de los diferentes órganos del tubo digestivo, en los cuales el estómago tiene una predominancia estructural secretiva y mecánica.

Fuente: adaptada de (11).

Por las IEM, el endodermo origina solo el epitelio interno (el epitelio de revestimiento y glandular) y el parénquima de los órganos anexos del tubo digestivo. Las restantes capas (lámina propia y muscular de la mucosa, submucosa, muscular y serosa) derivan del mesénquima (semanas antes llamado mesodermo). Por la 5.^a semana en esófago, duodeno y colon descendente (no en el estómago), el endodermo prolifera como epitelio plano; luego, se estratifica, aumenta su espesor

y ocluye transitoriamente la luz en estos segmentos, recanalizándose entre la 6.^a y 8.^a semanas. Luego de la recanalización, el epitelio entra en la fase de diferenciación estructural y funcional típica de cada región orgánica, produciéndose simultáneamente la diferenciación mesenquimal, de manera que interactivamente entre ambos tejidos se forman vellosidades, criptas u otras estructuras tanto en el estómago como en los otros órganos. Por la 12.^a semana aparecen los patrones

de secreción mucosa, enzimática y hormonal, que luego maduran en los periodos fetal y postnatal (2-4, 7).

Del mesénquima esplácnico se origina el tejido conectivo de las cuatro capas descritas, con características diferentes y apropiadas a la función de cada una de ellas. En la lámina propia el mesénquima esplácnico es de tejido conectivo muy laxo en fibras y rico en células; en la submucosa, menos laxo; en las capas musculares, como tejido conectivo entre los fascículos de las fibras de las células musculares lisas, y como vainas delgadas que encapsulan las neuronas y fascículos nerviosos del sistema nervioso entérico; por último, en la serosa forma el tejido conectivo y sus células mesoteliales.

Para el estómago y el tubo digestivo, el mesénquima esplácnico también origina dos tipos de tejido muscular: tejido muscular de la mucosa y tejido muscular de la capa muscular. También forma las células intersticiales marcapaso (o células de Cajal) de aspecto dendrítico, ubicadas entre las dos capas musculares, sitio en el que se inicia el peristaltismo (que queda como unidad motora para la peristalsis a partir de la semana 20.^a). Estos tejidos musculares se organizan en forma de espiral apretada (capa circular) o abierta (capa longitudinal), pero la organización de la musculatura del estómago es diferente a los otros órganos, pues se organiza en tres capas de mayor espesor, hecho que ocurre entre la 7.^a y 9.^a semana (**Figura 1.17**) (11, 12).



Figura 1.17. Distribución histológica de las capas de la pared gástrica.

Fuente: propiedad del autor

En relación con el sistema nervioso entérico, hacia la 4.^a semana ocurre la migración de las células de las crestas neurales vagales y sacras, que son las precursoras de las células gliales y de las neuronas parasimpáticas. Las de origen vagal migran tempranamente cuando el tubo digestivo es de tamaño escaso y se distribuyen por la mayoría del tubo digestivo; las de origen sacro migran más tardíamente y se localizan solo en la parte más distal del intestino posterior. Los dos tipos de células se acomodarán como *plejos musculares submucosos de Meissner* y *plejos mientéricos de Aurbach* o a manera de *plejos extramurales de los mesenterios*, especialmente las provenientes de la cresta neural sacra (**Figura 1.18**) (11).

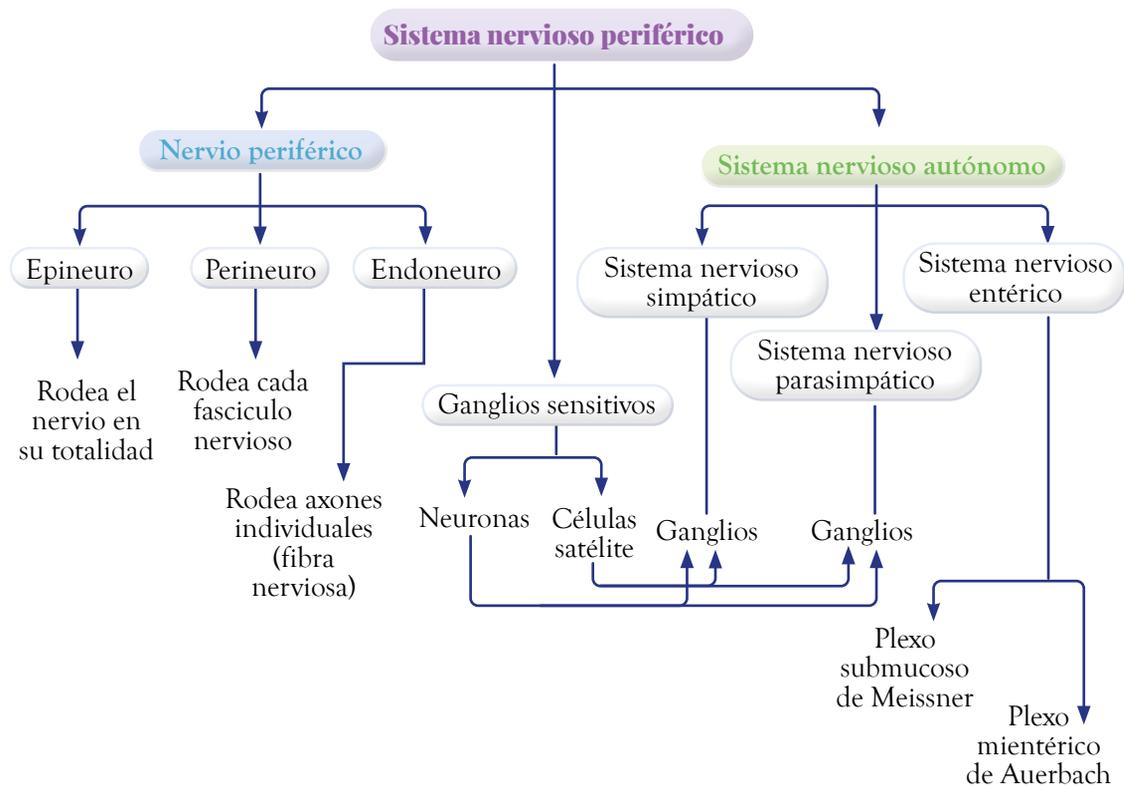


Figura 1.18. Estructura del Sistema Nervioso Periférico y su distribución como Sistema Nervioso Autónomo en el tracto gastrointestinal.

Fuente: adaptada de (11).

Esto determinará en un futuro las diferencias en los tipos de dolor en relación con el estómago y con los otros órganos abdominales, incluyendo el dolor proveniente de la misma pared abdominal.

Por otra parte, siendo el tubo digestivo una potencial fuente de entrada de gérmenes, el organismo tiene en la mucosa digestiva una gran barrera del sistema inmune, denominado GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) o Tejido linfóide asociado al tubo digestivo, a su vez componente de un sistema más general MALT (*Mucosal Associated Lymphoid Tissue*). El origen del GALT son células

linfoides provenientes de diferentes sitios del sistema hematopoyético, que luego por vía sanguínea recorren todo el organismo, muchas de las cuales invaden la esplacnopleura y dan origen a diversas formas de tejido linfático, como en el estómago donde amplias zonas de tejido linfático difuso ocupan la extensión tangencial del corión; y en otras como ileón y apéndice forman cúmulos de folículos linfáticos que se denominan Placas de Peyer (**Figura 1.19**). Vale precisar, como en los otros tejidos del estómago, pueden ser fuente de enfermedades como tumores del tipo linfomas asociados o no a MALT (13).

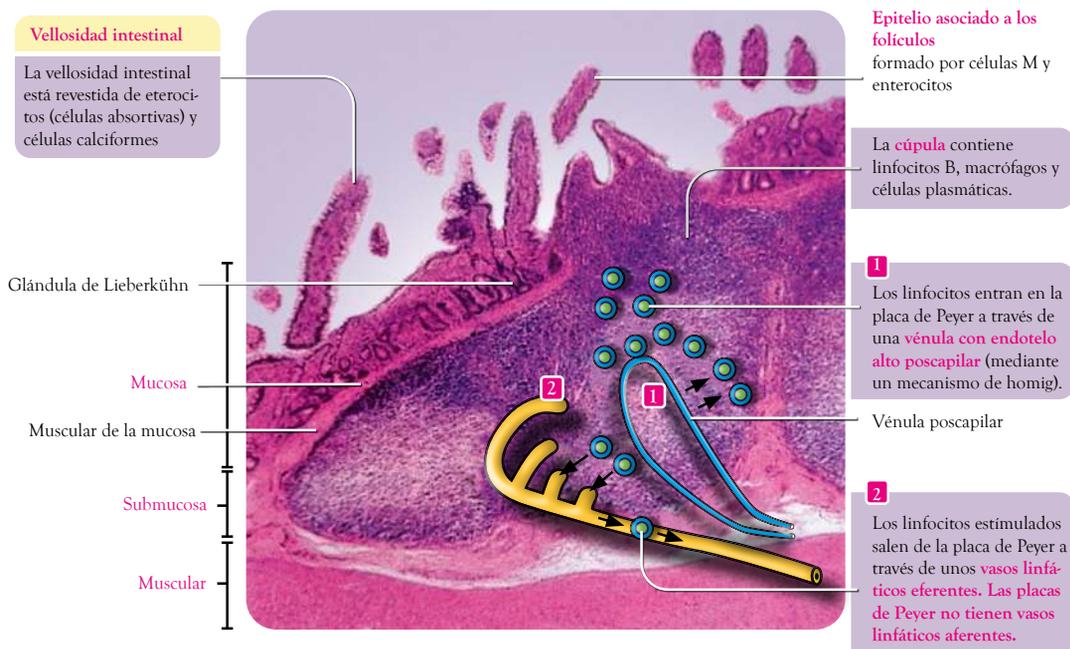


Figura 1.19. Estructura histológica de folículos linfoides agrupados que en intestino delgado se denominan Placas de Peyer.

Fuente: adaptada de (14).

Alteraciones del desarrollo del estómago

En la *fase presomítica*, las alteraciones son difíciles de clasificar, puesto que pueden provenir de problemas en la gametogénesis de los padres, en los principales comportamientos celulares y comportamientos moleculares del desarrollo no corregidos con la plasticidad o capacidad regulativa del embrión y que se pueden hacer aparentes mucho tiempo después, como malformaciones de causa genética, cromosómica o ambiental, que hacen que el embrión tenga malformación o muerte embrionaria o aborto espontáneo (3).

Ahora bien, durante la *gastrulación*, el embrión posee simetría bilateral; sin embar-

go, muchas de las estructuras viscerales, incluidas las de los sistemas digestivo, respiratorio y circulatorio, son asimétricas; esta asimetría estructural entre las mitades derecha e izquierda del cuerpo se ha llamado “lateralidad” o “asimetría derecha-izquierda”, que depende de señalización diferencial celular y de moléculas difusibles de la zona ventral del nódulo de Hensen (nodo ventral). En presencia de mutaciones de genes codificadores de proteínas como kinesina o dineína, requeridas para ciliogénesis y para movilidad ciliar, se generan defectos de lateralidad, como en el síndrome de Kartagener, que tiene *situs* inverso parcial o completo, bronquiectasias y senos paranasales. El *situs* inverso es una condición en la que usualmente hay dextroposición del

estómago y, a pesar de su infrecuencia, el síndrome puede ser diagnosticado en primera ocasión con la realización de una endoscopia digestiva (2-4, 9).

Durante el *periodo somítico*, entre los días 20 y 30 (incluida la 4.^a semana, días 21 a 28) se pueden generar alteraciones fenotípicas congénitas de algunos de los sistemas o de los órganos como agenesias o hipoplasias (por ej., pulmonares), que desencadenan fallas en el desarrollo del diafragma, conduciendo a localizaciones anómalas de órganos abdominales (incluido el estómago) en el tórax (14).

Como ya se ha mencionado, hacia la 5.^a semana pueden presentarse fallas en la *migración celular*, una de las cuales incluye las células de la cresta neural que migran a través de los mesos hacia el tubo digestivo, y que se traducirá en una falta de neuronas en sus paredes, tal como se aprecia en la enfermedad de Hirschprung. Aunque muy raro para el estómago, las fallas en la *migración de las células mio-blásticas* de los somitas que deben invadir la somatopleura pueden dar lugar a alteraciones de formación de las paredes musculares de los órganos (4, 13).

En la *fase del desarrollo del aparato digestivo* (entre las semanas 3.^a y 5.^a) son determinantes las *Interacciones endodermo-mesodermo visceral (Int e-m) de la esplacnopleura* y de otros tejidos *extraesplacnopleurales* como el septum transversum, plexos vasculares y nerviosos, y tejido linfático. Toda vez que el endodermo tie-

ne funciones emisoras de señales para el desarrollo de estructuras diferentes a las del sistema digestivo, tales como craneofaciales, cervicales, cardíacas, endocrinas, etc., se pueden presentar alteraciones tan severas que generan muerte intrauterina.

Por otra parte, otras alteraciones pueden permitir la viabilidad del feto y se pueden identificar en el neonato vivo. Una de ellas es la *estenosis hipertrófica del píloro* (conocida también como *EHP* o *enfermedad pilórica de Genevriet*), presente en 13/1.000 nacidos vivos, en proporción de 4 a 1 más frecuente en hombres, y que se constituye en una urgencia médico-quirúrgica. La reducción de la luz pilórica se debe a la hipertrofia e hiperplasia de la capa muscular de las fibras lisas circulares del canal pilórico, de alteración del tejido elástico de la submucosa y de un aumento del número de células ganglionares inmaduras. Esto se asocia a desregulación de moduladores de la contracción muscular local (vías VIP, encefalinas, prostaglandinas y óxido nítrico, entre otras). Se han descrito factores hereditarios que predispondrían su aparición, pues 7 % de los niños con EHP tienen padres con la misma enfermedad. Como factores ambientales desencadenantes se mencionan hipergastrinemia infantil, anomalías en la inervación del plexo mientérico y exposición a antibióticos macrólidos como eritromicina. La alteración macroscópica aparece al final del embarazo o después del nacimiento, manifestándose clínicamente hacia la 3.^a semana de vida con regurgitación de alimento, vómito eyecti-

vo no bilioso de contenido gástrico, que puede llevar a deshidratación con alteraciones hidroelectrolíticas. Esta condición, una vez controlada clínicamente, debe ser corregida quirúrgicamente mediante sección longitudinal extramucosa de la musculatura o sección submucosa endoscópica de esta (3, 15).

Alteraciones del desarrollo de órganos adyacentes y en relación al estómago (páncreas y diafragma)

En el desarrollo de dos órganos adyacentes, el estómago y el páncreas, se puede presentar el *páncreas heterotópico o ectópico*, que es la existencia de cúmulos de tejido pancreático de ubicación extrapancreática, presente entre el 0,6 y el 13,7 % de la población, y con presencia en el *estómago entre el 26-38 % de los casos*, en duodeno en 28-36 %, en yeyuno en 16 %; también, en menor proporción, en divertículo de Meckel, colon, esófago, vesícula biliar, hígado, ombligo, mesenterio y otros. Se le considera una metaplasia (transdeterminación) celular, pero otros consideran que se trata de desprendimientos de tejido pancreático y su posterior anclaje, crecimiento y mantenimiento dentro de la pared intestinal, con ubicación en la submucosa en el 50 % de los pacientes. Es usualmente único y asintomático, aunque se han descrito más de uno y también con complicacio-

nes como estenosis, úlceras, hemorragias, pancreatitis e invaginación intestinal. En condición asintomática y sin crecimiento durante el seguimiento, no requiere ningún tratamiento (16,17).

Otras anomalías congénitas en las cuales puede estar involucrado el estómago son las *malrotaciones intestinales* que, en sentido genérico, corresponden a cualquier alteración en la posición de las asas intestinales y, aunque pueden predisponer a una mayor frecuencia de obstrucción duodenal y volvulación de intestino medio, también se presentan como vólvulos gástricos (9).

A su vez, hay alteraciones en la formación del diafragma (que se completa hacia la 8.^a y 10.^a semanas y que produce la separación de la cavidad celómica en los compartimientos abdominal y torácico), que incluyen mutación del gen codificante de proteína wt1 (que genera déficit en calidad/cantidad de mesénquima de las membranas pleuroperitoneales entre la 4.^a y 6.^a semanas) y posterior alteración en la migración de mioblastos que deberían llenar esa zona o zonas deficitarias mesenquimatosas. Esto produce las *hernias diafragmáticas congénitas* en las que el estómago puede ser parte de los contenidos herniarios. La hernia diafragmática más frecuente en recién nacidos vivos es la de *Bochdaleck (HB)* (95% de los casos), en la que hay un cierre incompleto de alguna de las porciones laterales y posteriores del diafragma con la pared costal, más frecuente del lado izquierdo, con presencia de vísceras abdominales (incluido el estómago) en el tórax

que producen compresión del pulmón en fase de desarrollo, y que pueden generar hipoplasia o hipertensión pulmonar. Además, se puede asociar a otras malformaciones pulmonares, cardíacas, renales, gastrointestinales y del sistema nervioso central; se ha relacionado con exposición a talidomina, quininas, antiepilépticos, hijo de madre diabética, así como a síndromes genéticos como Fryns, Turner y Down. Puede constituirse en una urgencia médica vital y su no intervención puede llevar a 100 % de mortalidad. Su tratamiento es quirúrgico, pero con recidiva del 22 % en cierre primario y 40 % en cierre con material protésico (17-19).

Por otra parte, y menos frecuente, está la *hernia de Morgagni (HM)*, defecto diafragmático ventral y paraesternal, más prevalente del lado derecho, más frecuente en pacientes portadores de síndrome

de Down. Usualmente, no se manifiesta en fase neonatal ni como urgencia médica. Su saco herniario incluye en el 92 % al epiplón, colon en 58 % y estómago en 25 % (menos frecuentemente intestino delgado con 17 % y duodeno 8 %). Su tratamiento temprano también es quirúrgico (abierto o laparoscópico) con muy buen pronóstico (**Figura 1.21**) (18-20).

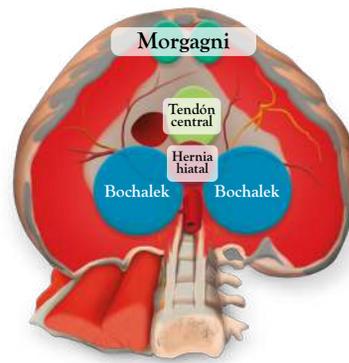


Figura 1.20. Ubicación anatómica de 3 zonas de hernias diafragmáticas.

Fuente: Adaptado de Keith W. Ashcraft 2001 Cirugía Pediatría McGraw-Hill

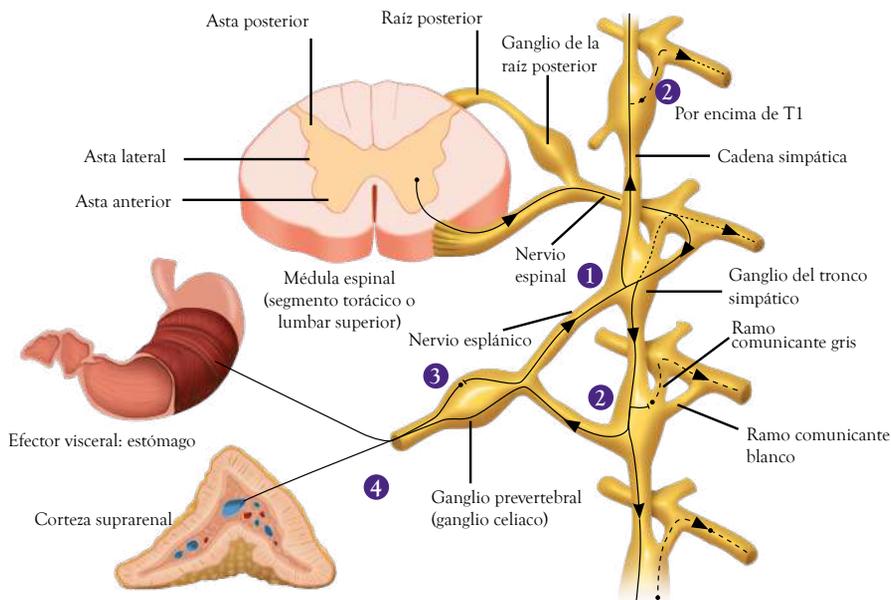


Figura 1.21. División simpática con las conexiones entre ganglios y neuronas postganglionares; en líneas continuas son las neuronas preganglionares y en interrumpidas las neuronas postganglionares.

Fuente: adaptada de (11).

A su vez, las *hernias hiatales (HH)* pueden tener relación con aspectos del desarrollo del septum transversum y, por tanto, del diafragma. La unión esofagogástrica (UEG) es diferente en los lactantes frente a los adultos: la forma es de un canal más estrecho; el esófago subdiafragmático es corto; el ángulo a nivel de UEG (o ángulo de His) es menos agudo, y la unión de la mucosa esofágica y gástrica es más difícil de reconocer, condiciones que pueden predisponer a los niños pequeños a mayor riesgo de HH y de reflujo gastroesofágico.

Las HH pueden ser por deslizamiento y paraesofágicas. Las *HH por deslizamiento* representan el 95 % de los casos, en donde hay pérdida de ángulo de His con formación de un tubo recto entre el esófago y el estómago, con dos zonas de constricción: una proximal, correspondiente al esfínter esofágico inferior (EEI), y otra distal, correspondiente al hiato diafragmático. Las *HH paraesofágicas* representan el restante 5 %, con mantenimiento del ángulo de His y de la ubicación del EEI por debajo del diafragma, pero hay con ascenso y herniación (a través del hiato ampliado y mal desarrollado) de parte del fondo y hasta del cuerpo gástrico, quedando el saco herniario al lado del esófago. En pacientes con hernias paraesofágicas de gran tamaño, se puede ocasionar un vólvulo del estómago con obstrucción pilórica, que condiciona urgencia médica manejable con cirugía (18-20).

Embriología, inervación sensitiva y dolor del estómago

El conjunto conocido como Sistema Nervioso Autónomo (SNA) corresponde a todas las partes de los sistemas nerviosos central y periférico que intervienen en la regulación y control de la función visceral, de manera que constituyen un conjunto de células y fibras nerviosas eferentes viscerales que van a tejidos distintos al músculo esquelético; también, de otro conjunto de fibras aferentes viscerales con fibras sensitivas que acompañan a las fibras motoras viscerales, que forman las ramas aferentes de muchos arcos reflejos viscerales. Estos reflejos viscerales pueden iniciarse con estímulos aferentes somáticos y, a la inversa, modificaciones viscerales pueden activar respuestas somáticas (20).

Como se mencionó previamente, los vasos sanguíneos y nervios del sistema nervioso autónomo que recibe el intestino primitivo a través de los mesenterios se disponen en forma segmentaria, irrigación e inervación originales que se retienen hasta la vida adulta y que se deben conocer desde su origen para entender el dolor que se origina en vísceras intestinales propias o en vísceras asociadas a ellas. Así pues, el dolor abdominal puede provenir de la columna vertebral y la pared corporal; de vísceras torácicas y abdominales; y de los revestimientos pleural, pericárdico y

peritoneal. Las vísceras desarrolladas en la línea media tienen innervación bilateral:

corazón, intestino y glándulas asociadas, y el bazo (**Figura 1.22**) (21, 22).

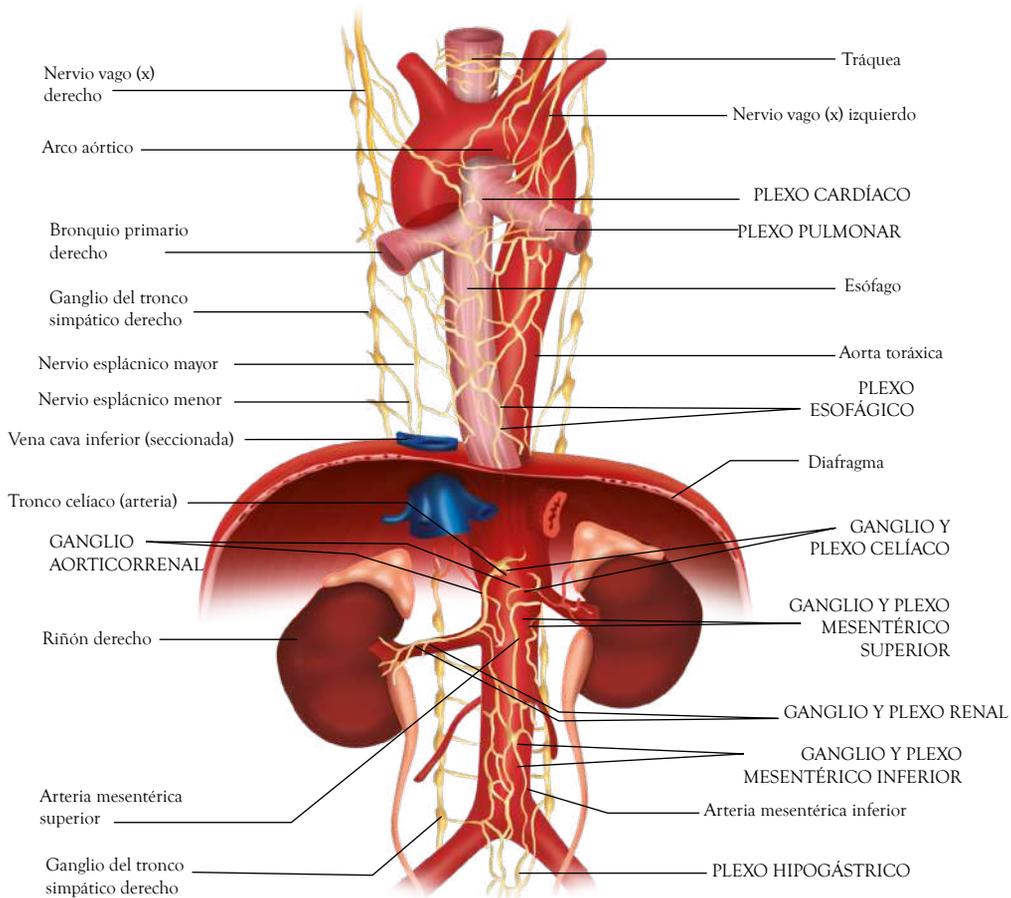


Figura 1.22. Base anatómica de innervación esplacnopleural gastrointestinal, con redes axonales simpáticas y parasimpáticas sensitivas autonómicas y de ganglios simpáticos. .

Fuente: adaptada de (11).

Por su parte, los extremos del tubo digestivo (proximal o estomodeo y distal o proctodeo) tienen origen ectodérmico y se van a unir con estructuras de origen endodérmico (parte faríngea proximal del intestino anterior y porción inferior de la membrana cloacal), a través de la membrana orofaríngea y de la membrana anal (que se permeabilizan a los 24 días y a la 7.^a semana, respectivamente, comu-

nicando el saco vitelino con la cavidad amniótica). Con esto se resalta que estos extremos descritos tienen innervación, irrigación sanguínea y drenaje linfático diferentes al resto del tubo digestivo (2, 20).

De todas maneras, el tubo digestivo puede producir dolor de tres niveles diferentes (intestino anterior, medio o posterior), en forma segmentaria, aunque hay que

tener en cuenta que en la vida adulta se pueden desarrollar anastomosis que pueden superponer zonas de inervación en estas zonas de unión (20).

Se ha de tener en cuenta que órganos como duodeno, páncreas, colon ascendente y descendente “pierden” su mesenterio dorsal y quedan adheridos a la pared corporal, y el dolor originado en ellos tiene consideraciones especiales, pues hay que recordar que la pared corporal posterior tiene irrigación e inervación de origen somatopleural y queda en contacto con las caras posterior y laterales de estas vísceras; no obstante, y a pesar de la contracción de su mesenterio, ellas mantienen en su cara anterior su irrigación e inervación independientes, que son de origen esplanopleural (Figura 1.23) (11, 21).

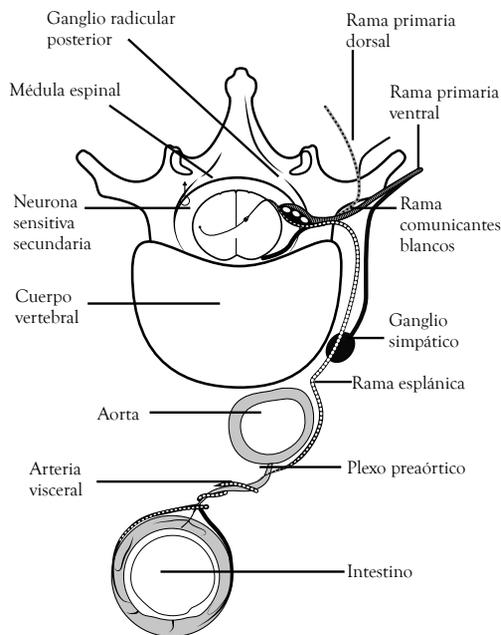


Figura 1.23. Inervación e irrigación esplanopleural de las vísceras.

Fuente: adaptada de (21).

De esta forma, y toda vez que el peritoneo visceral recibe irrigación visceral e inervación aferente del sistema autónomo, mientras que el peritoneo parietal recibe inervación somática y es irrigado por vasos de la pared abdominal, el *dolor procedente de peritoneo* (así este sea estructuralmente continuo) es diferente, pues las dos capas (visceral y parietal-somático) tienen vías sensitivas diferentes, con nivel de sensibilidad más intenso y agudo en las capas somáticas, mientras que es más sordo, persistente o espasmódico cuando proviene de las capas viscerales (11, 21).

Estructura adyacente al estómago es el diafragma, que procede del tabique transversal (a su vez procedente de la capa transversal del mesodermo), que en la 4.^a semana está en el área mediocervical, dando origen a la porción central del diafragma y a las células de Kupffer, fibrosas y hematopoyéticas del hígado (pues del esbozo hepático-endodérmico del intestino anterior en su parte más distal se origina el sistema biliar y los cordones de células hepáticas). Una vez formado y separado el hígado del resto del tabique transversal, este último, junto con lo aportado por la pared corporal y el mesenterio dorsal del esófago distal, forma el diafragma. El diafragma entonces desciende desde lo que se convertirá en la zona del cuello hasta su ubicación entre tórax y abdomen en el adulto; al hacerlo, los nervios de la parte central del diafragma (procedentes de los segmentos III, IV y V cervicales) descienden con él y se constituyen en los nervios frénicos; la parte periférica del diafragma, de origen diferente, es inervada por los mismos siete

nervios intercostales inferiores que inervan también la pared corporal adyacente (3, 21).

Por una parte, y como ya se mencionó arriba, algunas de las células de las crestas neurales forman neuronas sensitivas o aferentes de los ganglios radicales dorsales y en la región craneal de los ganglios sensitivos de los pares craneales V, VII, VIII, IX y X; por otra parte, algunas otras se convierten en células de ganglios del sistema autónomo y en células cromafines que forman los paraganglios y la médula de la glándulas suprarrenales (2, 3, 11, 21).

En el desarrollo, los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas medulares se encuentran en los ganglios radiculodorsales y sus proyecciones periféricas atraviesan las raíces posteriores y se unen a los nervios espinales, que si inervan a estructuras somáticas se mantienen con dichos nervios espinales, distribuyéndose a través de las ramas primarias posterior y anterior. De esta forma, las paredes laterales y anterior del abdomen están inervadas por los segmentos VII a XII dorsales y el I nervio espinal lumbar (**Figura 1.24**) (11, 21).

Además, si las proyecciones neuronales están destinadas a las vísceras, siguen diferente camino hacia su destino pues pasan por los ramos comunicantes de los nervios espinales hacia los ganglios simpáticos y parasimpáticos; luego, a los plexos periarteriales y, posteriormente, estas fibras nerviosas forman un espiral alrededor de las arterias viscerales y sus

ramas, para finalmente llegar a las vísceras (3, 4, 11, 21).

En lo referente a las vías simpáticas aferentes, los troncos simpáticos se distribuyen desde el cráneo hasta el cóccix, y se fusionan hasta formar 4 ganglios cervicales, 12 dorsales, 4 lumbares, 4 sacros (todos estos en pares, bilaterales) y 1 ganglio impar delante del cóccix. Los troncos simpáticos entran al abdomen por detrás de los ligamentos arqueados mediales y descienden por los surcos ubicados entre los bordes anteriores de los músculos psoas y los cuerpos vertebrales. En la pelvis entran por delante del ala del sacro y luego se unen en posición medial hasta llegar al ganglio impar coccígeo. Las proyecciones neuronales de los nervios sensitivos entonces pueden dirigirse hacia arriba o hacia debajo de la cadena simpática, pero finalmente la abandonan para seguir los nervios esplácnicos, que tienen también otro tipo de fibras del sistema nervioso autónomo con diversas funciones (2-4, 11, 21).

Se identifica entonces la formación de tres grandes nervios: de las ramas esplácnicas de los segmentos V a IX de la cadena simpática se forma el nervio esplácnico mayor; de las ramas de los segmentos X y XI, el nervio esplácnico medio; y de las ramas del segmento XII, el nervio esplácnico inferior. Los tres nervios toman dirección hacia abajo por delante de los cuerpos vertebrales dorsales y perforan los pilares del diafragma, para entrar al abdomen y alcanzar el plexo periaórti-

co. Así, al abdomen entran las cadenas simpáticas y los tres nervios espláncnicos, las primeras con ingreso hasta la pelvis; pero los nervios espláncnicos más otras ramas nerviosas pequeñas de los primeros nervios lumbares forman una gran red densa y alargada situada en la cara anterior de la aorta y de sus ramas prin-

cipales (en especial de las arterias gastrointestinales), de manera que se identifican y definen tres grupos nerviosos principales: ganglio celiaco (responsable y en estrecha relación con la inervación del estómago), ganglio mesentérico superior y ganglio mesentérico inferior (**Figura 1.25**) (11, 20, 21).

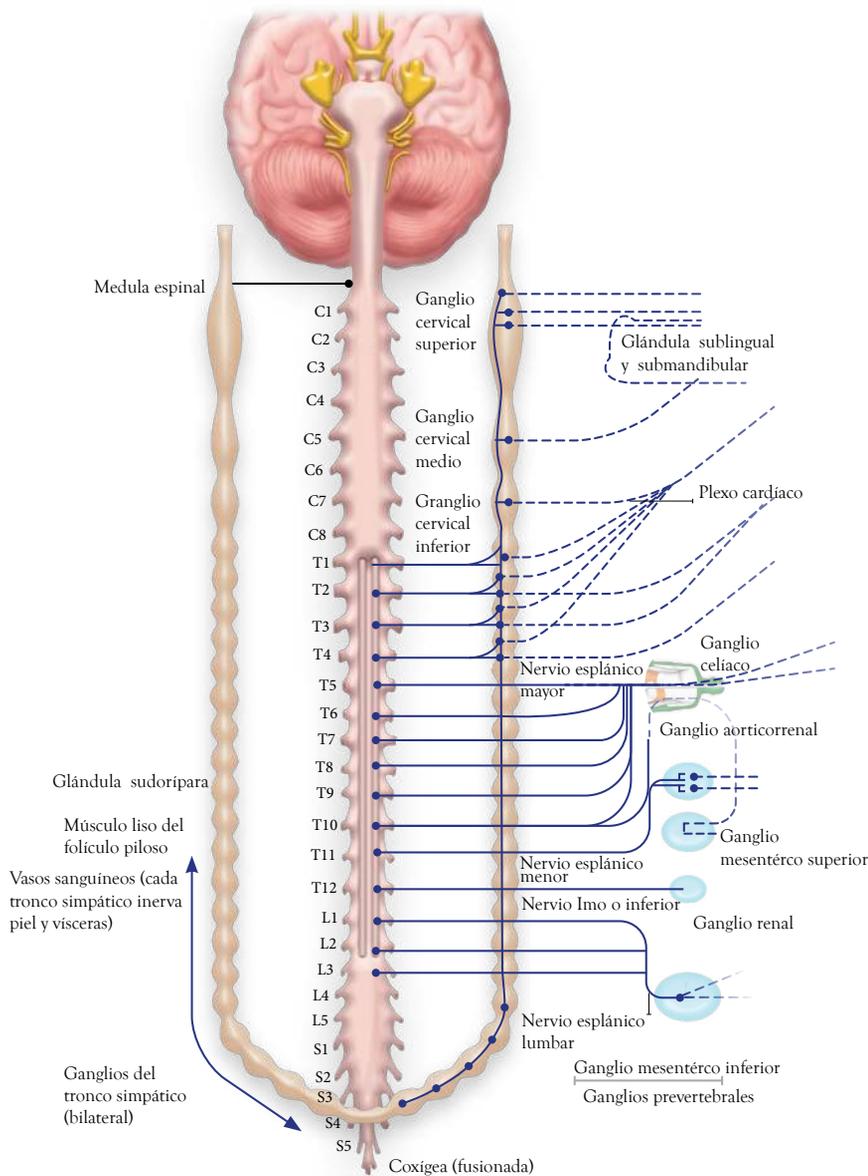


Figura 1.24. Proyecciones nerviosas de células de ganglios simpáticos de la raíz dorsal.
Fuente: adaptada de (11).

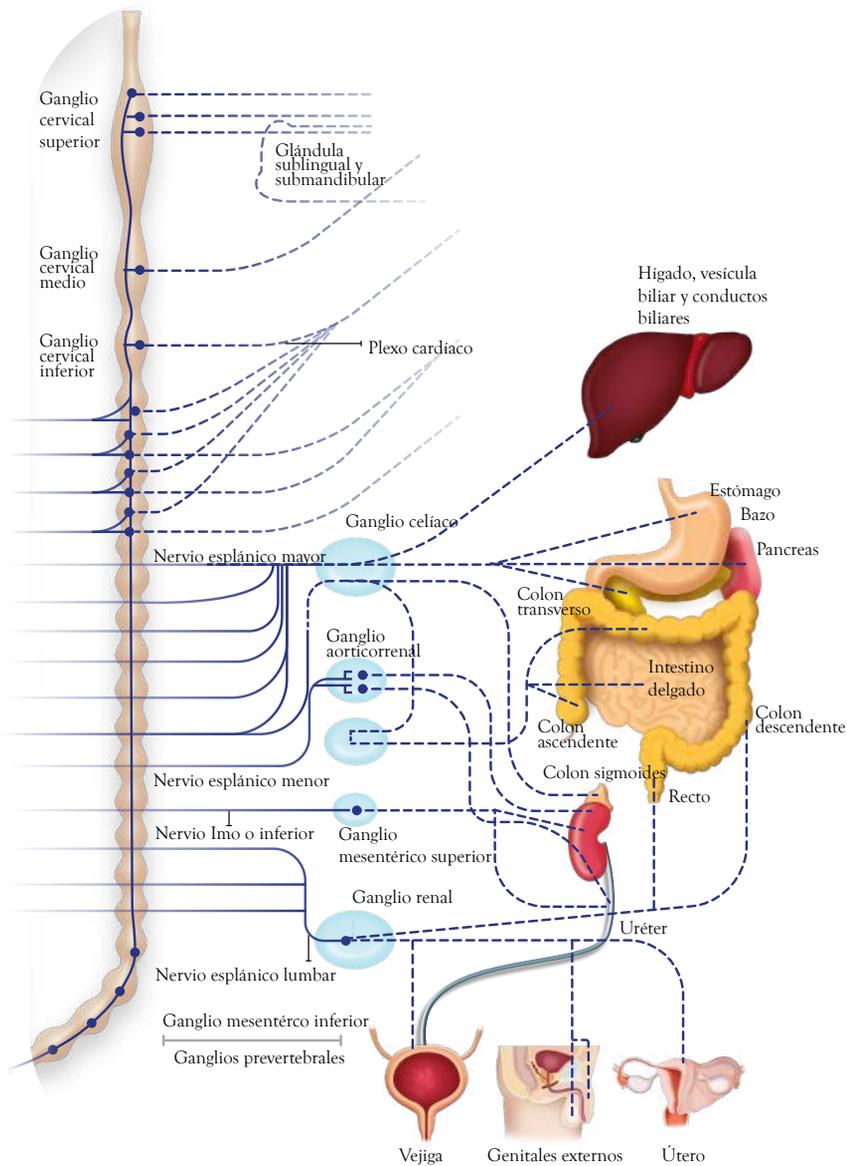


Figura 1.25. Sistema nervioso autónomo simpático y su correlación gastrointestinal

Fuente: adaptada de (11).

En relación con las vías parasimpáticas aferentes, el único nervio craneal de importancia para el dolor abdominal es el *nervio vago* (par craneal X), aunque las ramas espláncicas del II, III y IV nervios sacros se deben incluir en el sistema nervioso aferente. Los cuerpos celulares de

las neuronas primarias del nervio vago se encuentran a nivel del foramen yugular o justo debajo de él y las proyecciones de las neuronas aferentes viscerales primarias; además de distribuirse en el tórax (corazón, nervios laringeos recurrentes, plexo cardíaco, gran plexo esofágico), entran al

abdomen con los nervios gástricos anterior y posterior. El nervio gástrico anterior procede del nervio vago izquierdo e inerva al estómago, píloro, duodeno, hígado y páncreas. Por su parte, el nervio gástrico izquierdo procede del vago dere-

cho y manda ramos al estómago y al plexo celiaco que a su vez las distribuye a estructuras derivadas del intestino anterior y al plexo mesentérico superior para su distribución a estructuras derivadas del intestino medio (**Figura 1.26**) (2-4, 11, 20).

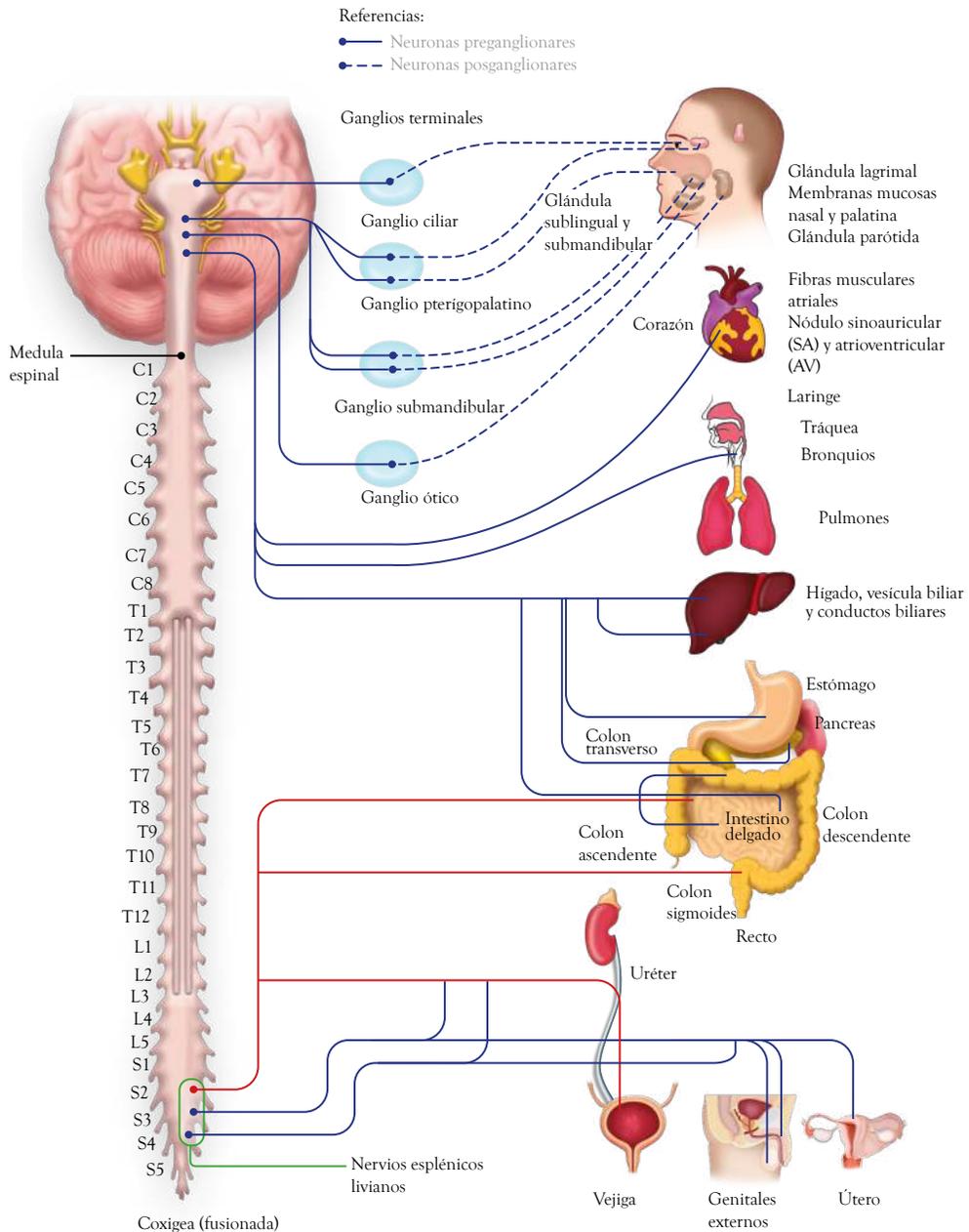


Figura 1.26. División parasimpática del sistema nervioso autónomo y su correlación gastrointestinal.

Fuente: adaptada de (11).

Respecto al estómago, y en general a todas las vísceras, hay que recordar de nuevo que sus nervios aferentes llegan como parte del plexo en espiral que se forma alrededor de la arteria o arterias que los van a irrigar. Por lo tanto, el nivel segmentario embriológico del origen de la víscera determina en gran parte su inervación y esa inervación, de acuerdo con cada una de las divisiones embriológicas del tubo digestivo, irá con la arteria que irriga esa parte.

De esta forma, la arteria de la parte caudal del intestino anterior (sitio de origen del estómago) es el tronco celiaco y los nervios del plexo celiaco van con esta arteria y con todas sus ramas; de manera que todo lo que derive del intestino anterior y esté por debajo del diafragma (incluido el bazo) reciba fibras sensitivas que pasan por el plexo celiaco y los nervios vagos, y el dolor puede transcurrir en gran parte por los nervios de los segmentos V al IX dorsales, que siguen el trayecto de los nervios espláncnicos mayores (11, 20, 21).

Así, las vísceras gastrointestinales (incluido el estómago) se desarrollan originalmente en la línea media, tienen inervación bilateral, por lo que en el adulto el dolor visceral es interpretado como procedente de la línea media y no de la posición de la víscera, y se siente en el epigastrio procedente de estructuras del intestino anterior o sus derivados; el dolor ubicado en la región periumbilical procede de estructuras del intestino medio; y en el hipogastrio, de aquellas del intestino posterior proximal; a su vez, si el dolor

es en la pelvis, podrá originarse de estructuras derivadas de la cloaca. Sin embargo, la combinación de fibras sensitivas dentro de las ramas nerviosas espinales puede tener ramificaciones ascendentes y descendentes que puedan dar una explicación anatómica a fenómenos de dolor referido, defensa muscular, hiperalgesia e hiperestesia. Por su parte, el dolor proveniente de órganos retroperitoneales o parietales está asociado a inervación sensitiva somática segmentaria y a fenómenos focales de lateralización y ubicación específica del eventual órgano afectado y causante del estímulo doloroso, ya sea por estímulos químicos, mecánicos, eléctricos o térmicos extremos (**Figura 1.27**) (20).

Entendido el proceso embriológico de inervación, la distensión rápida del estómago produce dolor visceral, por ejemplo, luego de ingerir algunos alimentos o líquidos en poco tiempo y en cantidades excesivas (mediante estimulación mecánica o química) y bajo condiciones de inflamación, congestión o edema de la mucosa gástrica, incluso de la pared, sin incluir la serosa. Cuando la inflamación o infiltración se extiende más allá de la serosa gástrica y llega al peritoneo parietal, se siente un dolor somático (del tipo dolor referido o irradiado, dolor con irritación peritoneal y con contracción o defensa muscular regional).

Entonces, y para concluir, el dolor originado en el estómago procede de inervación sensitiva proveniente de los nervios espláncnicos mayores (de segmentos dorsa-

les D5 hasta D 9) y de los nervios vagos (pares craneales X). Los tipos de dolor que se pueden producir son visceral, ubi-

cado en la zona media del epigastrio, y somático, en la zona media del epigastrio y en el cuadrante superior izquierdo (20).

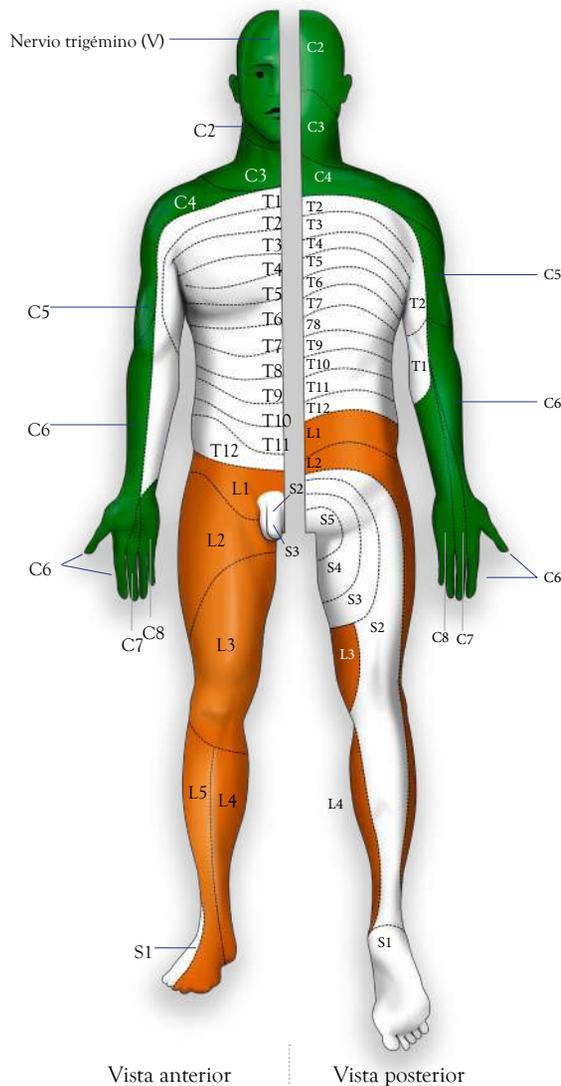


Figura 1.27. Inervación sensitiva somática segmentaria.
Fuente: adaptada de (11).

Conclusiones

La lectura de este capítulo es una invitación y tributo a recordar la importancia de la investigación de las ciencias básica, toda vez que ella nunca ha concluido y,

por el contrario, está dando las vías de comprensión del desarrollo biológico moderno a través del entendimiento de los mecanismos moleculares que coordinan la organogénesis gástrica, la regulación de expresión de genes, la estructura

y función del genoma del papel de las células madre en etapa embriogénica y de adultos, en reprogramación nuclear, en el entendimiento del cáncer y otras enfermedades, lo que a su vez posibilitará innovaciones en ingeniería de tejidos y aproximaciones a medicina personalizada que ya se están desarrollando e implementando (10, 22).

Referencias

1. Borghi L. Girolamo Fabrizi d'Acquapendente (c. 1533-1619). *J Med Biogr.* 2011 May;19(2):69. doi: 10.1258/jmb.2010.010016
2. Sadler TW. Langman. Embriología médica. 13ª ed. Madrid; Editorial Wolters Kluwer; 2016.
3. Flores V. Embriología humana. Bases moleculares y Celulares de la Histogénesis, la Morfogénesis y las Alteraciones del Desarrollo. Madrid; Editorial Médica Panamericana; 2015.
4. Moore K L. Embriología Clínica. México; Editorial Interamericana; 1975.
5. Wilson DJ, Bordoni B. Embryology, Bowel. 2020 Jul 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
6. Carlson B. Embriología básica de Patten. México; Interamericana MCGraw-hill; 1990.
7. San Roman AK, Shivdasani RA. Boundaries, junctions and transitions in the gastrointestinal tract. *Exp Cell Res.* 2011 Nov 15;317(19):2711-8. doi: 10.1016/j.yexcr.2011.07.011
8. Wang S, Walton KD, Gumucio DL. Signals and forces shaping organogenesis of the small intestine. *Curr Top Dev Biol.* 2019;132:31-65. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.001
9. Hikspoors JPJM, Kruepunga N, Mommen GMC, Peeters JPWU, Hülsman CJM, Eleonore Köhler S, Lamers WH. The development of the dorsal mesentery in human embryos and fetuses. *Semin Cell Dev Biol.* 2019 Aug;92:18-26. doi: 10.1016/j.semcd.2018.08.009
10. Thompson CA, DeLaForest A, Battle MA. Patterning the gastrointestinal epithelium to confer regional-specific functions. *Dev Biol.* 2018 Mar 15;435(2):97-108. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.01.006
11. Tortora G, Derrickson B. Principles of anatomy and physiology Thirteenth Edition. John Wiley and Sons, Inc; 2012.
12. McCracken KW, Wells JM. Mechanisms of embryonic stomach development. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 Jun;66:36-42. doi: 10.1016/j.semcd.2017.02.004

13. Lamps, Montgomery, Owens, Polydorides, Lauwers, Purdy, Bihlmeyer, Srivastava. *Diagnostic Pathology: Gastrointestinal*. Salt Lake: Lippincott Williams & Wilkins; 2009
14. Mitsunaga M, Urushihara N, Fujimoto Y, Sakamoto K. [Management of gastrointestinal malformations in children with asplenia syndrome]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2011 Jul;112(4):250-4.
15. Knouff S, Klein A, Kaminski M. Pyloric atresia in the neonate. *Neonatal Netw*. 2014 Nov-Dec;33(6):329-35. doi: 10.1891/0730-0832.33.6.329
16. Persano G, Cantone N, Pani E, Ciardini E, Noccioli B. Heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract in children: a single-center experience and a review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2019 Nov 9;45(1):142. doi: 10.1186/s13052-019-0738-3
17. Kosiński P, Wielgoś M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management - literature review. *Ginekol Pol*. 2017;88(1):24-30. doi: 10.5603/GP.a2017.0005.
18. Dumpa V, Chandrasekharan P. Congenital Diaphragmatic Hernia. 2020 Dec 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
19. Longoni M, Pober BR, High FA. Congenital Diaphragmatic Hernia Overview. 2006 Feb 1 [updated 2020 Nov 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
20. Curry DE. Dolor abdominal, etiopatogenia, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Barcelona; Ediciones Doyma; 1982
21. Bao T, Liang H, Deng J, Jiao X. [Variation and research progress of celiac trunk branch]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2014 Aug;17(8):848-50.
22. Rabouille C, Deschamps J. On the shoulders of Hubrecht: From embryos to stem cells. *Dev Biol*. 2017 Aug 15;428(2):264-272. doi: 10.1016/j.ydbio.2016.10.005

Anatomía y microanatomía del estómago

Dr. Rafael Polo Ospino

Cirujano general
Gastroenterólogo clínico-quirúrgico

Abreviaturas: EE (ecoendoscopia), EUS (endosonografía), UE (ultrasonido endoscópico), LSE (lesiones subepiteliales), TCE (transcavidad de los epiplones), NBI (imagen de banda estrecha), BLI (imagen de luz azul), FICE (mejoramiento del color en imágenes espectrales), I-Scan Imaging (Endoscopia con imagen mejorada, Pentax Medical), RDI (red dichromatic imaging). POEM (Per Oral Endoscopic Myotomy), G-POEM (Gastric-Per Oral Endoscopic Myotomy), RSET/STER (resección submucosa endoscópica tunelizada), FTER (Full Thicknes Endoscopic Resection)

Introducción

La anatomía es la ciencia que estudia la estructura, forma y relaciones de las diferentes partes del cuerpo de los seres vivos, esto incluye todas aquellas estructuras que pueden ser vistas macroscópicamente (sin ayuda de magnificación) y microscópicamente (con ayuda de magnificación), aunque típicamente se usa para referirse a la anatomía macroscópica. En la actualidad, con los avances en técnicas de imagen y procedimientos endoscópicos, debemos

involucrar en este término la anatomía microscópica, que colinda con la histología superficial en la llamada biopsia óptica, aunque sin llegar a invadir el campo de la histología. (1)

Este capítulo de anatomía del estómago muestra, en gran parte, la correlación anatómica con los estudios imagenológicos y endoscópicos actuales y con algunas técnicas endoscópicas modernas que ameritan un conocimiento amplio de la macro y microanatomía gástrica.

Definición

El estómago es una porción dilatada del tubo digestivo con forma de “J” localizada entre el esófago (proximalmente) y el duodeno (distalmente) (**Figura 2.1**), que corresponde a la porción proximal infra-diafragmática de este. Su función principal es la de ser reservorio de los alimentos ingeridos. Allí continúa el proceso digestivo secuencial físico y químico que promueve la fragmentación, la digestión enzimática y la absorción de nutrientes.

El jugo gástrico convierte gradualmente los alimentos en una mezcla semilíquida llamada quimo y permite, además, su liberación controlada hacia el duodeno. Las secreciones autocrinas, paracrinas y hormonales de las células endocrinas localizadas en la pared gástrica en conjunto con otras células y órganos contribuyen en el proceso digestivo al regular la nutrición y controlar el apetito con factores mecánicos y hormonales, lo cual es importante en el manejo quirúrgico de la obesidad. (2-6)

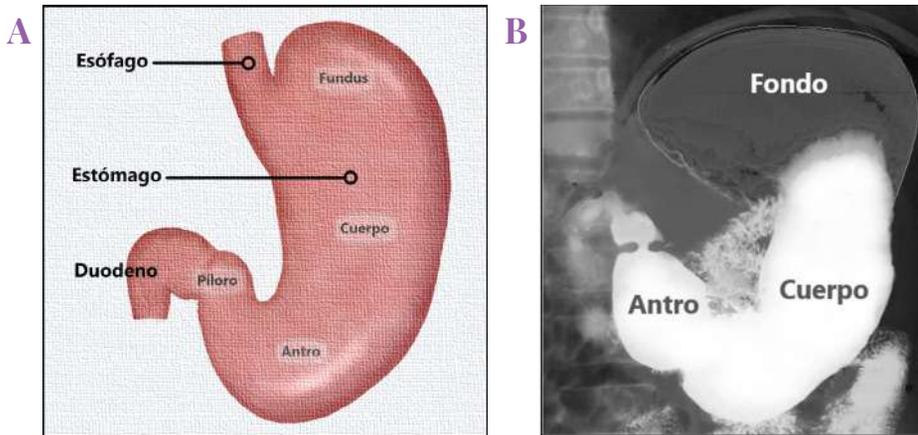


Figura 2.1. A. Estómago; B. Rayos X de estómago.

Fuente: propiedad del autor.

Ubicación

El estómago es un órgano intraperitoneal situado en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Ocupa una parte del epigastrio, de la región umbilical y el hipocondrio izquierdo proyectándose superficialmente hacia estas referencias anatómicas (**Figura 2.2**). Se encuentra localizado en el espacio supramesocólico,

entre la cúpula diafragmática izquierda y el lóbulo hepático izquierdo, y por delante del páncreas (**Figura 2.3**). La proximidad del estómago a otros órganos abdominales como el hígado y el páncreas permite que a través de las técnicas de imagen endoluminal, como la ecografía endoscópica, se evalúen las vísceras intraabdominales e incluso se puedan realizar intervenciones terapéuticas por esta vía. (2, 4, 7)

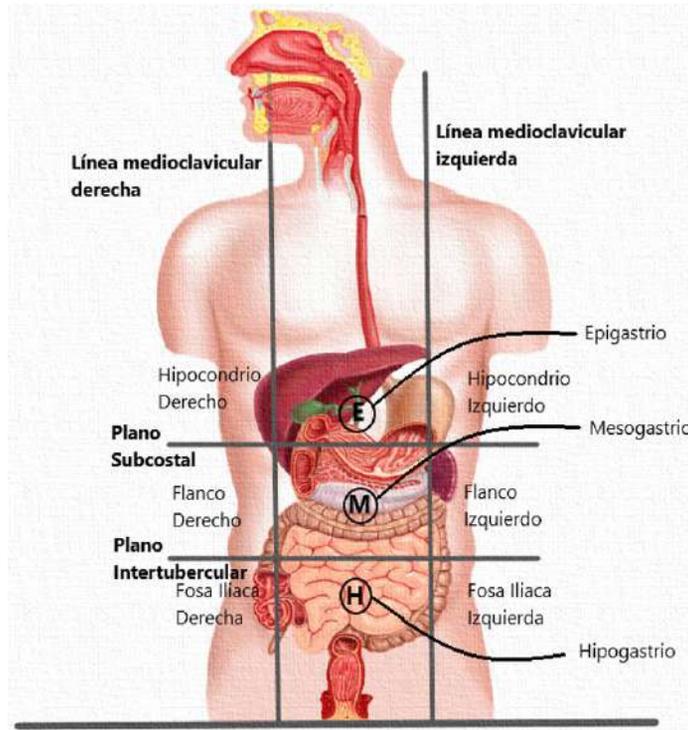


Figura 2.2. Topografía abdominal.

Fuente: propiedad del autor.

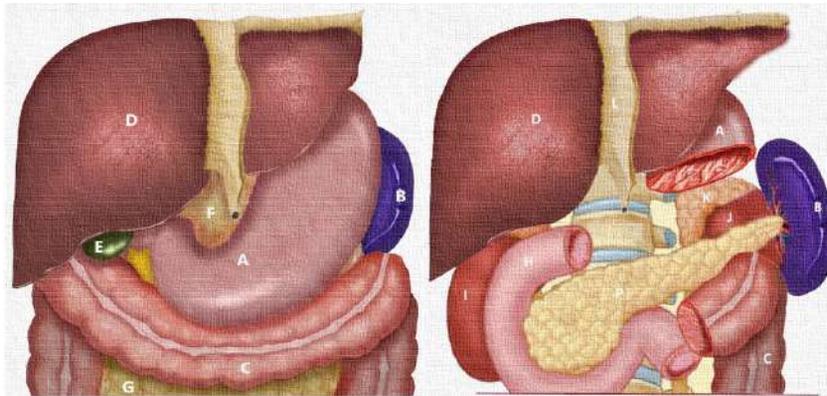


Figura 2.3. Relaciones del estómago. A. Estómago; B. Bazo; C. Colon transverso; D. Hígado; E. Vesícula biliar; F. Epiplón menor; G. Epiplón mayor; H. Duodeno; I. Riñón derecho; J. Riñón izquierdo; K. Glándula suprarrenal izquierda; L. Ligamento falciforme; M. Páncreas.

Fuente: propiedad del autor.

Morfología del estómago

La forma, tamaño, posición y dimensiones del estómago varían de persona a persona, de acuerdo con factores como edad, sexo,

postura, tono muscular y el momento fisiológico. En promedio mide 25 cm en su eje longitudinal, 12 cm en su eje transverso y 8 cm en su eje anteroposterior. El hábito corporal del individuo también modifica dichos

parámetros, lo que hace que el estómago sea más elongado con un eje longitudinal mayor en los asténicos y más horizontalizado en los pínicos. La capacidad del estómago para agrandarse y así acomodar los alimentos ingeridos se ve facilitada por su mesenterio laxo, su amplia distensibilidad y su ubicación. Cuando el estómago está casi vacío, el volumen gástrico se aproxima a unos pocos cientos de mililitros, cuando está distendido con alimentos puede alcanzar entre 1,5 y 2 L.

Morfología externa

El estómago tiene forma de “J”, con una porción descendente o vertical y una porción horizontal; cuando está distendido, adquiere una apariencia piriforme. Posee dos extremos u orificios: uno superior llamado cardias y otro inferior, el píloro.

Tiene dos caras, una anterior y otra posterior que están en contacto cuando el órgano está vacío (Figura 2.4).

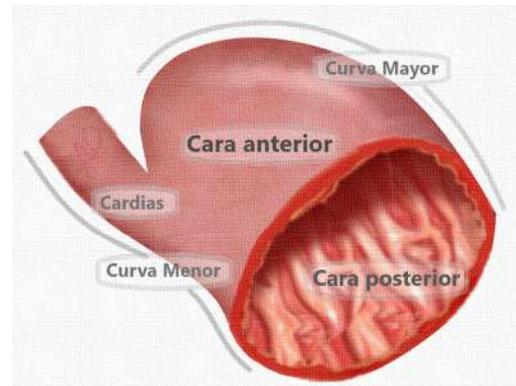


Figura 2.4. Caras del estómago.

Fuente: propiedad del autor.

Clásicamente, el estómago está dividido en cuatro regiones que pueden definirse por medio de criterios anatómicos o histológicos: cardias, fondo, cuerpo y región antropilórica (Figura 2.5). (3)

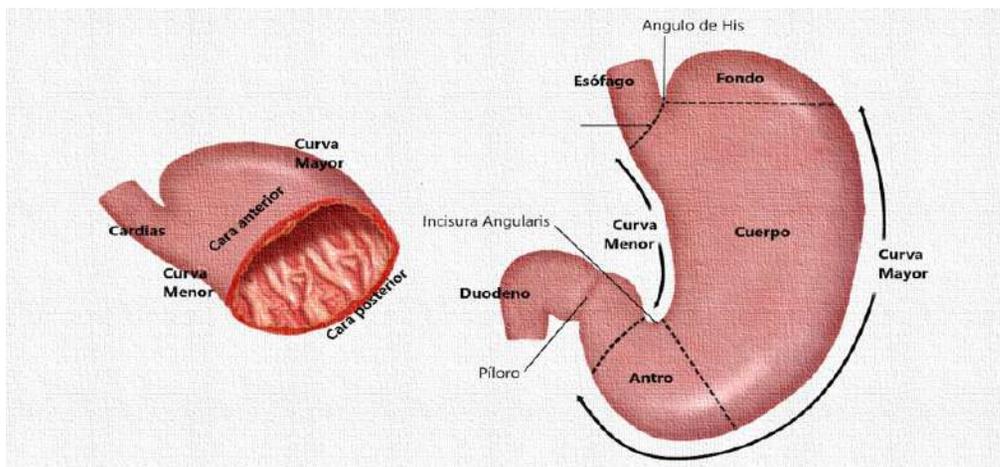


Figura 2.5. División anatómica del estómago. *Cardias*: área del estómago que comunica con el esófago superiormente. *Fondo*: parte superior del estómago justo por debajo de la cúpula izquierda del diafragma. *Cuerpo*: parte del estómago entre el fundus y el antro pilórico. *Antro pilórico*: porción distal del estómago ubicada entre el cuerpo y el conducto pilórico. *Píloro*: músculo esfinteriano del píloro; se une a la porción superior (primera) del duodeno. *Curvatura mayor*: borde izquierdo del estómago, convexo, con el omento mayor suspendido de su borde. *Curvatura menor*: borde derecho del estómago, el omento menor se inserta en ella y se extiende hacia el hígado (ligamento hepatogástrico).

Fuente: propiedad del autor.

El cardias es la pequeña y mal definida área del estómago inmediatamente adyacente a la unión con el esófago y ubicada al nivel de T11, levemente a la izquierda de la línea media; rodea la unión gastroesofágica en su vertiente gástrica y comunica el esófago con el estómago. Es la parte más fija de este último y es el punto de demarcación entre ambas curvaturas. A la derecha, el esófago continúa suavemente con la curvatura menor y el antro, donde se encuentra una muesca o angulación denominada la incisura angularis que marca el límite entre el cuerpo y la porción antropilórica. A la izquierda se encuentra una indentación hacia arriba denominada la incisura cardial o ángulo de His, que se vuelve más pronunciada cuando la porción superior del estómago (fundus, fórnix o tuberosidad mayor) está llena y se abomba proximalmente hacia el diafragma. El cardias no constituye un verdadero esfínter, pero los elementos que lo rodean contribuyen a evitar el reflujo gastroesofágico haciendo la función de una válvula. Dichos elementos son los siguientes:

- *Fibras musculares de disposición elíptica (lazada de Jefferson o corbata suiza):* son continuación de las fibras longitudinales musculares del esófago.
- *Roseta mucosa esofágica:* es la protrusión de la misma en la cavidad gástrica.
- *Ángulo de His o cardioesofagotuberositario:* formado por el margen izquierdo del esófago abdominal con la continuidad del fondo gástrico, agudo y

con abertura súpero izquierda. La ampliación de este ángulo, hecho visible en las hernias hiatales, es una causa de reflujo gastroesofágico.

- *Válvula de Gubaroff:* es un repliegue mucoso que corresponde al vértice del ángulo de His que protruye en la cara interna del estómago. Ascende, a modo de válvula, cuando aumenta la presión gástrica, ocluyendo el cardias e impidiendo el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.
- *Ligamento frenogástrico:* vincula el fundus gástrico con la cara inferior del diafragma, manteniendo el ángulo de His.

El ángulo de His, la válvula de Gubaroff y el ligamento frenogástrico son algunos de los elementos anatómicos que suelen ser reparados en las intervenciones quirúrgicas antirreflujo. (3, 7)

El fundus gástrico es la porción superior dilatada del estómago, que se relaciona con la cúpula izquierda del diafragma y está limitada inferiormente por el plano horizontal del ángulo de His. El fundus puede estar dilatado por la presencia de gas, líquido, alimentos o cualquier combinación de ellos. Su continuación es la porción principal del estómago (corpus o cuerpo) la cual se mezcla imperceptiblemente con la porción antropilórica.

El cuerpo, la porción principal del estómago, se encuentra entre el fundus y el

antro pilórico, limitado distalmente por una línea que inicia en la incisura angularis y corta perpendicularmente la curvatura mayor del estómago.

El antro es la región distal del estómago, se puede dividir en una porción proximal o vestíbulo y una porción distal o antro pilórico que termina distalmente con el canal del piloro o pilórico, un canal estrecho (1-2 cm de diámetro) que conecta el estómago con el duodeno.

El piloro es un engrosamiento de la capa muscular circular con algunas fibras longitudinales entrelazadas, que constituyen un verdadero esfínter. Se halla en un estado de contracción tónica generando una zona de alta presión que regula el vaciado gástrico hacia el duodeno. Suele visualizarse en la superficie del órgano debido a un surco determinado por dicho esfínter y que, habitualmente, está recorrido por la vena pilórica (vena subserosa de Mayo), aunque su reconocimiento palpatorio es más exacto. (2, 3, 7)

Podría decirse que la división del estómago es arbitraria y se realiza mediante el trazo de 2 líneas: una horizontal que pasa por el ángulo de His hacia la curvatura mayor y otra oblicua desde la incisura angularis también hasta la curvatura mayor, demarcando las regiones descritas (**Figura 2.5**). Cabe mencionar que existe controversia acerca del antro —localizado en la porción horizontal del estómago— y su límite proximal real, dada la disociación anatómo-histológica, ya que, según las observaciones

histopatológicas, existen glándulas antrales localizadas proximalmente más allá del límite clásicamente aceptado. La delimitación correcta del antro es necesaria e importante para realizar una antrectomía completa en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa y erradicar en forma eficaz las células productoras de gastrina. (7)

El estómago también consta de dos bordes o curvaturas:

- *Curvatura menor*: cóncava, corta, localizada arriba y a la derecha del estómago. Allí se encuentra la incisura angularis que es la parte más inferior de la curvatura y señala la unión del cuerpo y la porción antropilórica del estómago.
- *Curvatura mayor*: forma el borde convexo y más largo del estómago. Inicia en el ángulo de His y se extiende hasta el piloro; pasa inferiormente hacia la izquierda desde la unión del quinto espacio intercostal y la línea medio clavicular y luego se curva hacia la derecha hasta alcanzar el antro pilórico.

Las dos curvas se unen en el cardias proximalmente y en el piloro distalmente.

Desde la perspectiva endoscópica, estas divisiones anatómicas y puntos de referencias son indispensables para la correcta localización de las potenciales lesiones que se visualicen durante un estudio y para definir la proyección topográfica en caso de resección endoscópica o quirúrgica (**Figura 2.6**).

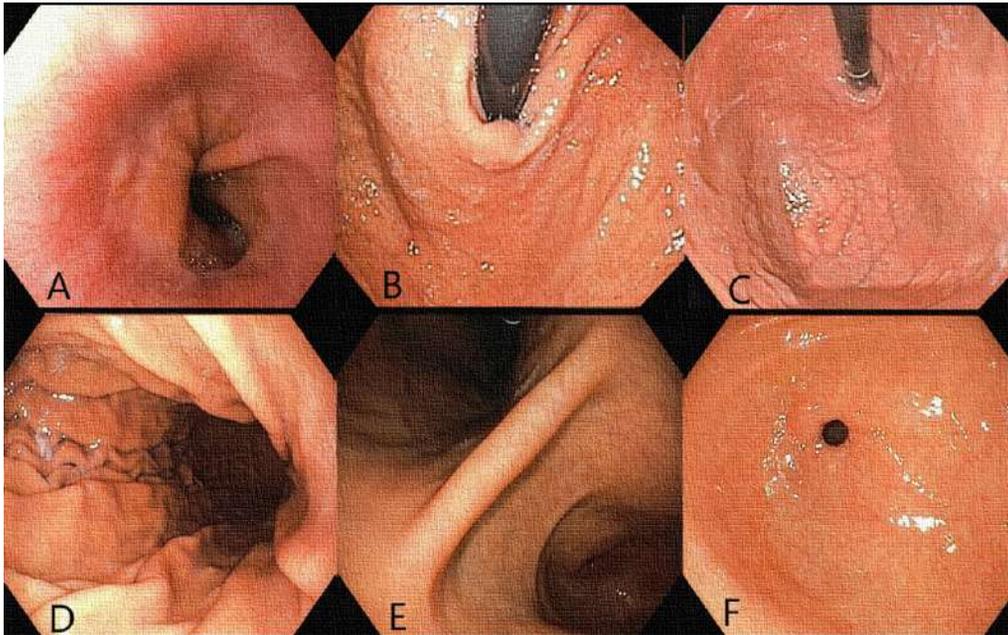


Figura 2.6. Visión endoscópica de los segmentos del estómago. **A.** Unión gastroesofágica; **B.** Cardias; **C.** Fundus; **D.** Cuerpo; **E.** Incisura angularis; **F.** Antro y píloro.
Fuente: propiedad del autor.

Constitución de la pared gástrica

Las paredes del estómago están conformadas por cuatro capas de tejido: mucosa, submucosa, muscularis propia y serosa (**Figura 2.7**). (2, 5)

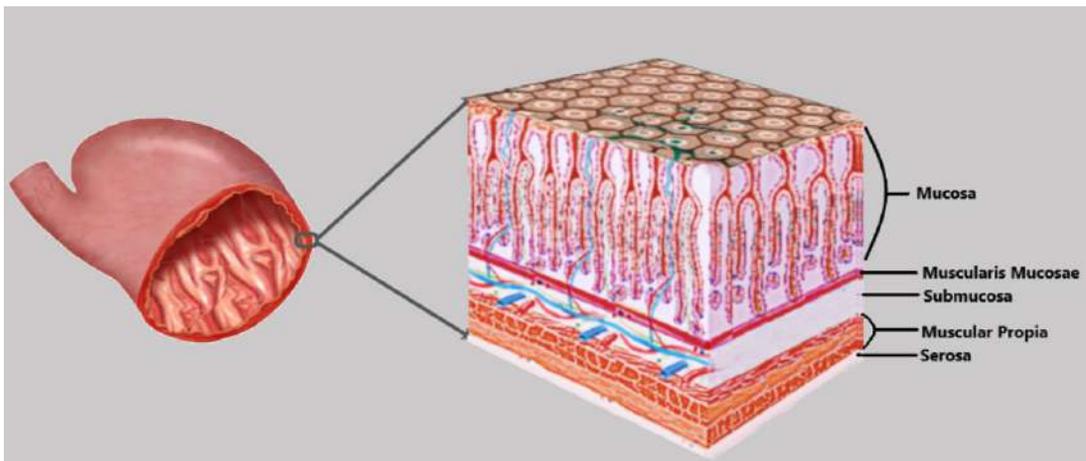


Figura 2.7. Capas de la pared del estómago.
Fuente: propiedad del autor.

- **Mucosa:** está compuesta por epitelio de revestimiento; lámina propia, formada por tejido conectivo laxo rico en vasos sanguíneos, linfáticos, y tejido linfoide, así como por glándulas del estómago; y muscular de la mucosa que corresponde a músculo liso en dos disposiciones, circular interna y longitudinal externa. Su función es permitir el movimiento de la mucosa independientemente del resto de las capas.
- **Submucosa:** Constituida por tejido conectivo denso no modelado, rico en vasos sanguíneos y linfáticos. Contiene al plexo submucoso de Meissner.
- **Muscular propia de la pared del estómago:** La muscular de la pared del estómago comprende una serie de tres capas musculares entre la submucosa y la serosa: la capa muscular longitudinal más externa, la capa muscular circular media y la capa muscular oblicua más interna (**Figura 2.8**).

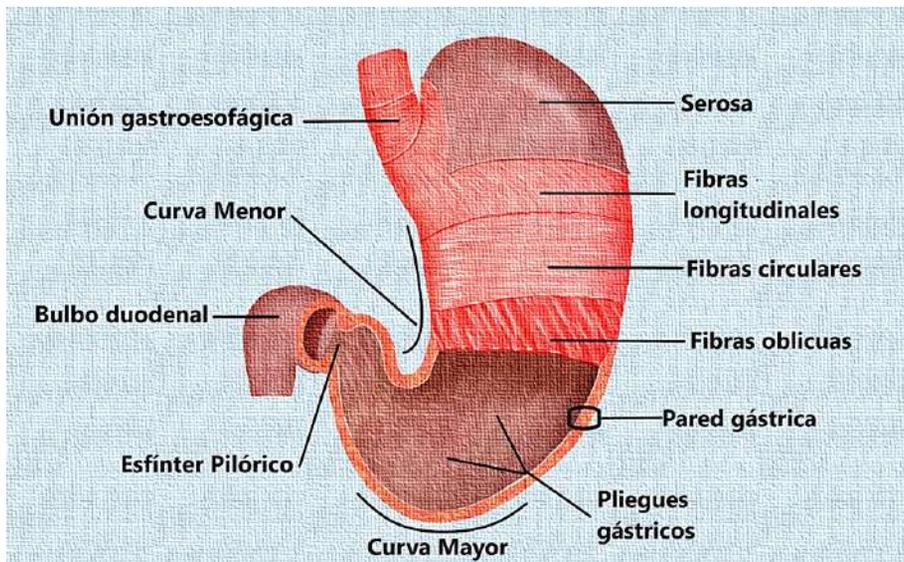


Figura 2.8. Capas musculares de la pared gástrica. Las fibras oblicuas se extienden en forma incompleta sobre las paredes gástricas anterior y posterior.

Fuente: propiedad del autor.

- La capa muscular longitudinal del estómago se concentra proximalmente en la unión gastroesofágica y a lo largo de las curvaturas mayor y menor hasta unirse cerca del piloro. La capa muscular circular cubre completamente el estómago y es contigua al músculo del esfínter esofágico inferior proximalmente y forma una banda engrosada en el piloro distalmente. Finalmente,

la capa muscular oblicua más interna se extiende de forma incompleta sobre las paredes gástricas anterior y posterior. (8)

- *Serosa o adventicia*: Es la capa más externa del estómago y se encuentra en relación con los órganos y estructuras adyacentes. Está constituida por tejido conectivo laxo y mesotelio.

En este capítulo se le da una gran importancia a la necesidad de conocer la conformación de la pared gástrica y sus capas en especial la capa muscular o muscularis propia, debido al auge en los procedimientos endoscópicos diagnósticos y quirúrgicos actuales, dentro de los cuales encontramos la cromosondoscopia, los procedimientos endosonográficos diagnósticos y terapéuticos, algunas resecciones endoscópicas y la novedosa cirugía de tercer espacio (G-POEM, STER, FTER).

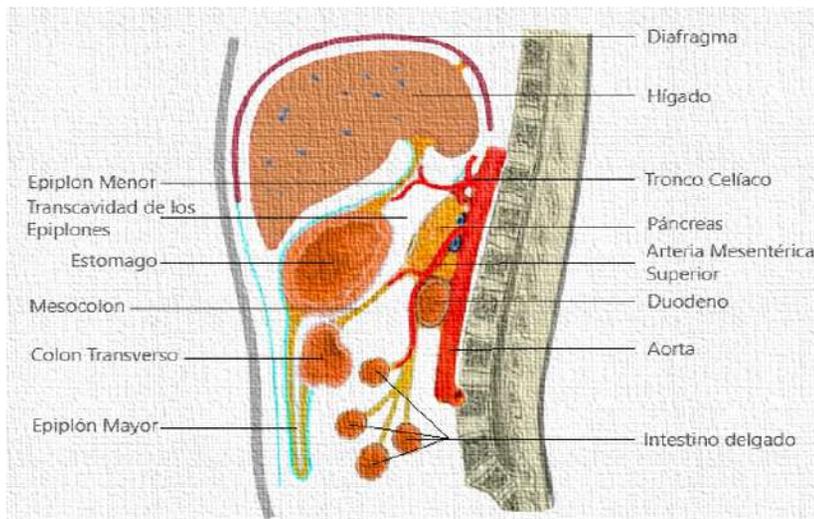
Relaciones del estómago

El estómago es considerado un órgano intraperitoneal móvil. Está cubierto por el peritoneo del abdomen supramesocólico, excepto donde los vasos sanguíneos discurren a lo largo de sus curvaturas mayor y menor, y en dos pequeñas áreas situadas en la superficie posterior del cardias. Esta característica se puede observar durante la vagotomía supraselectiva en la curvatura menor y durante la ligadura de los vasos gástricos cortos en la esplenectomía. Las

dos capas del peritoneo están presentes por delante y por detrás de los mismos.

El estómago está relacionado estrechamente con otros órganos en forma directa o a través de epiplones (omentos mayor y menor) y ligamentos, todo lo cual tiene gran importancia en la determinación del compromiso de otros órganos en la patología gástrica y en la extensión de la enfermedad neoplásica por continuidad o al sistema linfático proximal y lejano.

Topográficamente, el estómago ocupa el epigastrio y el hipocondrio izquierdo en una celda llamada espacio subfrénico izquierdo cuyos límites son: hacia arriba, el diafragma y el hígado; hacia abajo, el colon transverso con su mesocolon y, hacia adentro, la región celiaca de Lushcka que contiene el tronco celiaco y los ganglios celiacos. Anteriormente, el estómago se relaciona con el diafragma, el lóbulo izquierdo del hígado y la pared anterior del abdomen. Posteriormente, se relaciona con la bolsa omental o transcavidad de los epiplones; la cara posterior del estómago constituye la mayor parte de la pared anterior de la bolsa omental cuya pared posterior, el lecho gástrico, está formado por la cúpula izquierda del diafragma, el bazo, el riñón izquierdo, la glándula suprarrenal izquierda, la arteria esplénica, el páncreas y el mesocolon transverso. El colon transverso se relaciona inferior y lateralmente con el estómago mientras discurre a lo largo de la curvatura mayor de este hacia la flexura cólica izquierda (**Figuras 2.3, 2.9 y 2.10**). (3, 5, 9)



Estructura	Descripción
Omento (epiplón) mayor	Un (delantal) de peritoneo que cuelga de la curvatura mayor del estómago; se repliega hacia atrás sobre si mismo para unirse al colon transverso
Omento (epiplón) menor	Doble capa de peritoneo que se extiende desde la curvatura menor del estómago y la porción proximal del duodeno hasta el hígado (ligamentos hepatoduodenal y hepatogástrico)
Ligamentos peritoneales	Doble capa de peritoneo que une vísceras a las paredes del abdomen o a otras vísceras

Figura 2.9. Vista sagital de las relaciones del estómago.

Fuente: propiedad del autor

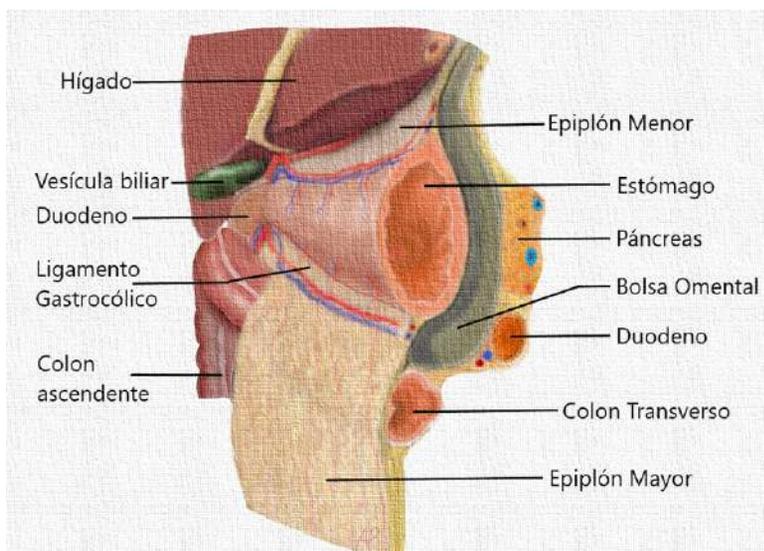


Figura 2.10. Corte oblicuo del estómago y órganos adyacentes.

Fuente: propiedad del autor.

Ligamento gastrohepático (epiplón menor)

Es un pliegue peritoneal de dos capas que une el estómago con el hígado (Figura 2.11). Dispuesto en un plano frontal, se extiende desde el hilio hepático hasta la curvatura menor del estómago y se dirige hacia arriba formando el mesenterio ventral del esófago abdominal. El ligamento contiene habitualmente la arteria y vena gástricas izquierdas, la división hepática del tronco vagal anterior, las divisiones gástricas anterior y posterior de los troncos vágales (nervios de Latarjet), y ganglios y vasos linfáticos. Distalmente y a la derecha, el ligamento gastrohepático contiene ramas de la arteria y vena gástricas derechas. En esta región se encuentran

un borde libre o derecho, que contiene al pedículo hepático con la arteria hepática común, la vena Porta y la vía biliar principal, constituyendo el límite anterior del hiato de Winslow, vía de ingreso a la transcavidad de los epiplones. En ocasiones, este borde libre se adhiere a la primera porción del duodeno formando el ligamento colecistoduodenal o hepatoduodenal. (10)

En el epiplón menor se distinguen tres porciones: 1) Superior o pars condensada: contiene las ramas de los nervios vagos. 2) Media o pars flácida: translúcida, contiene la rama hepática del tronco hepatocoronario, cuando esta existe. 3) Inferior o pars pediculada: contiene los elementos del pedículo hepático (Figura 2.11).

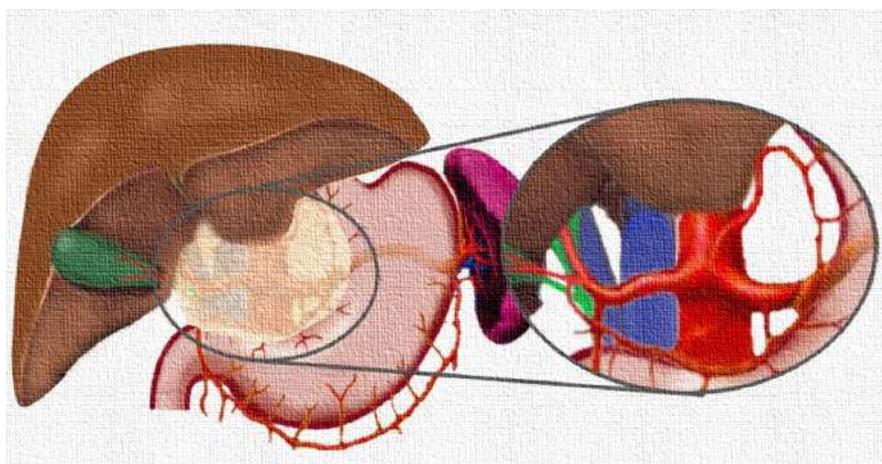


Figura 2.11. Epiplón menor.
Fuente: propiedad del autor.

Epiplón mayor

También denominado omento mayor o delantal epiploico. Ha sido reconocido

como un órgano por derecho propio, con muchas y diversas funciones, que van desde su habilidad para atenuar la diseminación de la sepsis en la peritonitis, hasta

su actuación como una fuente de factores angiogénicos y hemostáticos involucrados en la reparación y curación tisular.

Consiste en una doble hoja de peritoneo, doblada sobre sí misma de manera que tiene cuatro capas. Las dos capas del omento mayor se extienden en sentido caudal desde la curvatura mayor del estómago y el comienzo del duodeno hasta el peritoneo parietal posterior terminando en un borde libre de longitud variable; se repliegan hacia atrás sobre sí mismos enlazando el estómago con el colon transversal y el bazo, cubriendo durante su recorrido las vísceras inframesocolónicas.

En el epiplón mayor se distinguen dos porciones: una superior, también llamada ligamento gastrocólico, y una inferior que correspondería al epiplón mayor propiamente dicho, que lleva las ramas descendentes de la arcada gastroepiploica y contiene tejido celuloadiposo, el cual se encuentra en cantidad variable de acuerdo a la conformación de la persona. (2, 5, 9, 11)

Ligamento gastrocólico

Formado por dos hojas provenientes del revestimiento peritoneal anterior y posterior del estómago que se unen al llegar a la curvatura mayor. Se encuentra dispuesto en un plano frontal y hace parte del epiplón mayor, extendiéndose desde la curvatura mayor del estómago y la primera porción del duodeno hasta el colon transversal, con el que se fusiona. Proximalmente y hacia la izquierda continúa

con el ligamento gastroesplénico relacionándose estrechamente con el bazo. El ligamento gastrocólico contiene el círculo arterial de la curvatura mayor: las arterias y venas gastroepiploicas derechas e izquierdas. (2, 10)

Ligamento gastroesplénico

Formado por las hojas que cubren el estómago y que a nivel de la porción superior de la curvatura mayor se unen y se dirigen hacia el hilio esplénico. En el interior del ligamento gastroesplénico se encuentran: en la parte superior, las arterias y venas gástricas cortas y los ganglios linfáticos. En la parte inferior, la arteria y la vena gastroepiploicas izquierdas, las ramas terminales de la arteria esplénica y los ganglios linfáticos. (2, 10)

Ligamento gastrofrénico o suspensorio

Formado por ambas hojas del peritoneo visceral del fundus que se reflejan hacia el diafragma. Puede contener pequeñas ramas de la arteria diafragmática inferior, pero en su parte superior presenta un área avascular a través de la que se puede introducir el dedo con seguridad y se puede colocar un dren de Penrose alrededor del cardias para traccionar el esófago hacia abajo. Se trata de una maniobra útil en las vagotomías y en los procedimientos antirreflujo. (10) En la parte inferior del ligamento gastrofrénico se encuentran las arterias y venas gástricas cortas, así como los ganglios linfáticos.

Transcavidad de los epiplones (TCE)

También llamada bolsa epiploica es un espacio virtual localizado por detrás del estómago y por delante del páncreas, y limitado por los epiplones antes descritos (**Figura 2.10**). La transcavidad propiamente dicha se extiende desde el foramen de la bursa omentalis hasta el hilio esplénico y los epiplones pancreático esplénico y gastroesplénico. (2)

Circulación y drenaje linfático

Irrigación arterial del estómago

Es bien sabido que el estómago se encuentra entre los órganos mejor vascularizados del tracto digestivo: no solamente está irrigado por muchas arterias, sino que, además, su pared contiene también una rica red vascular anastomótica intrínseca y extrínseca. La irrigación sanguínea arterial del estómago contiene una red bien desarrollada de vasos anastomosados que provienen del tronco celíaco como son: arteria hepática común, arteria gástrica izquierda o coronaria estomáquica y la arteria esplénica. Estas arterias forman dos arcos arteriales: uno, situado a lo largo de la curvatura menor que es irrigada desde arriba por la arteria gástrica izquierda y desde abajo por la arteria gástrica derecha o pilórica, una rama de la arteria hepáti-

ca común o de la arteria gastroduodenal (que es una rama de la arteria hepática común). El otro arco arterial irriga los dos tercios inferiores de la curvatura mayor que está irrigada por debajo del fundus por la arteria gastroepiploica izquierda (rama de la arteria esplénica) y desde abajo por la arteria gastroepiploica derecha (una de las ramas terminales de la arteria gastroduodenal) que, en general, terminan anastomosándose entre ellas de modo que completan el arco arterial de la curvatura mayor. La irrigación arterial del fundus gástrico y la parte superior izquierda de la curvatura mayor proviene de las arterias gástricas cortas que se originan en la arteria esplénica (**Figura 2.12**). (3-5, 7, 10)

Tronco celíaco

El tronco celíaco proporciona toda la sangre arterial del hígado, el estómago, el omento mayor y el bazo, y contribuye, en gran parte, a la vascularización del páncreas. Nace de la cara anterior de la aorta, ligeramente a la izquierda de la línea media e inmediatamente inferior a las arterias frénicas inferiores y se encuentra rodeado por ganglios y nervios del plexo celíaco, así como por nódulos linfáticos. El tronco celíaco mide de 1 a 3 cm de longitud, y se extiende hasta el borde superior del cuerpo del páncreas, alcanzando su extremo derecho cerca del cuello del mismo en donde termina. El tronco celíaco termina dividiéndose en tres ramas: la arteria gástrica izquierda, la arteria hepática común y la arteria esplénica. (12)

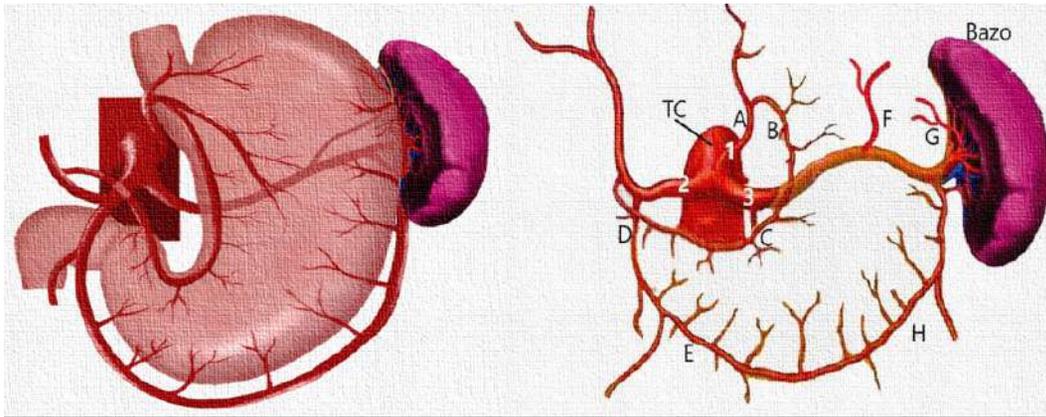


Figura 2.12. Irrigación arterial del estómago. Tronco celíaco: **1) Arteria gástrica izquierda:** A. Rama ascendente; B. Rama descendente. **2) Arteria hepática:** C. Gástrica derecha; D. Gastroduodenal; E. Gastroepiploica derecha (ramas principales). **3) Arteria esplénica:** F. Gástrica posterior; G. Gástricas cortas; H. Gastroepiploica izquierda (ramas principales). El tronco celíaco proporciona toda la sangre arterial del hígado y del estómago.

Fuente: propiedad del autor.

Arteria gástrica izquierda

También denominada arteria coronaria estomáquica, la arteria gástrica izquierda es la de mayor calibre que irriga el estómago. En aproximadamente el 90 % de los individuos nace del tronco celíaco; en el 4 % se origina en el tronco gastroesplénico; en el 3 % tiene un origen directo en la aorta y en el 2 % es una rama del tronco hepatogástrico. Después de su nacimiento se dirige hacia arriba y a la izquierda retroperitonealmente hasta el tercio proximal de la curvatura menor del estómago. En el 95 % de los casos genera ramas esofágicas, con lo que da origen a ramas esofágicas ascendentes (entre 1 y 3) en el 78 % de los casos y a una rama cardioesofágica que irriga el esófago, el cardias y el fondo. Después de dar la rama cardioesofágica y antes de alcanzar la curvatura menor, se divide en una rama anterior que envía ramas a la pared gástrica anterior y

otra rama posterior que, de forma similar, irriga la pared gástrica posterior, describe una curva descendente hacia la derecha y recorre, a continuación, toda la curvatura menor. Habitualmente, terminan anastomosándose con las ramas terminales de la arteria gástrica derecha. (10, 12, 13)

No es infrecuente (15 % a 20 % de los casos) que en la arteria gástrica izquierda se origine una arteria hepática izquierda aberrante por lo cual la ligadura proximal de la arteria gástrica izquierda podría dar lugar, en ocasiones, a isquemia hepática aguda del lado izquierdo. (4)

Existen muchas anastomosis entre las ramas esofágicas y gástricas. La presencia de anastomosis entre las ramas esofágicas, intercostales, la frénica inferior izquierda y la gástrica izquierda puede ocasionar una hemorragia retrógrada problemática

procedente de estas ramas en la cara posterior del esófago. (10)

En los casos de cáncer gástrico, en los cuales se realiza una gastrectomía casi total radical dejando un remanente gástrico del 5 % con una anastomosis gastroyeyunal, o en cirugía bariátrica (bypass gástrico), al preservar la rama ascendente de la arteria gástrica izquierda se logra una anastomosis gastroyeyunal mejor irrigada, lo que disminuye las complicaciones relacionadas con el déficit de la irrigación arterial inherentes a la anastomosis esofagoyeyunal, entre las que se destaca la filtración de la anastomosis. (13)

Arteria gástrica derecha

La arteria gástrica derecha es una rama delgada que se origina, normalmente, en la arteria hepática común (50 % al 68 % de las veces) o en la arteria hepática izquierda (28,8 % al 40,5 %). Da origen a una o más ramas suprapilóricas. Las ramas anteriores y posteriores procedentes de la anastomosis con los vasos infrapilóricos y con la arteria supraduodenal proporcionan irrigación a la unidad gástrica distal (antro, conducto pilórico, y parte de la primera porción del duodeno). La arteria gástrica derecha desciende en el espesor del omento menor, anterior a la vena porta hepática, hace un trayecto recurrente oblicuo inferior y a la izquierda hasta el borde superior del duodeno, cruza el borde superior del píloro y recorre una distancia de 4 a 6 cm a lo largo de la curvatura menor antes de anastomosarse con la arteria gástrica izquierda. (10, 12)

Arteria esplénica

La arteria esplénica es la rama más voluminosa del tronco celíaco. En su origen, la arteria esplénica está separada del origen de la arteria hepática común por la vena gástrica izquierda. Está en relación con el borde superior del cuerpo del páncreas, pero pronto se sitúa en la cara posterior de este órgano y discurre de derecha a izquierda sobre esta cara, a lo largo del borde superior de la glándula, describiendo sinuosidades que son visibles superiormente a dicho borde. En el extremo lateral del cuerpo del páncreas, la arteria franquea el borde superior de la glándula y pasa anterior a la cola del páncreas; después, discurre en el ligamento pancreato-esplénico y se divide en las proximidades del hilio esplénico en dos ramas terminales, una superior y otra inferior. (12)

Arterias gástricas cortas

Se encuentran en número de dos a siete y se dirigen al estómago en el espesor del ligamento gastroesplénico; una de ellas, más voluminosa, se ramifica en la cara posterior del fundus gástrico hasta el cardias: es la arteria gástrica posterior. Las arterias gástricas cortas pueden desprenderse del tronco de la arteria esplénica, de sus ramas terminales o de sus ramas hiliares. Los vasos gástricos cortos proporcionan la vascularización arterial del fondo y de la parte superior del cuerpo del estómago y, aunque sus ramas se distribuyen tanto en la superficie anterior como en la posterior del mismo, se considera que la irrigación de la superficie posterior es bastante mayor. (2, 10, 12)

Arteria gástrica posterior

Se puede originar de forma variable en el segmento proximal, medio, o distal de la arteria esplénica; se dirige hacia arriba por la cara posterior del estómago para terminar vascularizando el esófago distal, el cardias y el fondo gástrico. (12)

Arteria gastroepiploica derecha

También denominada arteria gastrointestinal derecha, en la mayoría de los casos la arteria gastroepiploica derecha es una rama de la arteria gastroduodenal. Ocasionalmente se origina en la arteria mesentérica superior o en la arteria pancreatoduodenal superior anterior. Después de dar origen a una rama infrapilórica, la arteria recorre la curvatura mayor dentro del ligamento gastrocólico y da origen a un número entre 8 y 18 ramas pares o impares anteriores y posteriores para la pared gástrica antes de unirse con la arteria gastroepiploica izquierda.

Arteria gastroepiploica izquierda

También denominada arteria gastrointestinal izquierda, es la rama más larga de la arteria esplénica y tiene un origen tan variable como el de las arterias gástricas cortas. Nace, en general, del tronco de la arteria esplénica cerca de su bifurcación o bien de su rama inferior. Al igual que las arterias gástricas cortas, se dirige al estómago por el ligamento gastroesplénico y bordea la curvatura mayor de izquierda a derecha dando origen a la arteria epiploica izquierda y a las epiploicas anteriores para, finalmente,

anastomosarse con la arteria gastroepiploica derecha. (2, 10, 12)

Arteria gastroduodenal

La arteria gastroduodenal se origina como una de las dos ramas terminales de la arteria hepática común, rama del tronco celiaco. Poco después de su inicio, la arteria gastroduodenal da origen a las arterias supraduodenal, retroduodenal y pancreatoduodenal superior posterior. Termina dividida en las arterias pancreatoduodenal superior anterior y la arteria gastroepiploica derecha. (10)

Esta densa red anastomótica que rodea el estómago, formada por vasos que se ramifican desde las arterias principales descritas, aportan un rico suministro de sangre al estómago lo cual hace que la isquemia gástrica sea poco común, el estómago puede sobrevivir a la isquemia o a la necrosis tras la ligadura de todas sus arterias principales excepto una, siempre y cuando se mantengan in situ las arcadas a lo largo de las curvaturas mayor y menor. Las ramas más pequeñas de estas arterias perforan la muscular del estómago y así el plexo submucoso se mantiene vascularizado, este plexo submucoso es el que establece la conexión con las arterias extragástricas permitiendo al estómago tolerar la ligadura extensa de su vascularización extrínseca. A su vez esta característica también puede hacer que el control de la hemorragia gástrica sea un desafío importante ya que la ligadura de los vasos principales puede no ser eficaz en controlar la hemorragia procedente de una lesión gástrica. (2, 7, 8, 10)

Drenaje venoso del estómago

El drenaje venoso del estómago acompaña al suministro de sangre arterial con un eventual drenaje hacia el sistema portal que incluye la vena porta, la vena mesentérica superior y la vena esplénica (**Figura 2.13**). Existe una variación considerable en la forma en que estas venas drenan en la circulación portal. Las venas del estómago se originan en la mucosa, y recolectan la sangre venosa de todas las capas, constituyendo troncos venosos que van paralelos

a las arterias y llegan a la vena porta. La vena gástrica izquierda (vena coronaria) y la vena gástrica derecha recorren la curvatura menor y drenan directamente en la vena porta. La curvatura mayor es drenada por la vena gastroepiploica derecha hacia la vena mesentérica superior y por la vena gastroepiploica izquierda, que desemboca en la vena esplénica. Las venas gástricas cortas drenan a la vena esplénica la cual también recibe a la vena mesentérica inferior y, junto con la vena mesentérica superior, conforman la vena porta.

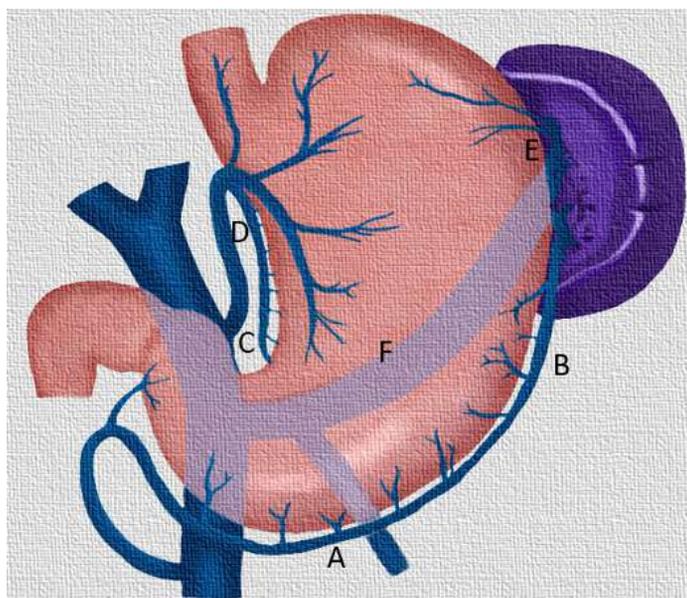


Figura 2.13. Drenaje venoso del estómago. Vena porta: **1.** Drenaje venoso de la curvatura mayor: **A.** Vena gastroepiploica derecha. **B.** Vena gastroepiploica izquierda. **2.** Drenaje venoso de la curvatura menor: **C.** Vena gástrica derecha. **D.** Vena gástrica izquierda. **3.** Drenaje venoso del fundus: **E.** Venas gástricas cortas. **F.** Vena esplénica. **Fuente:** propiedad del autor.

A nivel de la unión esofagocardial se producen anastomosis con venas diafragmáticas inferiores y esofágicas, tribu-

tarias del sistema de la vena cava inferior (**Figura 2.14**). Estas anastomosis porto-cavas se vuelven clínicamente relevantes en

presencia de hipertensión portal y trombosis de la vena porta o esplénica. En estas situaciones, el drenaje venoso del estómago se desvía a la circulación sistémica a través de la vena ácigos, lo cual resulta en el desarrollo de várices gastroesofágicas

que generan hemorragias digestivas por várices. Las várices gástricas aisladas se producen como resultado de una trombosis de la vena esplénica que dificulta el drenaje de las venas gástricas cortas y de las gastroepiploicas. (2, 5, 7, 8)

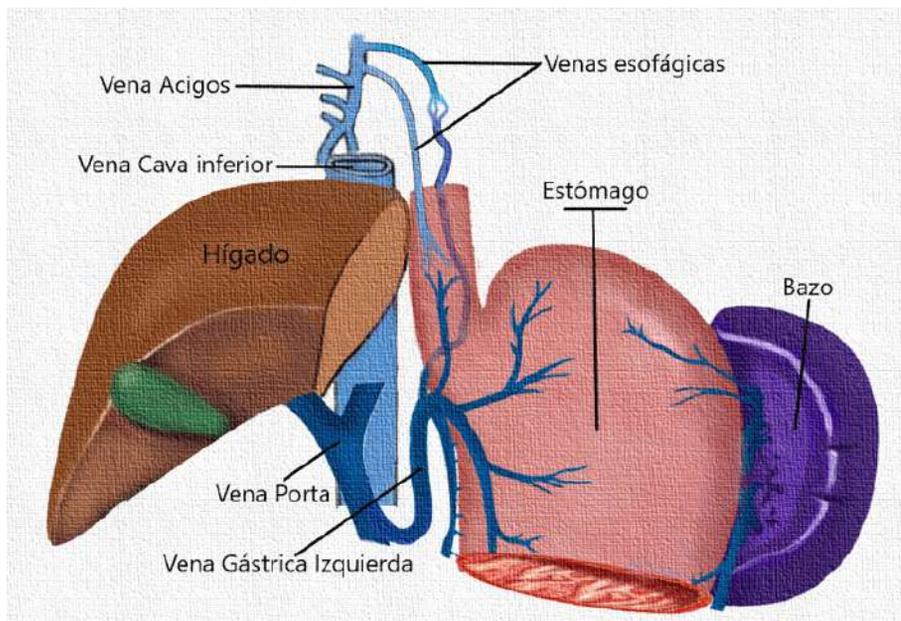


Figura 2.14. Anastomosis venosas y várices esofágicas. **A.** *Anastomosis venosas esofágicas*: unen las ramas de la vena gástrica izquierda, tributarias del sistema porta hepático, con las venas inferiores del esófago y las venas frénicas inferiore y superiores, tributarias de la vena cava y de las venas ácigos/hemácigos. **B.** *Anastomosis venosas cardiodiafragmáticas*: la vena colateral gástrica, que es una vena de la cara posterior del cardias, tributaria del sistema porta hepático, se une con la vena frénica inferior perteneciente al sistema cava. Es responsable de las hemorragias del tubo digestivo en la hipertensión portal.

Fuente: propiedad del autor.

Drenaje linfático del estómago

El drenaje linfático del estómago va adyacente a los trayectos vasculares principales a lo largo de las curvaturas mayor y menor (**Figura 2.15**). Los vasos linfáticos submucosos, musculares y serosos drenan

la linfa de las caras anterior y posterior y la dirigen hacia las curvaturas; allí se unen para drenar en cuatro grupos principales que desembocan en los ganglios celíacos y luego drenan hacia los ganglios de la cisterna y el conducto torácico. (2-8)

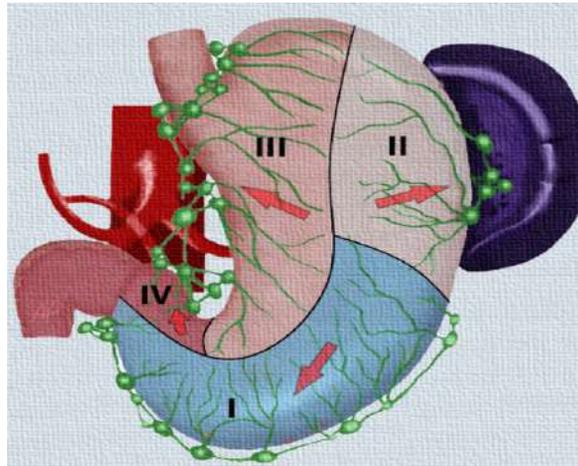


Figura 2.15. Drenaje linfático del estómago. Zona I. Grupo gástrico inferior y subpilórico: los ganglios alrededor de las arterias gastroepiploica derecha y gastroduodenal drenan la linfa del pedículo vascular gastroepiploico hacia los ganglios alrededor de la arteria hepática. Zona II. Grupo pancreatoesplénico: los ganglios alrededor de las arterias gastroepiploica izquierda y gástricas cortas drenan la linfa de la curvatura mayor a los ganglios esplénicos y gastroepiploicos izquierdos. Zona III. Grupo gástrico superior: drena la linfa desde la curvatura menor superior del estómago hasta los ganglios paracardiales y gástricos izquierdos. Zona IV. Grupo suprapilórico: los ganglios alrededor de la arteria gástrica derecha drenan el segmento antral hasta los ganglios suprapancreáticos derechos. Las cuatro zonas de ganglios linfáticos drenan hasta el grupo celiaco y el conducto torácico.

Fuente: propiedad del autor.

El cardias y la curvatura menor proximal del estómago drenan a los ganglios linfáticos gástricos superiores cerca de la arteria gástrica izquierda y la unión gastroesofágica. La porción distal de la curvatura menor drena hacia la región de los ganglios linfáticos suprapilóricos. Los ganglios pancreaticosplénicos, cerca del hilio esplénico, drenan el fondo y la curvatura proximal mayor del estómago, mientras que la linfa de la curvatura distal mayor, el antro y el píloro se drena a los ganglios linfáticos infrapilóricos. (7, 10)

El plexo linfático de la submucosa gástrica es, probablemente, tan rico como el plexo vascular, por lo que en casos de neoplasias malignas, estas se podrían extender intramuralmente a todas las regiones del estómago, al esófago e incluso, aunque

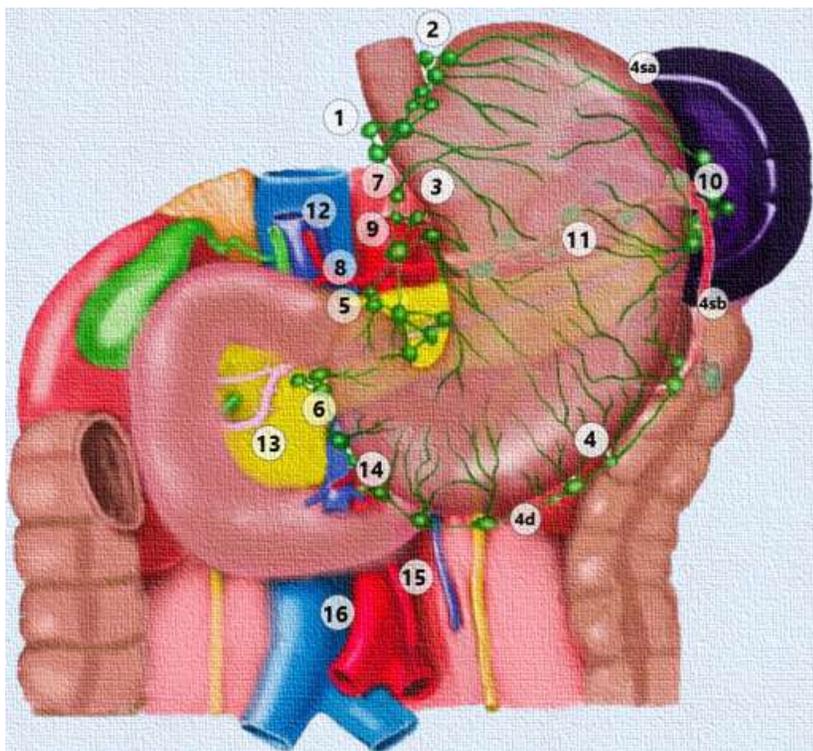
con menor incidencia, hasta el duodeno. Debido a toda esta intrincada red linfática, el cáncer de estómago puede metastatizar no solamente a los ganglios supraclaviculares y escalenos, sino también a otras áreas como la región axilar. (10)

Los linfáticos del epiplón mayor, drenan hacia los grupos pilóricos o esplénicos, motivo por el cual la omentectomía debe ser sistemática en cualquier gastrectomía por enfermedad maligna. (2)

Debido a que el cáncer gástrico presenta una alta incidencia en la generación de depósitos tumorales en los ganglios linfáticos y el tejido adiposo, así como una tendencia significativa a desarrollar metástasis peritoneal, es de suma importancia la disección en bloque sin destruir el paquete fascial

intacto que rodea el tejido graso donde están incrustados todos los ganglios y depósitos tumorales. Para realizar una disección adecuada de los ganglios linfáticos del estómago, es esencial comprender la estructura anatómica única del mesogastrio, el estómago y todas sus relaciones. (14)

Actualmente, para localizar adecuadamente las adenopatías gástricas, se utiliza la clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación para el Cáncer Gástrico (JRSGC), la cual le asigna un número a cada grupo ganglionar para facilitar su estudio posterior (Figura 2.16) . (2, 15, 16)



Nivel I	Linfonodos Perigástricos
1	Paracardial derecho
2	Paracardial izquierdo
3	Curvatura menor
4	Curvatura mayor
5	Suprapilórico
6	Infrapilórico
Nivel II	Linfonodos Extragástricos ó Vasculares
7	Arteria Gástrica Izquierda (Coronaria estomáquica)
8	Arteria Hepática Común
9	Tronco celiaco
10	Hilio esplénico
11	Arteria Esplénica (Suprapancreáticos)
Nivel III	Linfonodos Extragástricos ó metastásicos
12	Hilio hepático
13	Retroduodeno-pancreático
14	Arteria Mesentérica superior
15	Arteria Cólica media (Raíz del mesocolon transverso)
16	Paraaórtico

Figura 2.16. Drenaje linfático del estómago según clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación para el Cáncer Gástrico (JRSGC).

Fuente: propiedad del autor.

Inervación del estómago

El estómago recibe inervación del sistema autónomo simpático por medio de una complicada maraña de nervios que curisan a lo largo de las arterias viscerales y del sistema parasimpático a través de los nervios vagos. La inervación simpática regula las funciones vasomotoras y provee las fibras sensitivas viscerales que recoge estímulos dolorosos. La inervación parasimpática (vagal) regula funciones tales como motilidad y secreción ácida. Es por ello que pacientes vagotomizados, pueden seguir experimentando sensibilidad y dolor, en cambio, aquellos pacientes simpactomizados pueden presentar cuadros ulcerosos, incluso de perforación, sin dolor.

También se encuentran fibras aferentes del Sistema Nervioso Entérico (SNE) que proporcionan información a los sistemas simpáticos (a través de los nervios espláncnicos) y parasimpáticos (a través del vago). El SNE se considera la tercera rama del Sistema Nervioso Autónomo, junto con los sistemas simpático y parasimpático y, aunque se conoce relativamente poco sobre esta red neural, se reconoce que contiene tantas neuronas como la médula espinal y puede funcionar de forma autónoma regulando múltiples funciones. (2, 4, 6, 17)

Inervación simpática

La inervación simpática del estómago proviene de los cuerpos celulares de las neuronas que se encuentran en la materia gris de las columnas anteriores de los segmentos torácicos espinales T6-T12.

Los axones neurales salen de la médula espinal por las raíces ventrales y se unen para formar los nervios espláncnicos mayores y menores que hacen sinapsis en los ganglios del plexo celiaco.

El plexo solar o plexo celiaco es una red compleja de estructuras nerviosas que permite la inervación motora autonómica, tanto simpática como parasimpática y sensitiva de las estructuras intraabdominales, y se encuentra compuesta por ganglios entre los cuales se destacan los semilunares. Recibe aferencias del nervio vago derecho, de los nervios espláncnicos mayor y menor, de las cadenas simpáticas laterovertebrales y, en ocasiones, del nervio frénico; además, a partir del plexo solar, se generan plexos secundarios que rodean a los principales vasos del estómago: coronario estomáquico, hepático y esplénico. (2, 7) Estos nervios simpáticos están acompañados por fibras aferentes, sensitivas, transmisoras del dolor visceral desde el estómago y por fibras motoras para el esfínter pilórico. (18)

Inervación parasimpática

La inervación parasimpática del estómago proviene de los nervios vagos que se originan en el núcleo motor dorsal —en la médula— y se dividen en nervio vago derecho (neumogástrico derecho o vago posterior) y nervio vago izquierdo (neumogástrico izquierdo o vago anterior). Ambos troncos vagales ingresan a la cavidad abdominal a través del hiato esofágico, con localización retro y preesofágica, respectivamente. Dan origen a ramas celiacas y

hepáticas y continúan por la curvatura menor en la pars condensada del epiplón menor formando el nervio anterior de Latarjet y el nervio posterior de Latarjet, los cuales se distribuyen en territorios anatómicos independientes donde generan ramas hacia las paredes del estómago en fondo y cuerpo, para terminar en una distribución neural característica de tres

ramas (llamada “la pata de cuervo”) que inervan el antro y el píloro (**Figura 2.17**). Las fibras preganglionares establecen sinapsis con las células ganglionares de los plexos submucoso (de Meissner) y mientérico (de Auerbach), a partir de los cuales se distribuyen fibras posganglionares que inervan las células secretoras y musculares del estómago.

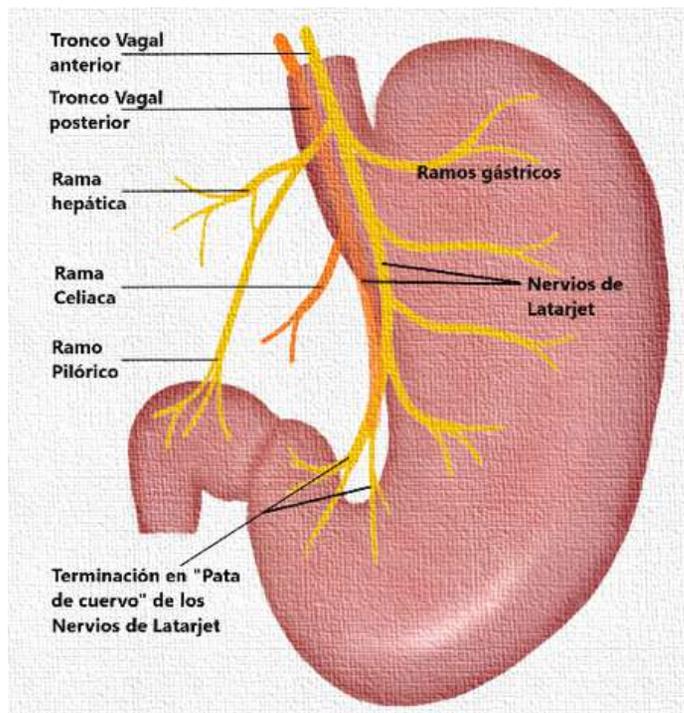


Figura 2.17. Inervación del estómago. El Sistema nervioso autónomo está conformado por los sistemas simpático, parasimpático y nervioso entérico.

Fuente: propiedad del autor.

- a. Nervio vago izquierdo o anterior. Es el nervio principal del estómago y se divide en varias ramas:
 - Ramos cardiales: inervan la cara anterior del fondo y el cardias.
 - Ramo gastrohepático: se dirige hacia la derecha y emite ramos destinados a la vía biliar, el duodeno y la región piloroduodenal.
 - Ramos gástricos anteriores: se distribuyen en la cara anterior del estómago. La rama más voluminosa que contornea la curvatura menor se conoce como nervio de Latarjet e inerva el antro y el píloro.

b. Nervio vago derecho o posterior. Se divide en las siguientes ramas:

- Ramas cardiales: inervan la cara posterior del fondo y el cardias.
- Ramo celiaco: se une al cuerno del ganglio semilunar derecho formando el asa memorable de Wrisberg. A través de este entramado se inervan páncreas, bazo, intestino delgado, riñones y glándulas adrenales.
- Ramos gástricos posteriores: se identifica a nivel de la curvatura menor un nervio principal posterior homólogo a la rama anterior del vago izquierdo (Latarjet), el cual se distribuye por la cara posterior del estómago sin llegar al píloro.

Con cierta frecuencia se puede encontrar otra rama que se desprende del vago posterior antes de su entrada al abdomen, la cual también inerva la cara posterior del estómago, llamada nervio criminal de Grassi por su participación en la recurrencia de la patología ácido-péptica después de la vagotomía.

Actualidad

Actualmente, el conocimiento profundo y preciso de la anatomía y la microanatomía gástrica se ha vuelto aún más indispensable debido a la aparición de nuevos métodos de imágenes y técnicas quirúrgicas que propenden por la miniinvasión y conllevan un beneficio evidente para el paciente.

Cromoendoscopia y magnificación

La cromoendoscopia y la magnificación han supuesto un avance significativo para la identificación y caracterización de las lesiones neoplásicas precoces del tracto digestivo. El desarrollo de endoscopios de alta definición con magnificación óptica, junto a la utilización de la cromoendoscopia digital (NBI, BLI, FICE, I-Scan, RDI) y de tinción (vital con Lugol, ácido acético, índigo carmín, cristal de violeta), denominados actualmente *endoscopia avanzada*, han permitido el estudio de la microanatomía de la pared y la mucosa gastrointestinal en vivo (**Figura 2.18**).

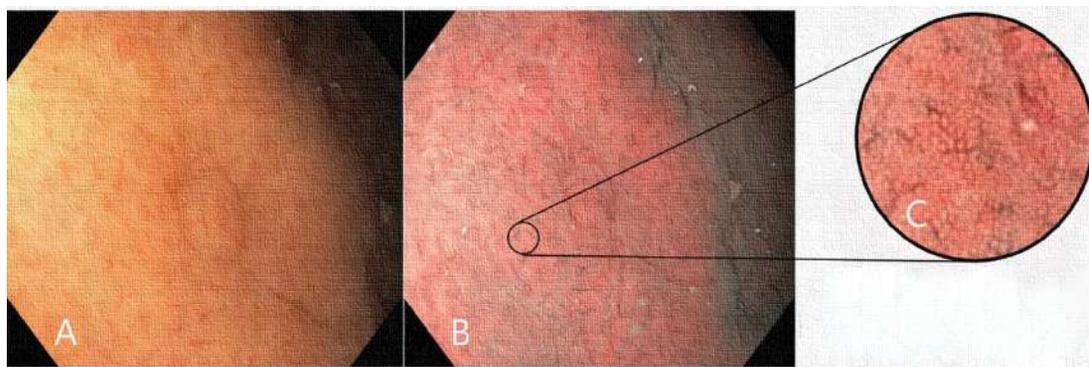


Figura 2.18. Endoscopia avanzada. **A.** Visión con luz blanca; **B.** Visión con NBI; **C.** Visión ampliada.

Fuente: propiedad del autor.

Dado que la mucosa gástrica está compuesta por epitelio glandular, podemos precisar la correlación entre la microanatomía y las imágenes reales visualizadas mediante endoscopia avanzada (magnificación + cromoscopia digital o vital). Los hallazgos microanatómicos **básicos, visualizados mediante esta tecnología, se clasifican según su patrón** microvascular

y la visualización microsúperficial (**Figura 2.19**). (19) El reconocimiento de los cambios en el patrón de la microestructura de la superficie como son el patrón glandular (*pit pattern*) y microvascular, así como los que se presentan en las lesiones neoplásicas, nos permiten caracterizar estas lesiones para decidir la mejor actuación clínica.

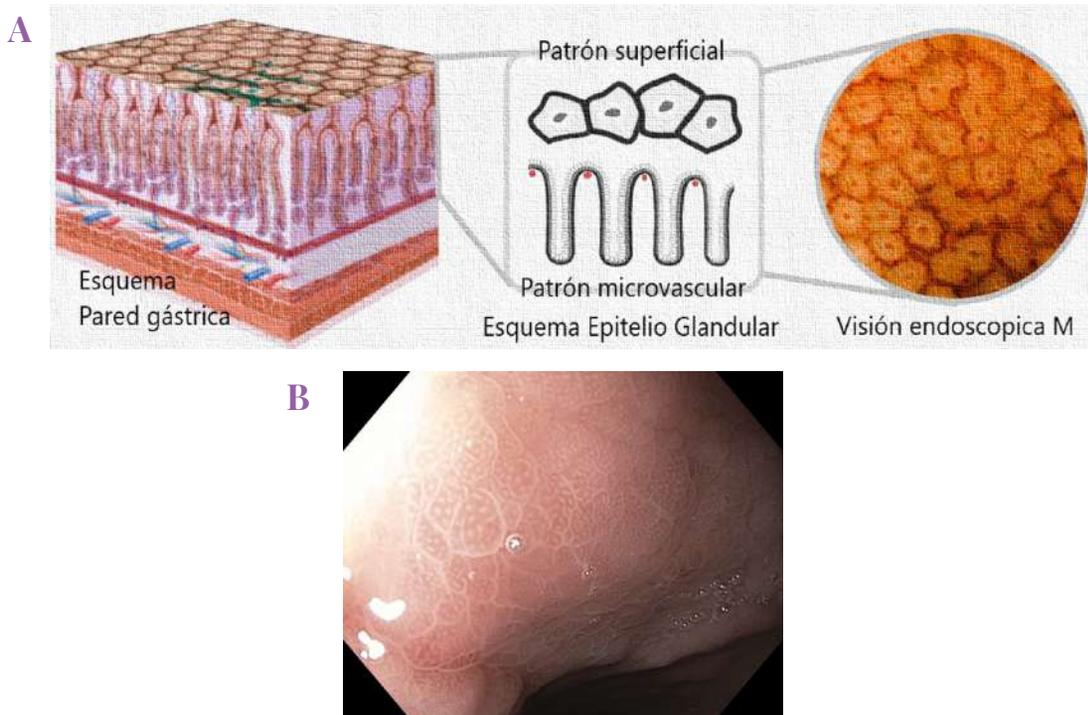


Figura 2.19. A. Microanatomía de la mucosa gástrica; B. Visualización de la mucosa gástrica con endoscopia.

Fuente: propiedad del autor.

Mediante el reconocimiento de diferentes patrones de microsúperficie o alteraciones en la microvasculatura gastrointestinal, el endoscopista puede identificar diferentes lesiones y predecir el riesgo de invasión profunda (submucosa) que indi-

rectamente predice el riesgo de compromiso de los ganglios linfáticos y posibilita decidir si una resección endoscópica con intención curativa podría realizarse, permitiendo la preservación de órganos. (20-22)

Ultrasonido endoscópico

La ecografía endoscópica o ecoendoscopia (EE), denominada también como endosonografía (EUS) y ultrasonido endoscópico (UE), es un examen que combina la imagen endoscópica con la imagen ecográfica para evaluar lesiones localizadas en la pared del tracto gastrointestinal y alrededor del mismo (Figura 2.20). La EE radial puede detectar lesiones tan pequeñas como de 2 o 3 mm de tamaño y es el mejor método

para observar las 5 capas ecogénicas del estómago. Las lesiones subepiteliales (LSE) constituyen un hallazgo incidental en la mayoría de los casos y, debido a que algunas de estas lesiones tienen potencial maligno, es importante identificarlas para su manejo. Además, dada la alta prevalencia del cáncer gástrico en Colombia, la EE tiene una gran utilidad en la evaluación del mismo ya que permite medir la profundidad y el compromiso linfático y de órganos adyacentes. (23, 24)

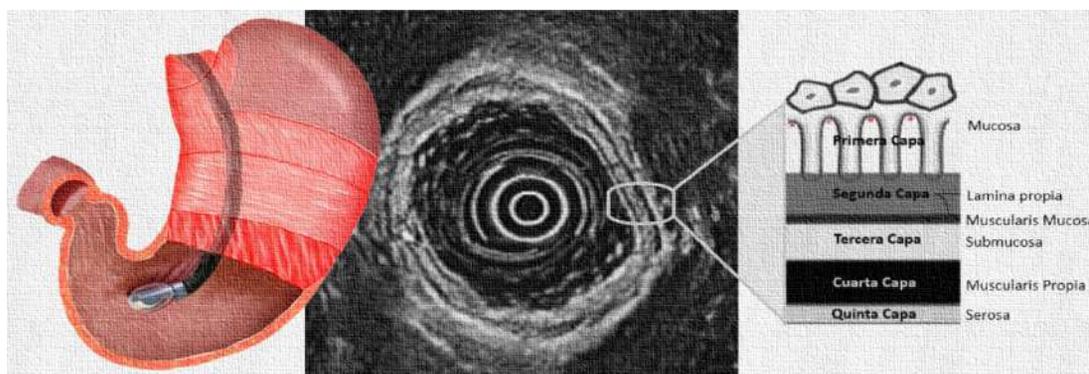


Figura 2.20. Ultrasonido endoscópico. A. Esquema de UES; B y C. Corte transversal de las capas de la pared gástrica.

Fuente: propiedad del autor.

Cirugía del tercer espacio

El concepto de cirugía del tercer espacio o *tunelización* en endoscopia ha supuesto una revolución en la adquisición de nuevas habilidades y desarrollo de nuevas técnicas para el tratamiento de enfermedades que, o bien estaban reservadas a la cirugía, o cuyas complicaciones con las modalidades previas de endoscopia las hacían poco practicables. Existen múltiples

técnicas endoscópicas de tunelización en pleno desarrollo que permiten realizar cortes de la capa muscular profunda del esófago (POEM: *Per Oral Endoscopic Myotomy* o miotomía endoscópica oral), del estómago (G-POEM: *Gastric-Per Oral Endoscopic Myotomy* o miotomía endoscópica oral gástrica) (Figura 2.21) y otras muchas que implican un conocimiento amplio y espacial de la anatomía del órgano intervenido.

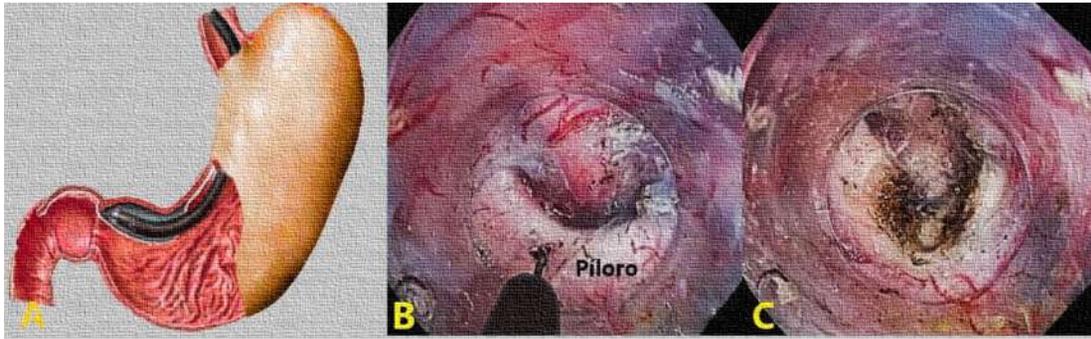


Figura 2.21. G-POEM. A. Esquema de G-POEM; B. Precorte del músculo pilórico; C. Pilonormiotomía finalizada.

Fuente: propiedad del autor.

Una de las técnicas de tunelización es la resección submucosa endoscópica tunelizada (RSET/STER) (Figura 2.22), que consiste en la extirpación por endoscopia de tumores situados en capas

profundas de la pared del estómago (tumores subepiteliales), mediante la creación de un túnel submucoso y la disección dentro del mismo para extirparlos. (25-29)

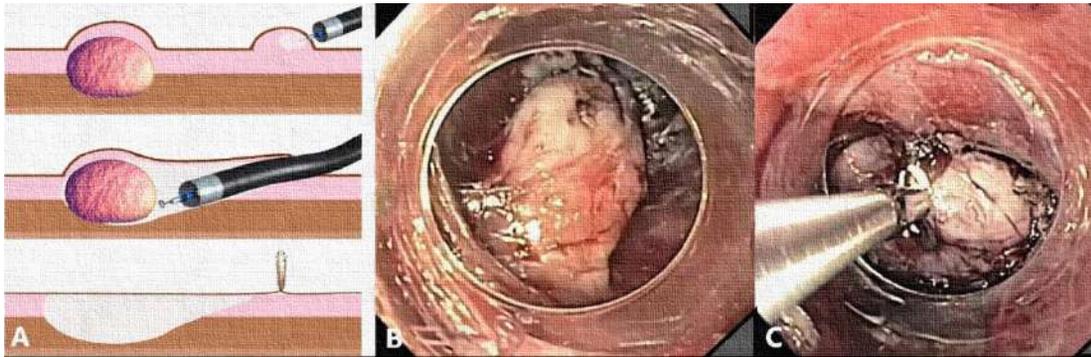


Figura 2.22. STER. A. Esquema de STER; B. Tumor subepitelial gástrico; C. Resección y extracción.

Fuente: propiedad del autor.

La resección endoscópica de la mucosa (EMR) y la disección endoscópica de la submucosa (ESD) son técnicas establecidas y seguras que permiten la resección de neoplasias que comprometen la mucosa y la submucosa de la pared gástrica, dejando la muscularis propia intacta para mantener así la integridad de la pared.

Sin embargo, algunas lesiones neoplásicas que involucran la muscularis propia, no pueden ser tratadas de forma adecuada o segura con estas técnicas. Con el desarrollo de técnicas y herramientas fiables de cierre endoscópico, la resección endoscópica de espesor total (FTER) está emergiendo como una opción terapéutica

para el tratamiento de estas lesiones desafiantes, que incluyen tumores subepiteliales (LSE) y neoplasias epiteliales que se extienden más profundamente que la mucosa o asociados con una fibrosis significativa. La FTER puede ofrecer una alternativa de tratamiento menos invasiva en comparación con los enfoques quirúrgicos en pacientes seleccionados. (28)

Referencias

1. Drake R, Volg AW, Mitchell A, Tibbitts M, Richardson P. Gray's Atlas of Anatomy. 2.^a edición. Londres: Churchill Livingstone; 2015.
2. Navarro A. Anatomía quirúrgica del estómago y duodeno. En: Galindo F, director. Cirugía digestiva. Tomo II. [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Cirugía Digestiva; 2009. p. 1-22. Disponible en: is.gd/AJkYWN
3. Moore KL, Dalley A, Agur A. Anatomía con orientación clínica. 8.^a edición. Barcelona: Wolters Kluwer; 2015.
4. Tonwsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox K. Sabiston. Tratado de cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 20.^a edición. Elsevier; 2017.
5. Netter F. Atlas de anatomía humana. 7.^a edición. España; Elsevier; 2019.
6. Floch M, Floch N. Netter's Gastroenterology. 2.^a edición. Saunders; 2010.
7. Podolsky D, Camilleri M, Fitz JG, Kallo A, Shanahan F, Wang T, editores. Yamada's Textbook of Gastroenterology. 6.^a edición. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2016. DOI: 10.1002/9781118512074
8. Wilson R, Stevenson CE. Anatomy and Physiology of the Stomach. En: Yeo C, editor. Shackelford's Surgery of the Alimentary tract. Vol. 2. 8.^a edición. Philadelphia. Elsevier; 2019. pp. 634-46. DOI: 10.1016/B978-0-323-40232-3.00056-X
9. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Anatomy. Vol. 2, Internal Organs. 16.^a edición. Elsevier; 2018.
10. Skandalakis L, Colborn G, Weidman T, Kingsnorth A, Skandalakis J, Skandalakis P. Estómago. En: Skandalakis J. Skandalakis Cirugía. Con bases anatómicas y embriológicas de la cirugía. Marbán; 2015.)
11. Collins D, Hogan AM, O'Shea D, Winter DC. The omentum: anatomical, metabolic, and surgical aspects. J Gastrointest Surg. 2009;13(6):1138-1146. DOI: 10.1007/s11605-009-0855-1
12. Rouviere H, Delmas A. Anatomía humana, descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 2. Tronco. 11.^a edición. Barcelona. Elsevier Masson; 2005.

13. Díaz-Alvarenga AJ, Cardozo Manognes MH, Martínez Maya JD, Gómez Vélez, JP, Gómez Correa S, Valencia Agudelo, *et al.* Gastrectomía laparoscópica casi total con preservación de la rama ascendente de la arteria gástrica izquierda y un 5 % de remanente gástrico. ¿Existe relación con las complicaciones de la anastomosis? *Rev. Colomb. Cir.* 2020;35(4):583-592. DOI: 10.30944/20117582.499
14. Zinner M, Ashley S, Hines OJ. *Maingot's Abdominal Operations*. 13.ª edición. McGraw-Hill; 2019.
15. Pickhardt P. *Atlas de imágenes en gastroenterología: correlación radiología-endoscopia*, 1.ª edición. Elsevier; 2009
16. Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico. *Directrices japonesas para el tratamiento del cáncer de estómago 2018 (5.ª edición)*. Cáncer gástrico (2020). <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>
17. Trelease R. *Netter's Surgical Anatomy Review P.R.N.* 2.ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2017.
18. Feldman M, Friedman L, Brant L. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* 11.ª edición. Philadelphia. Elsevier; 2021.
19. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):101-112. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5
20. Uchima H, Yao K. Endoscopic microanatomy of the normal gastrointestinal mucosa with narrow band technology and magnification. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(2):117-126. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.10.002
21. Emura F, Sharma P, Arantes V, Cerisoli C, Parra-Blanco A, Sumiyama K, *et al.* Principles and practice to facilitate complete photodocumentation of the upper gastrointestinal tract: World Endoscopy Organization position statement. *Dig Endosc*. 2020;32(2):168-179. DOI: 10.1111/den.13530
22. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Annals of Gastroenterology*. 2013;26(1):11-22.
23. Gómez A, Otero W, Arbelaez V, Rodríguez J. Ecoendoscopia: Indicaciones de la A a la Z. *Rev Col Gastroenterol* 2005;20(2):34-64.
24. Villalobos-Garita A, Téllez-Ávila FI, Ramírez-Luna MA. Papel del ultrasonido endoscópico en el estudio de las lesiones subepiteliales del tubo digestivo. *Endoscopia*. 2013;25(1):35-44.
25. Mejía R, Sharp J, Sáez J, Sharp A. Resección endoscópica por tunelización submucosa de un leiomioma de la

- unión gastroesofágica: reporte de un caso. *Rev Chil Cir.* 2018;70(3):281-284. DOI: 10.1016/j.rchic.2017.02.006
26. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2806-2817. DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2806
27. Tan Y, Tan L, Lu J, Huo J, Liu D. Endoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:115. DOI: 10.21037/tgh.2017.12.03
28. ASGE Technology Committee, Aslanian HR, Sethi A, Bhutani MS, Goodman AJ, Krishnan K, *et al.* ASGE guideline for endoscopic full-thickness resection and submucosal tunnel endoscopic resection. *VideoGIE.* 2019;4(8):343-350. DOI: 10.1016/j.vgie.2019.03.010
29. Cai M, Ooi M, Zhou P. Endoscopic Full-Thickness Resection (EFTR) and Submucosal Tunneling Endoscopic Resection (STER) [Resección endoscópica de espesor total (EFTR) y resección endoscópica de tunelización submucosa (STER)]. En: Wagh M, Wani S, editores. *Gastrointestinal Interventional Endoscopy [Endoscopia intervencionista gastrointestinal]*. Cham: Springer; 2020. p. 127-151. DOI: 10.1007/978-3-030-21695-5_9

Entendiendo el estómago desde la histología

Ricardo Cepeda Vásquez

Medicina Interna Pontificia Universidad Javeriana
Gastroenterología Universidad Militar Nueva Granada

Abreviaturas: AINE (antiinflamatorios no esteroideos), CAP (campo de alto poder), CNE (carcinoma neuroendocrino), DBG (displasia de bajo grado), DAG (displasia de alto grado), ECL (células enterocromafines), GIST (tumor estromal gastrointestinal), GNET (tumores gástricos neuroendocrinos), HCL (ácido clorhídrico), HPF (campos de alta potencia), IBP (inhibidor bomba de protones), JRSJC (Sociedad Japonesa de Investigación sobre el Cáncer Gástrico), MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), NSE (enolasa específica de neurona), OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment), OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment), OMS (Organización Mundial de la Salud), PAS (ácido periódico de Schiff), PGL (linfoma gástrico primario), PJS (Peutz-Jeghers), PTHS (síndrome de hamartomatoso homólogo de fosfatasa y tensina), RER (retículo endoplásmico rugoso), SNED (sistema neuroendocrino difuso), SPEM (péptido espasmolítico), TFF (factor trébol), VIP (polipéptido intestinal vasoactivo).

El estómago (del griego *στόμαχος* [stomachos]) corresponde al segmento más dilatado del tubo digestivo, con una morfología similar a un saco, que en el adulto es capaz de albergar en promedio 1500 ml, entre alimentos y jugos gástricos, transformando el bolo alimentario de un estado semisólido a uno fluido y viscoso conocido con el nombre de *quimo*, a

través de su actividad mecánica y sus propiedades químicas, dadas por la secreción de ácido clorhídrico y de las enzimas pepsina, renina o quimosina, lipasa gástrica y hormonas paracrinas. (1)

A diferencia de los anatomistas macroscópicos que dividen el estómago en cuatro regiones: cardias, fondo, cuerpo y antro,

los histólogos subdividen el estómago en tres regiones, fundamentados en el hecho de que el fondo y el cuerpo tienen idéntico patrón glandular, dichas regiones son:

- **La región cardial:** rodea el orificio esofágico, tiene una longitud de 2 a 3 cm, está ubicada entre la transición del esófago y el estómago, y contiene las glándulas cardiales.
- **La región fúndica:** es la parte más grande del estómago, se extiende por debajo del plano anterior hasta la porción antral, y contiene las glándulas fúndicas.
- **La región antro pilórica:** contiene las glándulas pilóricas.

La transición entre los diversos patrones suele ser gradual con una estrecha zona de unión que presenta características de ambos patrones. (2,3)

Todas las regiones gástricas muestran rugosidades que corresponden a pliegues longitudinales de la mucosa y submucosa, que le permiten al estómago expandirse para adaptarse a su contenido. Estas rugosidades son más prominentes en las regiones más estrechas, de predominio sobre la convexidad, y se encuentran menos desarrolladas en la porción superior. (2)

El estómago presenta la misma estructura general del aparato digestivo, consistente en una mucosa, una submucosa, una muscular externa y una serosa (**Figura 3.1**), las cuales se detallarán a continuación.

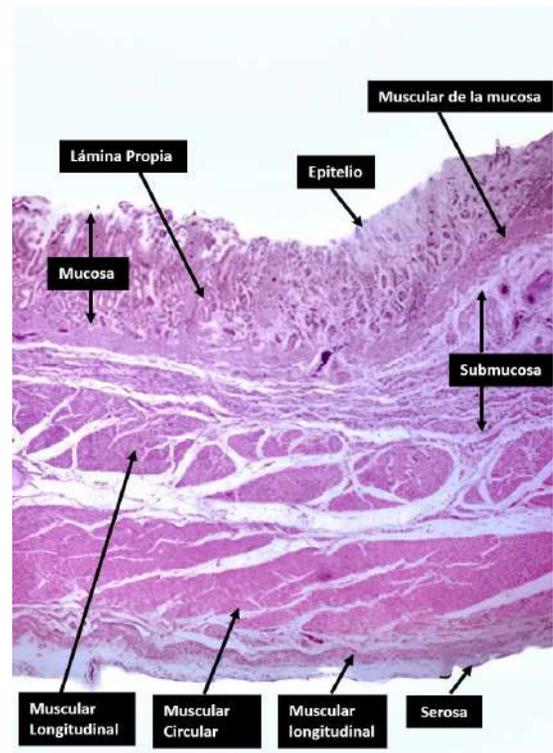


Figura 3.1. Capas histológicas del estómago.
Fuente: propiedad del autor.

Mucosa gástrica

La mucosa gástrica está conformada por tres componentes: (3,4) el epitelio, la lámina propia y la muscular de la mucosa, mereciendo mención detallada las características del primero dada su diferenciación celular en las diferentes regiones gástricas.

Epitelio

El epitelio está conformado por dos zonas histológicas diferentes: una superficial y una profunda.

Zona superficial

Esta zona está formada por un epitelio secretor de tipo cilíndrico simple, cuyas

células reciben el nombre de *células mucosas superficiales*, las cuales recubren toda la superficie gástrica, con el desarrollo de unas invaginaciones denominadas *fositas, criptas o foveolas*, a cuyos fondos desembocan en promedio entre cinco a siete glándulas gástricas, provenientes de la zona profunda.

Las células mucosas superficiales son altas y cilíndricas, con núcleos basales y ovales, con un abultado citoplasma luminal claro, distendido por un gran número de pequeños gránulos de mucinógeno, (3) que vierten mucina a la luz gástrica por exocitosis. Normalmente aparecen vacías durante la coloración con hematoxilina-eosina, al perderse el mucinógeno durante el proceso de fijación y deshidratación de la muestra. Sin embargo, cuando hay una fijación adecuada, los gránulos se tiñen en forma marcada con azul de toluidina y la tinción de ácido periódico de Schiff (PAS).

La región basal de las células contiene pequeñas cantidades de retículo endoplásmico rugoso (RER) que dan un aspecto basófilo leve al citoplasma, siempre que los especímenes están bien preservados. El aparato de Golgi está muy desarrollado y de ubicación supranuclear y por debajo de los gránulos de mucinógeno. Su superficie luminal presenta algunas microvellosidades gruesas y cortas con un glucocáliz superficial, sin borde en cepillo. Las células adyacentes están unidas por complejos de la unión cerca de la superficie. Los bordes laterales de las células están separados por un espacio intercelular

amplio, atravesado por protrusiones citoplasmáticas de las paredes laterales. Dicha separación desaparece hacia la superficie apical, donde la unión celular es muy fuerte, gracias a los complejos de unión como zonas oclusivas cerca de la luz.

Las células mucosas que revisten las criptas son igualmente cilíndricas, pero son de menor altura y contienen menos mucina. Las células mucosas superficiales secretan una mucina viscosa alcalina compuesta de agua en su 95 %, con glucoproteínas y lípidos. (5) Estas son de aspecto turbio, formando una gruesa cubierta gelificada, adherente a la superficie epitelial, de varios centenares de micras de espesor, que protegen la mucosa contra la abrasión de los componentes más agresivos del quimo. En esta capa se difunden iones H^+ , desde el jugo gástrico y HCO_3 producido por las células epiteliales. De esta forma se crea un gradiente de pH sobre la capa de moco, con el punto neutro a unos micrómetros de la superficie de las células epiteliales. La protección depende de la secreción constante de HCO_3 , pero si esta secreción se interrumpe, el epitelio se degradará con rapidez. Además, esta concentración alta en bicarbonato y potasio protege el epitelio del contenido ácido de los jugos gástricos.

Aunque la composición de la zona superficial y del istmo está dada por un epitelio columnar simple en las diferentes regiones histológicas del estómago, a nivel de la **mucosa fúndica** la zona superficial es de menor espesor con respecto a la profunda,

donde la mayoría de las criptas se abren directamente y por separado en la superficie, aunque algunas se fusionan antes de abrirse dejando una grieta más amplia; a diferencia de la **mucosa pilórica** donde la

zona superficial ocupa un poco más del 50 % del grosor de la mucosa, con fositas gástricas más profundas (**Figura 3.2A y 3.2B**), mientras a nivel cardinal dicha proporción es similar. (3)

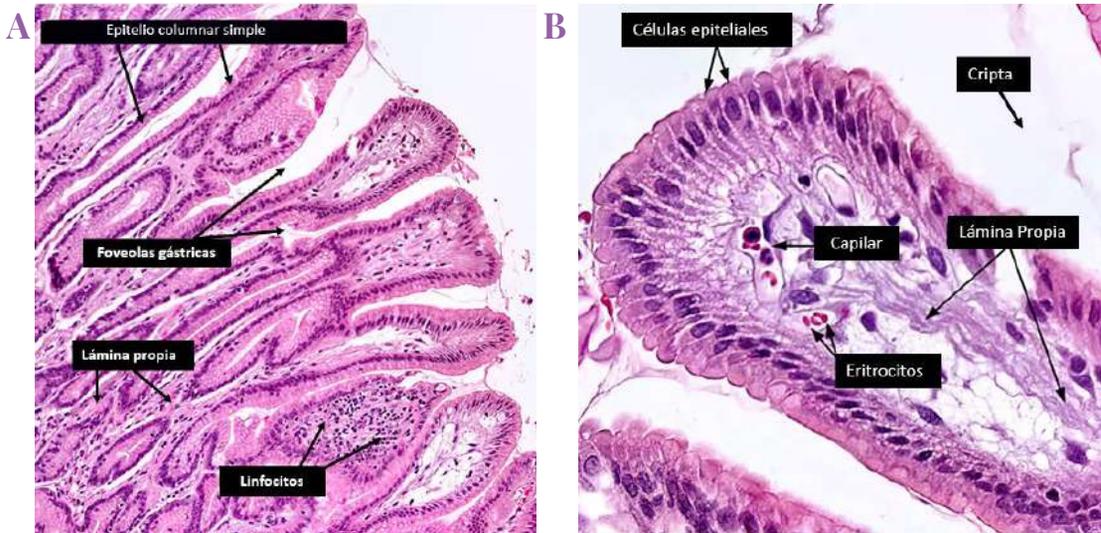


Figura 3.2. A. Epitelio de la zona superficial de la mucosa pilórica. B. Detalle epitelio superficial de la mucosa pilórica

Fuente: propiedad del autor.

Zona profunda

Esta zona está formada por glándulas cuyas bases están en la vecindad o en contacto con la muscularis de la mucosa, mientras que en su extremo superior se abren en las bases de las fositas gástricas. Según la zona histológica evaluada, tendrán una caracterización morfológica distinta. (3)

Así la **mucosa cardinal** está conformada por glándulas tubulares simples o ramificadas, revestidas por células mucosas, de núcleo basal y aplanado, con un citoplasma apical, repleto de gránulos de mucinógeno que producen moco y lisozima (enzi-

ma que destruye las paredes bacterianas). Este moco es secretado a través de un segmento corto que conecta la porción secretora y las criptas, el cual está formado por células cilíndricas con núcleos alargados, lo cual contribuye al jugo gástrico y a la protección del epitelio esofágico contra el reflujo gástrico. (5) En esta parte, se aprecian igualmente muchas células madre a nivel del fondo de las glándulas con células del sistema nervioso entérico difuso, y algunas células parietales, que aumentan en número hacia la zona de transición con la mucosa del fondo, sin evidencia de células principales. (3,4).

La muscular de la mucosa es gruesa e irregular y con frecuencia envía haces de fibras hacia la superficie entremezcladas con las glándulas.

En la mucosa fúndica la zona profunda está formada por glándulas tubulares

rectas y largas, que ocupan el 75 % o más del grosor de la mucosa y se agrupan en forma densa. Estas glándulas se subdividen en tres regiones: **el istmo, el cuello y la base**, cada una con diferenciación morfológica y celular diferente (**Figuras 3.3A y 3.3B**).

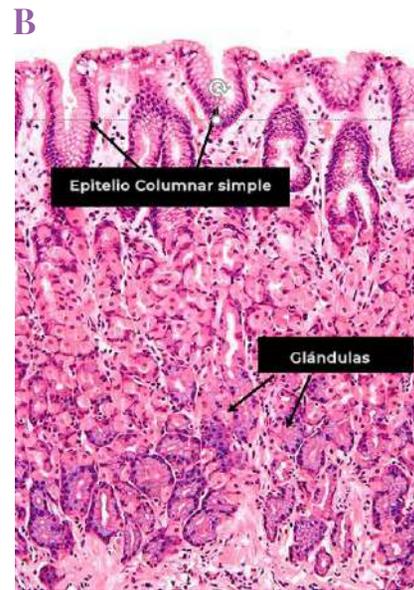
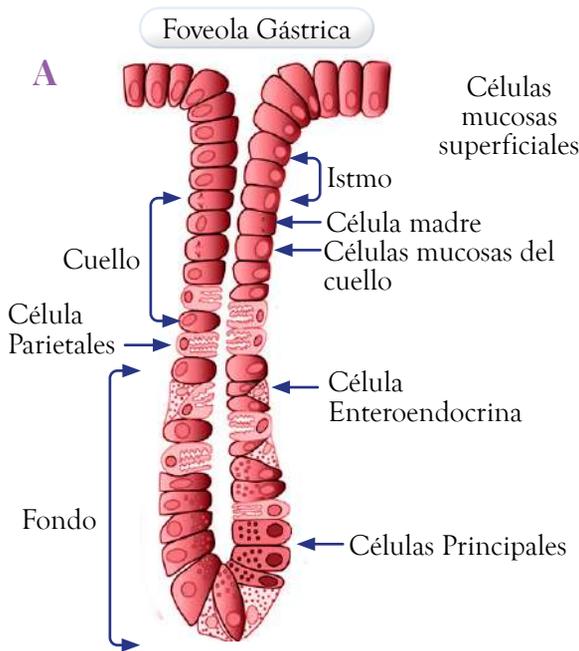


Figura 3.3. A. Glándula fúndica esquemática.

Fuente: adaptada de (6).

B. Epitelio superficial y profundo de mucosa fúndica.

Fuente: adaptada de (7).

El istmo es un segmento estrecho tapizado por células mucosas similares a las del epitelio superficial, con la presencia de algunas células del sistema neuroendocrino difuso (SNED).

En la **región del cuello** se documentan células mucosas del cuello, células madre o regenerativas, algunas células parietales y unas cuantas del SNED.

El segmento de la base es más corto y amplio, y se puede dividir en dos o, a veces, tres ramas, que se enrollan en contacto con la muscularis de la mucosa. En ella se distribuyen células principales, ocasionales parietales y unas cuantas células del SNED.

En la mucosa fúndica las células de las glándulas presentan algunas características de relevancia:

Las células mucosas del cuello son cilíndricas, de menor altura y menos regulares que las células mucosas superficiales. Al estar comprimidas y distorsionadas por las células adyacentes, de núcleo basal y esférico, con aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso bien desarrollados, tienen microvellosidades cortas, con un citoplasma finamente granuloso por la presencia de pequeñas vacuolas de mucina, que reducen en número en la porción apical; en consecuencia, no exhiben una dilatación prominente en este sector. Estas células secretan un moco soluble y alcalino, en comparación con el moco turbio e insoluble de las células mucosas superficiales, cuya función es lubricar el contenido gástrico. (3,4) La liberación de estos granos de mucinógeno es inducida por la estimulación vagal y, por lo tanto, su secreción no se produce en el estómago en reposo. Las membranas laterales de estas células forman zonas ocluyentes y adherentes a las células contiguas. (4)

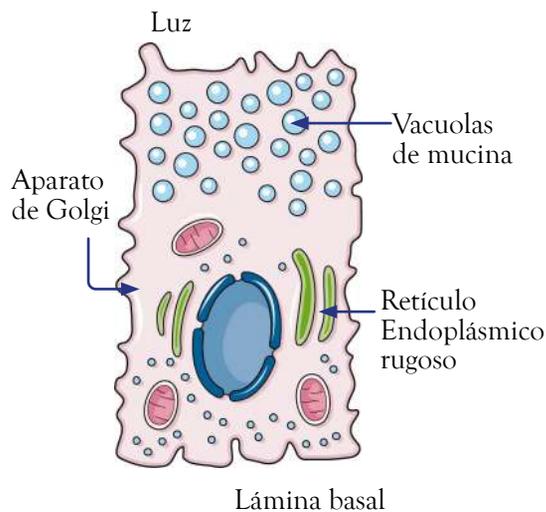


Figura 3.4. Esquema de una célula mucosa del cuello.

Fuente: elaboración propia.

Las células madres son las precursoras de todas las células epiteliales, son cilíndricas, bajas, de tamaño pequeño, de núcleos basales y ovalados, de poca heterocromatina, con un nucléolo grande; además, carecen de especialización citoplasmáticas en estado indiferenciado, pero tienen abundante cantidad de ribosomas con una alta capacidad de proliferar, diferenciarse y migrar hacia la zona superficial para reponer las células mucosas del epitelio superficial y sus criptas, con una tasa de renovación de cuatro a siete días o hacia la zona glandular profunda y diferenciarse en células parietales, principales o endocrinas (**Figura 3.5**). (4,5) Normalmente están presentes en número escaso, pero aumentan en cantidad y actividad ante lesiones persistentes del epitelio como en la gastritis crónica o la reepitelización de zonas lesionadas. Las membranas celulares laterales forman zonas oclusivas y adherentes con las células vecinas, igual que las células mucosas del cuello.

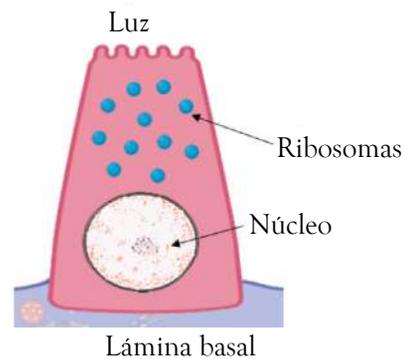


Figura 3.5. Esquema de una célula madre.

Fuente: elaboración propia.

Las células parietales, también llamadas delomorfas u oxínticas, se encuentran en el segmento superior y medio del cuello,

mezcladas con células mucosas, y están en menor número en la parte profunda de las glándulas. Son células grandes de aspecto piramidal, de 20 a 25 micras de diámetro, con núcleo central y esférico, a veces binucleado, de citoplasma eosinófilo pálido, en relación a una gran concentración de mitocondrias de disposición preferentemente periférica. El citoplasma suele aparecer vacuolado especialmente alrededor del núcleo. El retículo endoplásmico rugoso es limitado y el aparato de Golgi es pequeño. La inserción de la célula en la membrana basal es ancha, pero su cara luminal es estrecha, por el efecto compresivo de las células adyacentes. Debido a la presencia de invaginaciones profundas, que conforman canaliculos, su comunicación con la superficie luminal es amplia (Figura 3.6A).

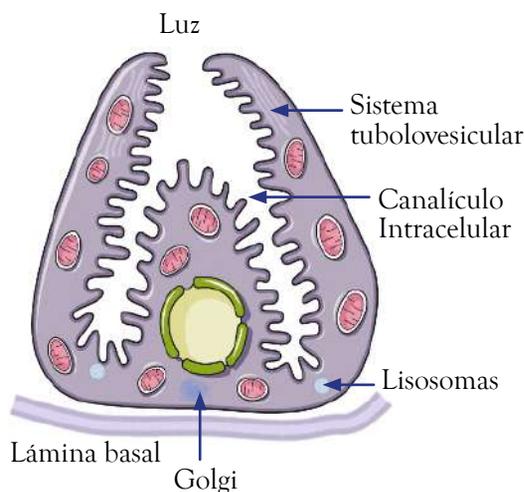


Figura 3.6A. Dibujo esquemático de una célula parietal.

Fuente: elaboración propia.

Las características más importantes de este tipo de células de secreción activa son la abundancia de mitocondrias eosinófilas

y la invaginación circular profunda de la membrana plasmática apical, que forma un canalículo intracelular durante la visión con el microscopio electrónico. Cuando la célula se encuentra en reposo, se evidencian muchas estructuras tubulovesiculares en la región apical (justo por debajo de la membrana plasmática) con pocas microvellosidades. Pero cuando se estimula para la producción de ácido clorhídrico (HCl), las estructuras tubulovesiculares se fusionan con la membrana celular para formar el canalículo y prácticamente desaparecen, con formación de muchas vellosidades, (5) con lo cual aumenta la extensión de su superficie y la cantidad de bombas protónicas disponibles para la generación de ácido.

En este proceso, numerosas mitocondrias de crestas complejas proveen la energía necesaria para la producción de ácido clorhídrico. Esta actividad secretora es impulsada por tres mecanismos diferentes, como son el estímulo parasimpático, mediado por acetilcolina M3 (muscarínicos), la histamina H2 y en particular por la hormona peptídica de la gastrina. Otro papel de estas células es la secreción de factor intrínseco, una glucoproteína de 44Kda que es activada por los mismos factores que desencadenan la liberación del HCl, el cual forma un complejo con la vitamina B12 en el estómago y el duodeno, como paso intermedio para su absorción en el íleon. (3)

Las células principales o zimógenas representan el mayor número de células en

la región basal de las glándulas fúndicas y presentan todas las características de las células que sintetizan y exportan proteína. Poseen grandes núcleos basales y un rico retículo endoplásmico rugoso en el citoplasma basal, que a la coloración con hematoxilina-eosina, le imparte un aspecto basófilo (**Figura 3.6B y 3.6C**), contrario al citoplasma apical el cual es refringente, eosinófilo y granuloso, por la presencia de vesículas secretoras o gránulos de zimógeno. Estos últimos contienen una renina, una lipasa débil y, en mayor medida, pepsinógeno, proenzima que se convertirá en pepsina bajo la acción

del ácido clorhídrico después de su ver-timiento a la luz gástrica, para efectuar su acción proteolítica. En ocasiones, esta eosinofilia será débil o ausente si las vesículas secretoras no están preservadas en forma adecuada. Además, en su porción apical se observan microvellosidades cortas, romas, recubiertas de glucocálix que se proyectan hacia la luz gástrica. (1)

La exocitosis de pepsinógeno es inducida por un estímulo neural, principalmente a través del nervio vago y hormonalmente a través de la unión de la secretina en los receptores de la membrana basal.

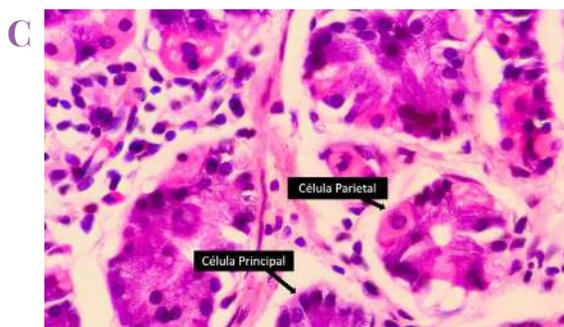
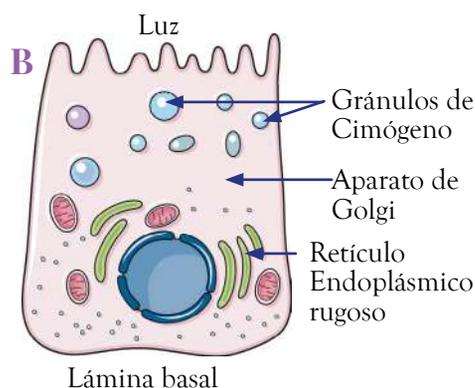


Figura 3.6.B. Dibujo esquemático de una célula principal. C. Corte histológico de las glándulas fúndicas, mostrando células parietales y principales.

Fuente: elaboración propia y adaptada de (8), respectivamente.

Las células neuroendocrinas predominan en los fondos glandulares. Son células pequeñas y redondeadas que se sitúan sobre la membrana basal epitelial. Tienen un núcleo redondo y central oscuro en los cortes de parafina teñidos con hematoxilina-eosina, con un citoplasma claro,

el cual contiene gránulos neurosecretorios rodeados de membrana, cuya forma, tamaño, número y densidad varían según el elemento segregado. Dicho elemento es secretado hacia la lámina propia, donde ingresa a la circulación o actúa localmente sobre otras células epiteliales gástricas

(Figura 3.7). En el fondo gástrico, los principales productos segregados son la 5-hidroxitriptamina (serotonina) y la ghrelina. (5)

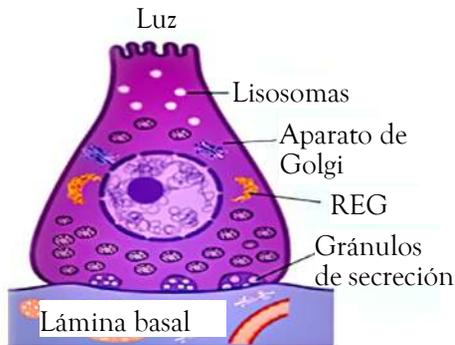


Figura 3.7. Dibujo esquemático de una célula neuroendocrina.

Fuente: elaboración propia.

Durante estudios de inmunohistoquímica, algunas células neuroendocrinas almacenan y segregan serotonina, somatostatina y una sustancia similar al polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) en la región cardial, corporal y antral. (2)

La **mucosa pilórica** en su zona profunda está formada por glándulas tubulares simples o ramificadas, de luz relativamente amplia, enrolladas, que se extienden hasta la muscular de la mucosa, por lo cual suelen verse cortadas en forma transversal u oblicua, y están revestidas de células mucosas, similares a las superficiales, de citoplasma claro, con núcleo basal, aplanado y oval, intercaladas con múltiples células neuroendocrinas y ocasionales células parietales (**Figura 3.8**). (3)

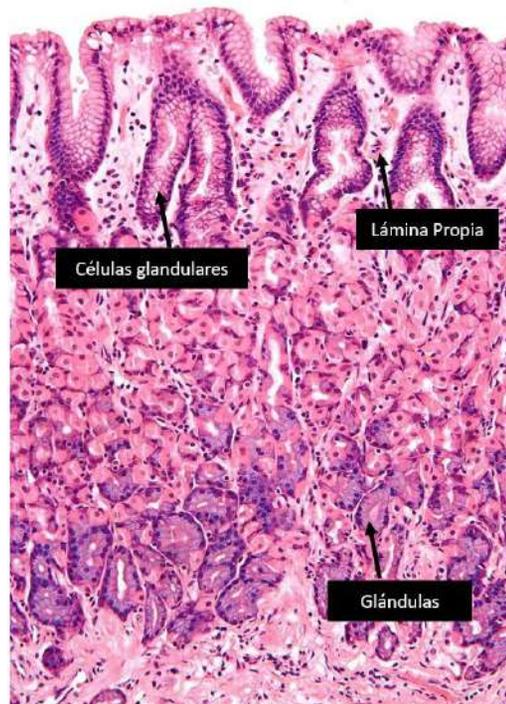


Figura 3.8. Mucosa antral profunda de la región pilórica.

Fuente: adaptada de (9).

En el antro existe una variedad amplia de células endocrinas productoras de hormonas, el 50 % de ellas son células G, el 30 % son células enterocromafines (EC), el 15 % son células D productoras de somatostatina y el 5 % restantes corresponden a otras células endocrinas. (10)

Las células G son células grandes, redondas u ovales y se encuentran predominantemente en la región del cuello de las glándulas antrales que migran hacia la base de la glándula. Normalmente tienen una distribución espacial irregular y aleatoria que oscila entre una y cuatro células por glándula, con un número cercano a 10 millones, disminuyendo su

concentración proximal a la unión antrocorporal, mientras que están ausentes en el cuerpo. Contienen gránulos citoplasmáticos densamente variables que miden 150–200 nm de diámetro. (10) Las células G son estimuladas por el sistema simpático y la presencia de aminoácidos y aminas en la luz gástrica, con lo cual liberan gastrina que, a su vez, activa la producción de HCl por parte de las células parietales. (10) La hiperplasia de células G antrales se aprecia en pacientes con gastritis atrófica corporal, en particular de origen autoinmune. Las células enterocromafines (ECL) son escasas en la porción mucosa del cuello, pero son bastante numerosas en la mitad inferior de la glándula. Su distribución es irregular, de forma que áreas con numerosas células ECL se alternan con áreas que contienen pocas o ninguna, lo que aumenta el número en zonas afectadas por metaplasia intestinal. Las células D se distribuyen uniformemente en la región fondo corporal, caracterizadas por ser células abiertas que actúan como receptores, interactuando con contenidos lumbinales. (10) Existe un mecanismo de retroalimentación en el que el ácido intraluminal estimula la secreción de somatostatina. La hiperplasia de células D antrales se puede observar en pacientes con úlcera duodenal.

La tasa de renovación celular es diferente según el tipo de célula. Las mucosas superficiales tienen una vida media corta de tres a cinco días, lo que es compensado por la actividad mitótica del istmo que

contiene una reserva de células madre en el fondo gástrico, las cuales permiten la renovación celular continua. La mayoría de las células recién producidas se convierten en células mucosas superficiales, que migran hacia la superficie luminal gástrica y, posteriormente, se exfolian hacia la luz del estómago. (3) Las células del istmo que migran hacia abajo, una vez se diferencian, poseen una vida media relativamente larga. Las parietales entre 150 a 200 días, las principales y las enteroendocrinas entre los 60 y 90 días, mientras las células mucosas del cuello tienen una vida más corta, en promedio de 6 días. (11)

Lámina propia

La lámina propia es un tejido conectivo laxo, escaso, cuya función es brindar soporte estructural. Está restringida a los espacios estrechos que rodean las criptas y las glándulas, con una rica red vascular, con capilares y arteriolas, que posibilitan la nutrición y la eliminación de metabolitos tóxicos de las células mucosas superficiales. (5,10) Es más abundante a nivel de la mucosa pilórica en la porción superior de las foveolas. El estroma de esta estructura está compuesto por fibras reticulares con células musculares lisas, que participan en la expulsión de las secreciones glandulares, con fibras nerviosas no mielinizadas, una población escasa de células del sistema inmunitario como linfocitos, plasmocitos, macrófagos, mastocitos, fibroblastos y algunos eosinófilos. (3) En caso de procesos inflamatorios, los neutrófilos pueden ser prominentes. Ocasionalmente se documentan nódulos linfáticos que

a menudo se introducen parcialmente en la muscular de la mucosa.

Muscular de la mucosa

La porción más profunda de la mucosa está compuesta por dos capas muy delgadas de músculo liso, una interna de tipo circular y una externa longitudinal, con formación en algunas regiones de una tercera capa de orientación circular.

Submucosa gástrica

Esta parte del estómago está compuesta por tejido conectivo moderadamente denso, irregular, que tiene una red linfática y vascular de gran calibre, la cual envía ramas a la mucosa, la muscular externa y la serosa para drenar los vasos de la lámina propia. (3,4) La submucosa gástrica contiene cantidades variables de tejido adiposo, así como fibras nerviosas y células ganglionares que componen el plexo submucoso de Meissner, encargado de la inervación de los vasos de la submucosa y el músculo liso de la muscularis de la mucosa. (3,4)

La importancia histológica de esta capa radica en la posibilidad de metástasis a nódulos linfáticos, en caso de cáncer gástrico temprano, al entrar en contacto células tumorales con los linfáticos de la submucosa. Para lo cual, clásicamente se ha dividido en tres tercios: Sm1, Sm2 y Sm3, donde cada 1/3 es proporcional a la longitud total de la submucosa, y cuando el tumor invade el segundo tercio (Sm2), independientemente del tamaño, el manejo endoscópico no es viable, requiriéndose

manejo quirúrgico, (12,13) por el riesgo de metástasis nodales. De acuerdo con la clasificación japonesa de cáncer gástrico, la submucosa se dividió en dos capas, donde **Sm1** corresponde al segmento a menos de 500 micras de la muscular de la mucosa y **Sm2** el igual o superior a las 500 micras. Existe un riesgo de metástasis muy bajo si hay solo compromiso de Sm1, el cual permite esperar ausencia de metástasis nodales si está combinado con una variante histológica bien diferenciada, un tamaño menor de 30 mm y sin compromiso vascular o linfático. (14)

Muscular externa gástrica

Conocida como muscular propiamente dicha presenta tres capas: una **capa longitudinal** externa más evidente en la región cardial y fúndica, y prácticamente ausente sobre la superficie gástrica anterior y posterior. Una **capa circular media** poco desarrollada en la región periesofágica, que se observa fácilmente a lo largo de todo el estómago y se desarrolla en forma especial en la región pilórica donde forma el esfínter pilórico. La tercera **capa oblicua interna** no está bien definida y se observa solo con claridad en la región cardial (**Figura 3.1**). Funcionalmente, la disposición de las capas permite la mezcla del quimo y su progresión hacia el duodeno. Entre la circular media y la longitudinal externa se encuentran grupos de células ganglionares y haces de fibras nerviosas amielínicas que, en conjunto, forman el plexo mientérico de Auerbach, el cual inerva las capas musculares. (3,5)

Serosa

Esta es una membrana compuesta por una capa de tejido conectivo delgado, laxo, recubierto por epitelio escamoso plano simple, que se denomina *mesotelio*. La serosa es continua con el peritoneo parietal de la cavidad abdominal a través del omento mayor y con el peritoneo visceral del hígado a través del omento menor. (3,1)

Patología para no patólogos: entendiendo cambios histológicos

Dada la variabilidad en la terminología de los informes de patología, que puede causar confusión en el clínico, y para interpretar los hallazgos histopatológicos de diversas enfermedades que afectan al estómago, es importante hacer una mirada a los diferentes patrones celulares normales y sus variaciones.

Neutrófilos: normalmente no deben estar presentes en una biopsia gástrica, a menos que exista un fenómeno inflamatorio agudo, (15) en cuyo caso se documenta permeación a nivel de la lámina propia o en el lumen glandular, con o sin un incremento mínimo de linfocitos y células plasmáticas. Además, pueden estar acompañadas de erosiones o de hemorragia de la mucosa, como sucede en las gastropatías por fármacos como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes químicos, físicos, en la isquemia,

la congestión vascular por hipertensión portal, la insuficiencia cardiaca congestiva o traumas locales como sucede en la colocación de sondas nasogástricas o en las úlceras de Cameron en caso de hernia diafragmática. (16) Su presencia se da igualmente en el escenario de la inflamación crónica, caso en el cual es criterio de actividad, dado el probable papel de las especies de oxígeno reactivo y de las proteasas, derivadas de estas células, implicando daño tisular. (17)

En los casos de gastritis asociada a infección por *H. pylori*, se documenta en forma sistemática la presencia de neutrófilos, los cuales se aprecian en la lámina propia y en la luz de las criptas, donde pueden formarse abscesos, al igual que en el epitelio del cuello glandular, donde su densidad se ha correlacionado con la extensión del daño de la mucosa. (18,19)

Los neutrófilos son un indicador muy sensible de la presencia o ausencia de la infección *H. pylori*, desapareciendo a los pocos días de tratamiento de una erradicación adecuada. De manera que la presencia de infiltrado por neutrófilo posterior al tratamiento así sea el *H. pylori* no evidente, debe siempre sugerir falla en la erradicación y debe realizarse una búsqueda cuidadosa del mismo por parte del patólogo, a través de coloraciones especiales diferentes a hematoxilina-eosina, como la tinción de Giemsa. (20)

La graduación de la actividad en gastritis crónica está dada por la densidad de

los neutrófilos en la lámina propia, clasificándose como leve, moderada o severa, si el compromiso es de 1/3, 2/3 o más de 2/3 de la lámina propia, con extensión a las foveolas y al epitelio de superficie. (16)

Mononucleares: en condiciones normales existen escasas células del sistema inmunitario como linfocitos, con un número en la lámina propia no mayor que 2-5 por campo de alto poder. En otras definiciones se ha planteado que 2-3 linfocitos a nivel de las foveolas sea normal (1996). Ocasionalmente se pueden observar en el epitelio de superficie del estómago normal hasta 5 linfocitos por 100 núcleos epiteliales; cuando se incrementa por encima de ese número y afecta el epitelio glandular, se interpreta como gastritis crónica linfocítica, donde el infiltrado se puede presentar en forma dispersa u organizado en estructuras nodulares o foliculares, acompañados de células plasmática, histiocitos y granulocitos en la lámina propia. En caso de presentarse un infiltrado intraglandular más severo, que destruye o reemplaza parcialmente la estructura glandular, se interpreta como una lesión linfopitelial que obliga a descartar un trastorno linfoproliferativo primario. (15)

Células plasmáticas: son escasas o ausentes en el estómago de personas sanas; su presencia, incluso cuando hay tan solo una o dos células plasmáticas por campo de alta potencia, es un indicador importante de respuesta inflamatoria crónica. (15)

Eosinófilos: residen normalmente en el tracto gastrointestinal, pero no hay un consenso mayoritario acerca del número de eosinófilos en la mucosa gástrica de sujetos normales, estableciéndose que su número es escaso en la lámina propia y ausentes en el epitelio de superficie.

En el estudio de DeBrosse en 19 pacientes pediátricos con procedimientos endoscópicos normales, se documentó a nivel de la lámina propia un máximo de 8 eosinófilos por campo de alto poder (CAP) a nivel del antro y 11 a nivel del cuerpo, sin observarse eosinófilos en el epitelio de superficie, proponiéndose como criterio para definición de gastritis eosinofílica niveles de eosinófilos superiores a 11 por CAP. (21)

Por su parte, Lwin comparó 60 pacientes con incremento de los eosinófilos en biopsias gástricas frente a pacientes con controles tanto normales como con gastritis crónica y enfermedad de Crohn, y concluyó que la gastritis eosinofílica es aquella que tiene una densidad mayor o igual a 127 eosinófilos/mm² o 30 eosinófilos en al menos 5 campos por alto poder. Como criterio para su estudio tuvo en cuenta que los pacientes no tuvieran enfermedades como infección por *H. pylori*, parasitosis, infecciones, desórdenes hematológicos, autoinmunitarios o alergias alimentarias. (22)

En el 2015, el Dr. Matsushita evaluó el contenido y la distribución de eosinófilos de la mucosa gastrointestinal de pacientes japoneses adultos, con un promedio en

lámina propia de 9,39 por campo de alto poder (CAP), similar al estudio de DeBrosse, sin apreciarse infiltración del epitelio críptico (23).

En el estudio del Dr. Chernestsova se evaluaron 38 pacientes pediátricos, donde se documentó una baja proporción de eosinófilos en el cuerpo gástrico en promedio $7,6 \pm 6,5$ por CAP ubicados en la lámina propia y sin compromiso del epitelio glandular o superficial. (24)

En 2018, Silva y colaboradores documentaron escasos eosinófilos tanto en la lámina propia superficial como la profunda y encontraron una mayor densidad en la profunda del antro $7,8 \pm 12,4$ xmm² ($1,9 \pm 3$ por CAP) contrastando con la superficial de $0,7 \pm 1,7$ xmm² ($0,2 \pm 0,4$), en el fondo de 4 y 7 xmm² ($0,2 \pm 0,6$ y $0,2 \pm 0,2$ por CAP) en la zona superficial y profunda, respectivamente, y en el cuerpo de 1 y 2 xmm² ($0,3 \pm 1,0$ y $0,1 \pm 0,1$ por CPA) en igual distribución. (25)

Si bien no hay un consenso sobre el número normal de los eosinófilos en la lámina propia, pareciera que su número máximo podría oscilar entre 11 y 30 por CAP como lo fue referenciado en los estudios de DeBrosse y el de Lwin.

Por otro lado, se ha sugerido que el término *eosinofilia de la mucosa* se utilice cuando el aumento de eosinófilos se limita a la lámina propia, mientras que el término de *gastritis eosinofílica* se reserva para casos en los que los eosinófilos infil-

tren el epitelio de la superficie, el foveolar, la muscularis de la mucosa o submucosa, o con otros fenómenos asociados como hiperplasia foveolar, distorsión arquitectónica, inflamación crónica o actividad significativa en la mucosa. (22)

Hiperplasia del epitelio columnar

Ante cualquier fenómeno inflamatorio de la mucosa, esta responde con cambios regenerativos epiteliales, apreciándose una expansión de las células en los cuellos glandulares, lo que ocasiona hiperplasia de la región foveolar, al incrementar el recambio celular, como se aprecia principalmente en caso de erosiones o ulceraciones, o ante estímulos químicos como los AINE, el reflujo biliar o estímulos infecciosos. (15)

Una regeneración atípica en ocasiones puede hacer difícil la diferenciación con lesiones displásicas.

Cuando los inhibidores de la bomba de protones (IBP) impiden la respuesta secretora generan cambios en el epitelio oxínico que, algunas veces, pueden considerarse hiperplásicos, pero representan un fenómeno de remodelación de las estructuras epiteliales por el reordenamiento del citoesqueleto. (15)

Fibrosis de la lámina propia e hiperplasia del músculo liso

La fibrosis de la lámina propia puede ser focal como en los procesos cicatriciales

ulcerativos, pero también se documenta cuando hay expansión del tejido colágeno, asociada a pérdida de las unidades glandulares, como es el caso de la atrofia de la mucosa gástrica. (15) En paciente en terapias crónicas por IBP, se puede producir hiperplasia de la muscular de la mucosa, con fascículos de músculo liso que comprimen las bases de las glándulas, con un aspecto pseudoatrófico. (15)

Hiperplasia de células endocrinas

En situaciones de hipo o aclorhidria como sucede en etapas avanzadas de una gastritis autoinmune, el aumento en la secreción de gastrina por parte de las células G induce un estímulo trófico de las células enterocromafines (ECL) fundocorporales, lo que ocasiona la hiperplasia. Un segundo mecanismo participativo es la destrucción y la atrofia de las glándulas oxínticas, que conlleva la condensación y coalescencia de las células ECL preservadas. (10) Esta hiperplasia puede asumir una forma simple, donde la masa celular es al menos el doble de lo normal; una forma hiperplásica lineal con proliferación de cadenas de células ECL dentro de las glándulas, y una tercera forma hiperplásica marcada de células que adoptan un patrón micronodular. Esta proliferación puede originar tumores neuroendocrinos, generalmente de comportamiento benigno entre el 5 y 8 % de los pacientes con gastritis autoinmune. (10)

Atrofia mucosa gástrica

Este tipo de lesión es una condición histopatológica caracterizada por inflamación crónica de la mucosa gástrica con pérdida de las glándulas. Sobre esta se distinguen dos fenotipos diferentes:

1. Pérdida de unidades glandulares que se acompaña de fibrosis o proliferación fibromuscular en la lámina propia, sin modificación del fenotipo celular nativo. (26)
2. Pérdida de las glándulas nativas que son reemplazadas por glándulas metaplásicas, sin reducción necesaria en su número. Tal condición es consistente con la definición de pérdida de glándulas “apropiada”. (26,27)

Sin embargo, ambos patrones pueden coexistir en un mismo paciente y no son excluyentes.

Por definición, las glándulas metaplásicas deben comprometer la totalidad de la unidad glandular y los cambios metaplásicos que afectan solo el segmento foveolar no son considerados como atrofia, en tanto que en los casos no infrecuentes, donde se observan células caliciformes localizadas superficialmente, deben ser reportados como metaplasia intestinal restringida a las foveolas. (26)

La incidencia de gastritis atrófica varía del 0 al 10 % por año y su prevalencia aumenta con la edad y en el sexo masculino, siendo la infección por *Helicobacter pylori* la principal causa etiológica de su

desarrollo. La atrofia gástrica severa y la presencia de metaplasia intestinal son las lesiones precursoras más importantes para el desarrollo del cáncer gástrico hasta en el 10 % de los pacientes en un seguimiento a 7,8 años. (28)

El sistema más aceptado para la clasificación histológica de la gastritis está basado en el sistema de Sydney del año de 1990 y su modificación en 1996 (versión de Houston), donde la toma de cinco biopsias, tres de la mucosa secretora, a saber: dos

del antro distal y una de la incisura (lugar donde ocurren los cambios más temprano de atrofia metaplásica) y dos de la mucosa del cuerpo proximal sobre la curva mayor y menor, respectivamente, permite evaluar cinco criterios a través de una escala visual como lo son: el tipo y severidad de la inflamación, tanto aguda como crónica, la presencia de atrofia y metaplasia intestinal y la densidad de la infección por *H. pylori*. Estos hallazgos se gradúan en una escala de 0 a 3, donde 0 es ninguno, 1 leve, 2 moderado y 3 marcado (Figura 3.9). (29,30)

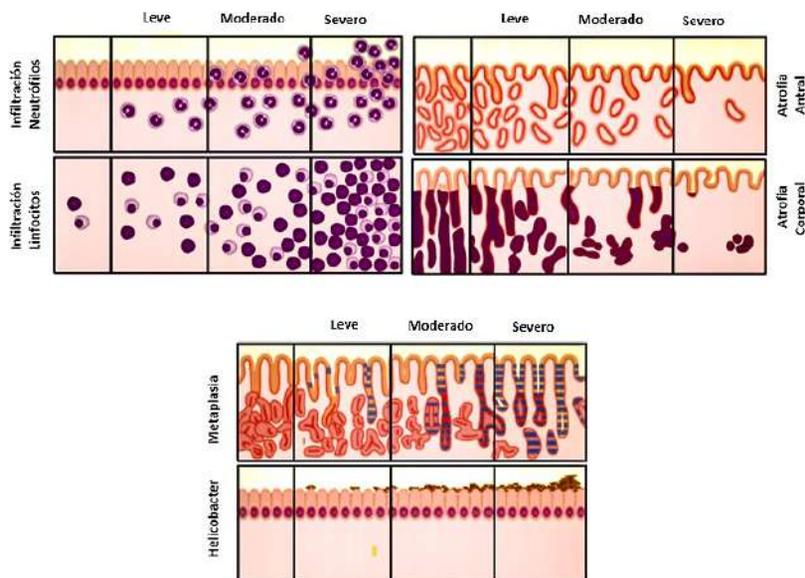


Figura 3.9. Sistema de Sydney.

Fuente: adaptada de (28).

Sin embargo, la escala de Sydney tiene algunas deficiencias y no refleja los diferentes riesgos de cáncer en pacientes con gastritis crónica atrófica. Por eso, en 2017 se desarrolló el sistema OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment), el cual organiza los diferentes fenotipos histológicos de la gastritis, en estadios de 0 a IV

(Tabla 3.1), resultantes de la combinación y la graduación de la atrofia en el cuerpo, incisura y el antro, con incremento del riesgo en estadios III y IV. (29,30)

Dicha estadificación es producto del porcentaje de las glándulas atróficas por cada 10 unidades glandulares, tanto de los subtipos

metaplásico y no metaplásico, medidas en secciones perpendiculares o de espesor total de la mucosa, en cada una de las cinco biopsias, agrupadas por el compartimiento secretor y el oxíntico. La puntuación es de 0 si no hay atrofia, 1 con atrofia leve entre

el 1 y el 30 %, 2 con atrofia moderada entre el 31 y 60 % y 3 con atrofia severa si el compromiso es mayor al 60 %. Luego cada uno de los compartimientos se combinan entre sí, según el grado de atrofia, y se define el estado en un rango de 0 a IV. (29,28)

Tabla 3.1. Estadificación de atrofia con el sistema OLGA.

Cuerpo					
	Puntaje de la atrofia	Sin atrofia (Puntaje 0)	Atrofia leve (Puntaje 1)	Atrofia moderada (Puntaje 2)	Atrofia severa (Puntaje 3)
Antro e incisura	No atrofia (Puntaje 0)	Estado 0	Estado I	Estado II	Estado II
	Atrofia leve (Puntaje 1)	Estado I	Estado I	Estado II	Estado III
	Atrofia moderada (Puntaje 2)	Estado II	Estado II	Estado III	Estado IV
	Atrofia severa (Puntaje 3)	Estado III	Estado III	Estado IV	Estado IV

Fuente: modificada de (31).

Para un mejor entendimiento se representan los estados de OLGA a través de varios ejemplos con la escala análogo visual de Rugge y colaboradores. (29)

Estadio 0: se presenta cuando ninguna de las cinco biopsias muestra atrofia (**Figura 3.10**).

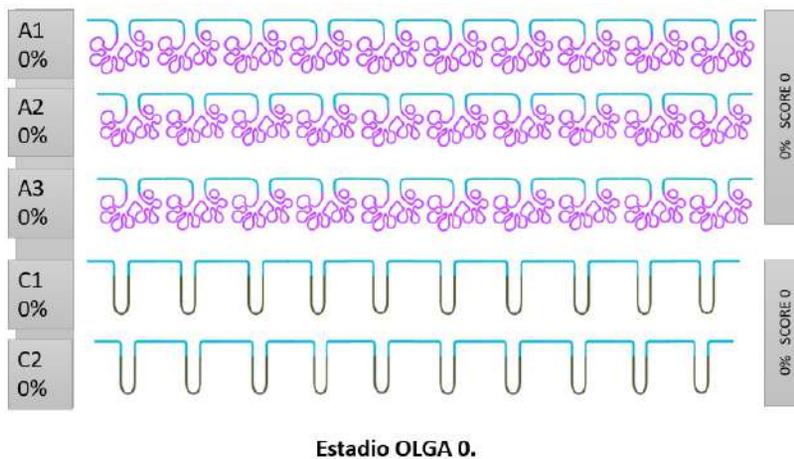
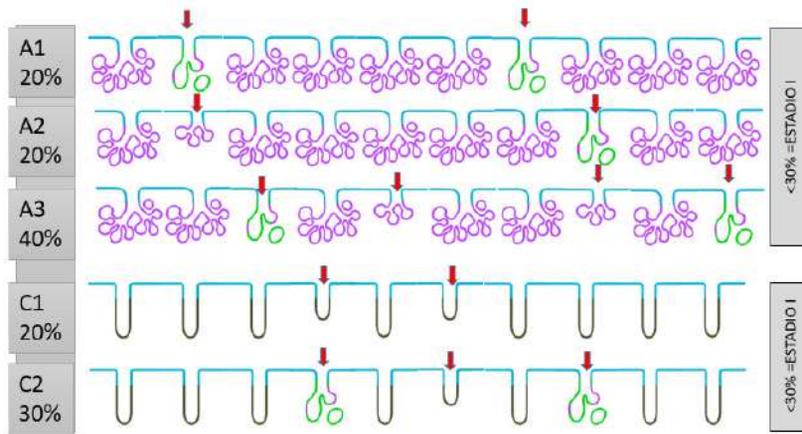


Figura 3.10. Estadio OLGA 0.

Fuente: adaptada en (29).

Estadio I: es el estadio más bajo de atrofia, la cual se presenta cuando alguno de los compartimientos, sea el mucosecretor

o el oxíntico, o los dos tienen atrofia menor al 30 % (Figura 3.11).



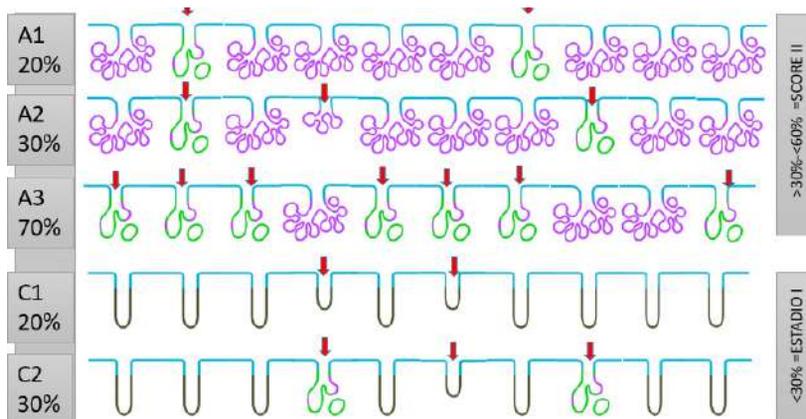
Estadio OLGA I.

Figura 3.11. Estadio OLGA I.

Fuente: adaptada en (29).

Estadio II: resulta de la combinación de atrofia moderada en un compartimiento con atrofia leve en el otro, o de atrofia severa en uno sin atrofia en el otro. Es el estado de más bajo riesgo para cáncer

gástrico. Cuando la mucosa mucosecretora tiene un puntaje de “0”, la gastritis atrófica corporal puede estar en relación a una gastritis autoinmune (Figura 3.12).



Estadio OLGA II.

Figura 3.12. Estadio OLGA II.

Fuente: adaptada en (29).

Estadio III: resulta de la combinación de un compartimiento con atrofia moderada

a marcada, con atrofia moderada a leve en el otro (**Figura 3.13**).

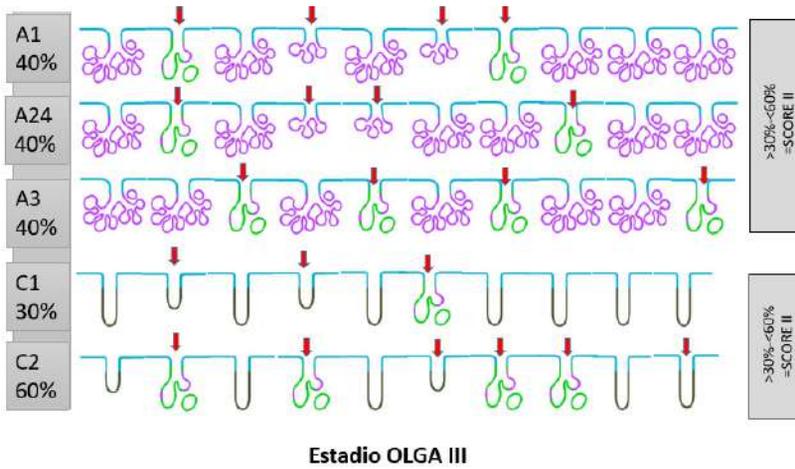


Figura 3.13. Estadio OLGA III.
Fuente: adaptada en (29).

Estadio IV: corresponde al fenotipo de una pangastritis atrófica, en ocasiones la extensa metaplasia puede interferir con

la detección histológica del *Helicobacter pylori* (**Figura 3.14**).

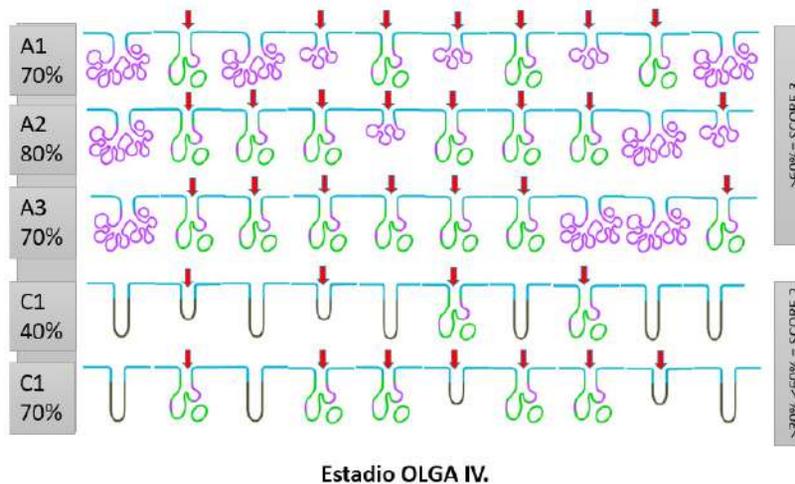


Figura 3.14. Estadio OLGA IV.
Fuente: adaptada en (29).

El diagnóstico de atrofia es difícil cuando los especímenes son inadecuados o cuando existe un infiltrado inflamatorio

mononuclear marcado, frecuentemente acompañado de agregados linfoides que oscurecen la visión de la población glandular.

En estos casos es mejor rotularla como *indefinida para atrofia* y si existe infección por *Helicobacter Pylori*, se debe reevaluar los hallazgos luego del tratamiento de erradicación, para descartar atrofia y definir el tipo el seguimiento. (29,28,32)

Igualmente es importante recalcar que los cambios atróficos no son distribuidos uniformemente en la mucosa gástrica y biopsias múltiples no siempre representan la dimensión de los hallazgos histológicos.

Metaplasia

En el epitelio gástrico nativo, las poblaciones de células madre dan lugar a células epiteliales que maduran y se diferencian a medida que migran al ápice de la glándula. Se han caracterizado múltiples poblaciones de células madre gástricas que incluyen células madre Lgr5 + en el antro adulto y en el cuerpo y antro neonatal; células madre Mist1 +, que se encuentran en la región del istmo de las glándulas del cuerpo, y células madre Troy +, que se cree residen en la base de las glándulas del cuerpo. (33-35)

Las células madre gástricas e intestinales comparten un linaje endodérmico y ante un proceso de inflamación crónica, las primeras pueden reprogramarse, produciendo epitelio metaplásico de tipo intestinal que reemplaza la mucosa gástrica normal. (36)

Existen tres tipos reconocidos de metaplasia glandular gástrica: la pseudopilórica, la intestinal y la pancreática.

Metaplasia pseudopilórica

Este tipo de metaplasia expresa péptido espasmolítico (SPEM). Es un linaje de células mucosas metaplásicas con características morfológicas y fenotípicas de glándulas antrales profundas, con una fuerte expresión del factor trébol (TFF) o previamente conocido como polipéptido espasmolítico y mucinas tipo MUC6, sin la presencia de células G productoras de gastrina. (37-39) Se detecta en el 68 % de los pacientes con gastritis por infección por *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica autoinmune y, en algunos estudios, se encuentra vinculada a la presencia de cáncer gástrico hasta en el 90 % de los casos. Hay evidencia que es el primer cambio metaplásico que precede al desarrollo de metaplasia intestinal en la mucosa oxíntica. La metaplasia pseudopilórica puede observarse como un fenómeno localizado o como una lámina continua de islotes de metaplasia intestinal (MI multifocal). (38-40)

Esta “antralización oxíntica” al afectar solo a la mucosa fundocorporal obliga a separar las biopsias gástricas según el protocolo de Sydney, para evitar una estimación inadecuada de la metaplasia, al confundir una biopsia corporal como si fuera una antral. (15) Sin embargo, las glándulas pseudopilóricas difieren de las antrales en que las células endocrinas asociadas con las glándulas metaplásicas no incluyen células G. Además, contiene pepsinógeno I y II, mientras las glándulas antrales solo tienen pepsinógeno II, por eso la inmunotinción para pepsinógeno

tipo I, que solo es producido a nivel del cuerpo, marcaría la diferencia. (16)

Metaplasia intestinal

Esta se define como el reemplazo de epitelio glandular, foveolar y de superficie de la mucosa antral y la corporal por un epitelio de tipo intestinal. La metaplasia intestinal se puede clasificar histológicamente en:

- **Completa o tipo I**, que replica la morfología del intestino delgado. Se presenta en el 73 % de las biopsias donde los enterocitos absorben la tinción eosinofílica de la hematoxilina-eosina, con bordes de cepillo bien definido, alternante con células caliciformes y de Paneth bien formadas, con pérdida de marcadores de mucina gástrica (MUC1, MUC5AC, MUC6), pero expresando sialomucinas ácidas tipo MUC2, las cuales tiñen bien con la coloración de azul alcian con pH de 2,5, dando una coloración azul brillante. (42-44)
- **Incompleta**, que asemeja al epitelio colónico, evidenciando unas glándulas más irregulares, con la presencia de vacuolas de moco anómalo, células carentes de borde de cepillo, sin identificación de enterocitos absorbibles. Esta mantiene la expresión de marcadores de mucina gástrica (MUC1, MUC5AC, MUC6) generalmente junto con la ganancia de MUC2. Según el fenotipo de mucina, de acuerdo con la clasificación de Jass y Pilipe, (45) la

metaplasia incompleta se subdivide en dos clases, **la tipo II** que expresa mucinas neutras y sialomucinas, tanto en células caliciformes como columnares, con una coloración azul brillante a la tinción con el azul alcian; y **la tipo III**, que representa el 9,8 % de las biopsias, es igualmente incompleta, expresa predominantemente sialomucinas ácidas tipo MUC5AC y MUC6 en la mucosa columnar y algo de sialomucinas tipo MUC2 en las células caliciformes, con una coloración negra y azul brillante respectivamente. (42,46-48)

Histológicamente, la presencia de subtipos no es excluyente. En el examen histológico se pueden encontrar segmentos con elementos de ambas clases, pero ante la presencia de un patrón incompleto este prevalece en la clasificación. La metaplasia incompleta es encontrada frecuentemente en la vecindad de focos de displasia o carcinomas temprano y, en particular, el subtipo III parece incrementar el riesgo de progresión a cáncer entre 4 y 11 veces. (49,50)

Metaplasia pancreática

Este tipo de metaplasia es vista generalmente en el estómago proximal, está caracterizada por células de tipo acinar pancreático que poseen un citoplasma acidófilo, amplio, granular en su porción apical y media; mientras es basófilo en su aspecto basal, disponiéndose en nidos o lóbulos entre las glándulas. Se documenta en el 1-2 % de las biopsias y especímenes quirúrgicos resecados. Está asociada

a metaplasia intestinal y gastritis crónica, pero no se ha documentado significancia clínica. (16)

El sistema OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment) propuesto por Rugge y colaboradores en el 2011, (31,51), basado en el sistema de Sydney y modificado en forma paralela a la estadificación de OLGA, ha sistematizado la metaplasia, agrupándola en cuatro

diferentes estados (Tabla 3.2), según los puntajes de 0 o ausente cuando no hay metaplasia, I cuando esta es menor que el 30 %, II cuando es mayor que el 30 % y menor que el 60 %, y III mayor que el 60 %. Este sistema es más fácil de evaluar, con un mayor grado de correlación interobservador, pero a su vez tiene menor sensibilidad en identificar pacientes de alto riesgo de cáncer gástrico, al compararse con la estadificación de OLGA.

Tabla 3.2. Estadificación de metaplasia con el sistema OLGIM.

Cuerpo					
	Puntaje de la metaplasia	Ausente (Puntaje 0)	Metaplasia menor que 30 % (Puntaje I)	Metaplasia entre 30 y 60 % (Puntaje II)	Metaplasia mayor que 60 % (Puntaje3)
Antro e incisura	Ausente (Puntaje 0)	Estado 0	Estado I	Estado II	Estado II
	Metaplasia menor que 30 % (Puntaje I)	Estado I	Estado I	Estado II	Estado III
	Metaplasia entre 30 y 60 % (Puntaje 2)	Estado II	Estado II	Estado III	Estado IV
	Metaplasia mayor que 60 % (Puntaje 3)	Estado III	Estado III	Estado IV	Estado IV

Fuente: modificada de (31).

Displasia

La displasia es definida como una proliferación celular inequívocamente neoplásica no invasiva, limitada a la membrana basal del epitelio. (39) En la mucosa gástrica, la displasia es la penúltima etapa de la secuencia de carcinogénesis, que va de la inflamación a la atrofia multifocal de la

siguiente manera: metaplasia, displasia y, finalmente, el cáncer gástrico.

Se han descrito dos tipos histológicos primarios de displasia gástrica: el intestinal (adenomatoso o tipo I) y el gástrico (foveolar o tipo II). (52,53) **El tipo intestinal** es el más común y se asemeja a los adenomas de colon, caracterizado por células

columnares con núcleos hipercromáticos pseudoestratificados, expresando este fenotipo MUC2, CDX2 y CD10 en la inmunohistoquímica. (54,55) Mientras que el **tipo gástrico** incluye glándulas revestidas por una sola capa de epitelio cuboidal o columnar con citoplasma pálido o claro y núcleos redondos a ovales con variabilidad de nucléolos prominentes; (39) la inmunohistoquímica se caracteriza por la expresión de mucinas gástricas, TFF1, con baja expresión de CDX2 y CD10 (MUC5AC⁺ MUC6⁺/CDX2/CD10). (54,56) Sin embargo, no se recomienda su categorización fenotípica, porque la importancia de estos subtipos de displasia es controversial.

La displasia se clasifica según la citología y características arquitectónicas como de bajo grado (DBG) o de alto grado (DAG):

- La DBG se caracteriza por anomalías arquitectónicas mínimas y solo atipia citológica leve a moderada. Los núcleos son hipercromáticos, alargados o pseudoestratificados, y la actividad mitótica es baja.
- La DAG se distingue por la presencia de desorden arquitectónico con pérdida de polaridad nuclear y marcada atipia citológica con núcleos redondeados, alta relación núcleo/citoplasma, nucléolos prominentes y alta actividad mitótica, incluyendo figuras mitóticas atípicas. (57)

La displasia afecta siempre al epitelio superficial y se extiende en profundidad hasta comprometer todo el espesor de la

mucosa, por lo tanto, no se debe diagnosticar displasia si las alteraciones se limitan a la porción profunda de las glándulas y se constata una buena maduración del epitelio de superficie. (58)

Con alguna frecuencia es difícil realizar un adecuado diagnóstico diferencial con el epitelio regenerativo, que puede presentar hallazgos similares al displásico: incremento de la actividad proliferativa de las glándulas, con pérdida de la maduración y moderada alteración estructural, como sucede en caso de actividad inflamatoria significativa o en áreas de reparación de ulceraciones epiteliales como la gastritis atrófica erosiva, la gastritis linfocítica, la gastropatía por reflujo de biliar o el uso de los AINE. Sin embargo, la maduración hacia la superficie, “gradiente de maduración”, el infiltrado denso de neutrófilos y la presencia de lesiones ulcerosas, sugieren que estos cambios son principalmente de tipo reactivo-regenerativo. (59)

Se ha reportado una forma de displasia asociada al carcinoma de tipo difuso, originada en la zona del cuello de las glándulas gástricas, llamada por esta razón *displasia del cuello de los túbulos* o *displasia globoi-de*. Su morfología es similar a la del componente invasivo, aunque limitada por la membrana basal de las glándulas, pero es una lesión muy rara y de difícil identificación. Actualmente, se desconoce su frecuencia y utilidad en el diagnóstico. (60)

En relación con la clasificación histológica de la displasia, no hay concordancia

entre patólogos japoneses y los norteamericanos y europeos, de manera que la Sociedad Japonesa de Investigación sobre el Cáncer Gástrico (JRSGC, por sus siglas en inglés) en 1995 no incluyó el término *displasia*, y las lesiones DBG y DAG se agruparon respectivamente en su sistema como lesiones limítrofes (grupo III) o sospechosas de carcinoma invasivo (grupo IV). (61) Además, el diagnóstico de carcinoma en Japón se fundamenta en los cambios citológicos y arquitectónicos independientemente de la presencia de invasión, sin diferenciar entre carcinoma de la mucosa no invasivo del invasivo; mientras que en

el sistema occidental, el diagnóstico de carcinoma se basa en la invasión de la lámina propia. (62)

Por ello, se han desarrollado varios sistemas de clasificación de displasia, incluidos los sistemas de Padua, Viena, Viena revisada y el de la Organización Mundial de la Salud (OMS), (48,63) cuyo objetivo ha sido proporcionar un sistema aceptado universalmente para la neoplasia epitelial gástrica. Sobre esta base, los patólogos japoneses aceptaron el uso de los términos *adenoma* y *displasia* y los patólogos occidentales aceptaron el de *carcinoma no invasivo* (Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Equivalencia entre diferentes sistemas de clasificación sobre la neoplasia epitelial gástrica.

JRSGC	PADUA	VIENA	VIENA REVISADA	OMS
Grupo I	Categoría I	Categoría I	Categoría I	No neoplasia/ displasia
Normal o benigno	Negativo displasia	Negativo displasia	Negativo displasia	Intraepitelial
Grupo II	Categoría 2. Indefinido	Categoría 2. Indefinido	Categoría 2. Indefinido	Indefinido para neoplasia/
Benigno con atipia	Displasia	Displasia	Displasia	Displasia intraepitelial
Grupo III	Categoría 3.1	Categoría 3	Categoría 3.	Neoplasia/ displasia
Borderline	Neoplasia no invasiva de bajo grado	Neoplasia no invasiva de bajo grado	Neoplasia mucosa de bajo grado	Intraepitelial de bajo grado
	Adenoma con displasia de bajo grado	Adenoma con displasia de bajo grado	Adenoma con displasia de bajo grado	

JRSGC	PADUA	VIENA	VIENA REVISADA	OMS
Grupo IV	Categoría 3.2	Categoría 4	Categoría 4	Neoplasia/ displasia
Altamente sospechoso de carcinoma invasivo	Neoplasia no invasiva de alto grado	Neoplasia no invasiva de alto grado	Neoplasia mucosa de alto grado	intraepitelial de alto grado
	Adenoma con displasia alto grado			
	3.2.1. Sospecha de carcinoma sin invasión de lámina propia	4.1 Adenoma displasia de alto grado	4.1 Adenoma displasia de alto grado	
	3.2.2. Carcinoma no invasivo. (CIS)	4.2 Carcinoma no invasivo (CIS)	4.2 Carcinoma no invasivo (CIS)	
		4.3 Sospecha de carcinoma invasivo	4.3 Sospecha de carcinoma invasivo	
			4.4 Carcinoma intramucoso	
Grupo V	Categoría 4. Sospecha	Categoría 5. Neoplasia	Categoría 5	Neoplasia invasiva
Carcinoma invasivo	Carcinoma invasivo con invasión de lámina	Invasiva	Carcinoma con invasión submucosa	Intramucosa
		5.1 Carcinoma intramucoso		Neoplasia invasiva
	Propia	5.2 Carcinoma submucoso o más profundo		
	Categoría 5. Neoplasia invasiva: Carcinoma			

Fuente: basada en (61).

De esta manera, la categoría 2 indefinido para displasia de las clasificaciones de consenso se corresponde con el grupo 2 de la clasificación japonesa de atipia benigna, y se incluyen lesiones que tienen en común una respuesta de tipo reactiva, como parte esencial de la homeostasis del

organismo. Esta categoría plantea el problema de la diferenciación de los cambios reactivos regenerativos, previamente denominados *displasia regenerativa* o *atipia regenerativa* contra las lesiones displásicas verdaderas, dada la similitud de los cambios morfológicos.

En los sistemas de clasificación de Viena y Viena revisada, la DBG y DAG se clasifican respectivamente como *neoplasia no invasiva de bajo grado* de la categoría 3 y *neoplasia no invasiva de alto grado* de la categoría 4. (63,64) En este sistema de clasificación, los diagnósticos “carcinoma *in-situ*”, “sospechoso de carcinoma invasivo” y “carcinoma intramucoso” fueron igualmente incluidos en la categoría 4. (64) La clasificación de la OMS es equivalente a las de Viena, pero reemplaza en las categorías 3 y 4 el término *displasia* por el de *neoplasia/displasia intraepitelial de bajo y alto grado*. (39)

El diagnóstico de carcinoma invasivo o grupo 5 en todas las clasificaciones requiere de la comprobación del compromiso tumoral de la lámina propia. Esta reacción se puede poner de manifiesto por la reacción desmoplásica inducida por el efecto tumoral en los tejidos invadidos.

En el estudio de Rokutan en el 2019, se detectó mediante secuenciación de ADN mutaciones APC en todas las displasias de bajo grado (DBG) y, en algunos casos, de displasia de alto grado (DAG), con mutaciones del TP53 en displasia de alto grado y en el cáncer gástrico intramucoso diminuto (diámetro menor de 10 mm). El análisis de la frecuencia del alelo de la variante tumoral sugiere que la mutación TP53 es el evento inicial del cáncer gástrico. Se sugiere que la evolución lineal de DBG a DAG es rara y los eventos mutacionales tempranos marcarán la evolución de las lesiones displásicas, de forma

tal que las mutaciones de APC tempranas conducirán a DBG, mientras las de TP53 conducirán a DAG que, después de otras aberraciones genómicas, evolucionaría a cáncer gástrico temprano. (65)

Aplicando conceptos en histopatología gástrica

Una vez entendidos los conceptos histopatológicos básicos, revisaremos las características de algunas de las entidades que se presentan con alguna frecuencia durante el diagnóstico de la patología gástrica.

Gastritis

Aunque no existe una clasificación satisfactoria y aceptada en forma universal, la aportada por Appelman (66) y Whitehead (67) es de interés en el análisis histológico, subdividiéndose las gastritis en aguda y crónica.

Gastritis aguda

En esta clasificación, encontramos la gastritis erosiva/hemorrágica, la gastritis flegmonosa y la gastritis aguda asociada a *Helicobacter pylori*.

La gastritis erosiva/hemorrágica sucede con el consumo de etanol, medicinas o sustancias corrosivas, los hallazgos histológicos serán variables durante la etapa del insulto inicial y la posterior fase regenerativa. En la primera, los hallazgos están dados por dilatación y congestión

de los capilares mucosos, con edema, hemorragia intersticial en la lámina propia, desprendimiento de la mucosa, con erosiones superficiales con fibrina y generalmente infiltrado neutrófilo leve. Los cambios regenerativos posteriores están dados por alargamiento y tortuosidad de las foveolas, incremento en la proliferación celular, actividad mitótica marcada, núcleos hiper cromáticos, nucleolos prominentes, citoplasma anfófilico y depleción de la mucina. (10) Estos cambios no deben confundirse con displasia o malignidad.

En la **gastritis flegmonosa**, entidad poco frecuente de origen infeccioso, se presenta una inflamación aguda intensa, con formación de microabscesos e infiltrado inflamatorio difuso de predominio polimorfonuclear, ulceración multifocal del epitelio e hiperplasia foveolar.

En algunos casos se pueden detectar gastritis aguda por *H. Pylori*, cuadro por demás autolimitado, donde los hallazgos histológicos en biopsias gástricas muestran infiltración neutrófilica epitelial (**Figura 3.15**). (68)

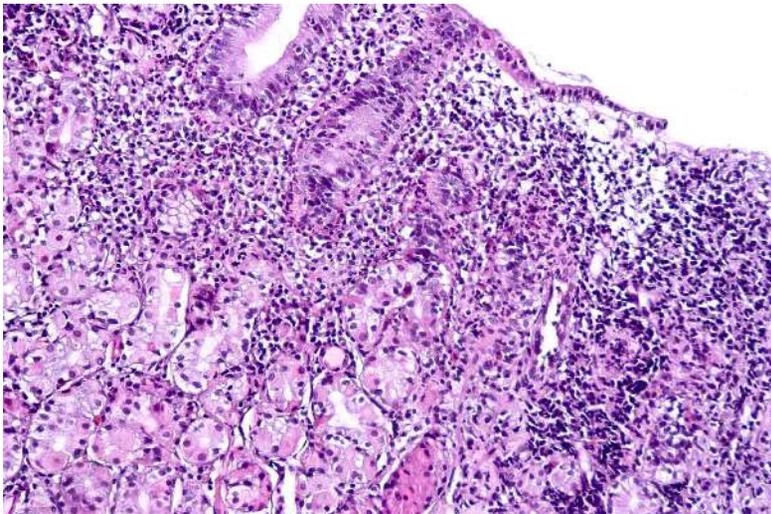


Figura 3.15 Infiltrado neutrófilico en gastritis aguda por *Helicobacter pylori*.

Fuente: tomada de (69).

Gastritis crónica

Existen varias entidades dentro del espectro del componente inflamatorio crónico entre las que se encuentran:

Gastritis crónica superficial asociada a *Helicobacter pylori*

La mayoría de los pacientes infectados por *Helicobacter* evolucionan a una forma

crónica, donde la inflamación activa inicialmente es superficial y limitada al epitelio foveolar, con pérdida de la mucina citoplasmática en caso de infecciones severas. En la lámina propia se aprecia un infiltrado rico en linfocitos y plasmocitos. En este tipo de gastritis es común la presencia de folículos linfoides con formación de centro germinal, hacia la porción inferior de

la mucosa, sobre la muscularis mucosa. Se puede detectar *Helicobacter pylori* dentro de la capa mucosa que cubre el epitelio superficial y dentro de las foveolas (**Figura 3.16**). (68)

Varios estudios han evaluado la histología gástrica posterior a la erradicación del *Helicobacter pylori*. (70-73) Los microorganismos rápidamente disminuyen con la implementación de terapia antibiótica adecuada y pueden volverse indetectables después de una semana de tratamiento. A medida que desaparecen, pueden perder la apariencia habitual, asumiendo una forma cocoide. Los neutrófilos dentro de la mucosa también desaparecen rápidamente

y se eliminan entre seis y ocho semanas después del tratamiento. (70,74) Después de este periodo, la persistencia de un infiltrado de neutrófilos indica fracaso de la terapia, como se ha mencionado previamente, (72) y la inflamación crónica desaparece mucho más lento. La mucosa corporal suele ser normal un año después del tratamiento, (74) pero la mucosa antral puede ser difusamente anormal alrededor de dos años y casi normal después de cuatro años; aunque los agregados linfoides pueden persistir. (70) Algunos investigadores informan que la metaplasia intestinal permanece sin cambios, (70,73) mientras que otros informan una reducción en extensión y gravedad. (71,72)

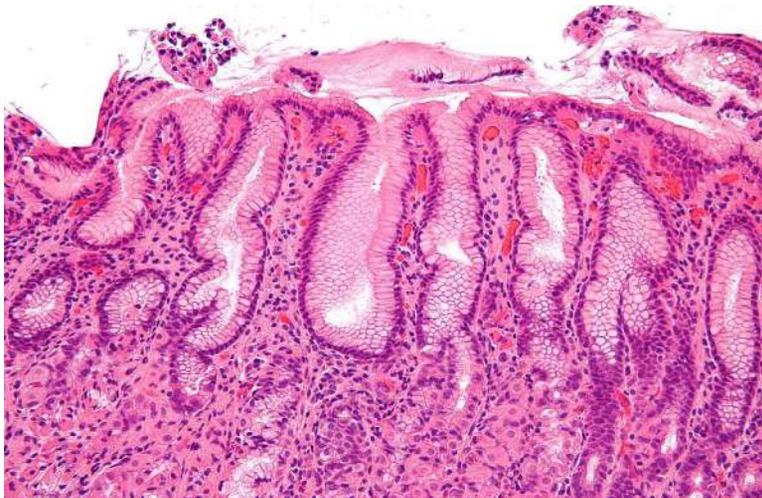


Figura 3.16. Gastritis crónica: Infiltrado linfoplasmocitario en banda por infección por *Helicobacter pylori*.

Fuente: tomada de (75).

Gastritis atrófica multifocal

Se genera a partir de una infección de larga evolución por *Helicobacter pylori*, con un proceso inflamatorio que puede involucrar todo el grosor de la mucosa; sin embargo, los microorganismos no están en contacto

con las glándulas gástricas, lo que sugiere que el fenómeno es de tipo reactivo con activación de células T y B y autoinmunidad. (76) Inicialmente se produce una contracción glandular, con separación de las glándulas por el infiltrado inflamatorio y

una fase subsiguiente de destrucción glandular. La lámina se volverá fibrótica al ser reemplazada por una matriz extracelular y fibroblastos, y el epitelio podrá evolucionar a metaplasia intestinal. Al producirse hipoclorhidria, las bacterias *Helicobacter* se tornarán menos frecuentes o indetectables, lo cual induce la resolución de la inflamación activa, con restauración en parches de la mucosa. (68)

Esta variante ocasionalmente puede ser secundaria a gastritis granulomatosa, enfermedad inflamatoria intestinal o por radiación.

Gastritis autoinmune multifocal

Este tipo de gastritis representa menos del 5 % de los casos de gastritis crónica, producto de la destrucción de origen inmune de las células parietales fundocorporales. Está asociada a hiperplasia de células neuroendocrinas, con un incremento tres veces mayor de cáncer gástrico en caso de anemia perniciosa, en particular, de tipo

intestinal y en menor frecuencia con el desarrollo de tumores neuroendocrinos tipo I.

La histología de la gastritis autoinmune presenta un patrón de gastritis atrófica con metaplasia intestinal de grado variable. Los hallazgos varían según la fase evolutiva, en la etapa temprana o no atrófica, la mucosa oxíntica presenta un infiltrado linfocitario difuso o multifocal con compromiso de todo el espesor de la mucosa. Los linfocitos pueden estar organizados en estructuras nodulares o foliculares. En ocasiones, se pueden ver eosinófilos y, rara vez, algunos neutrófilos. La inflamación crónica tiene un gradiente de arriba hacia abajo, más prominente en la mucosa más profunda, contrastando con el patrón superficial de la gastritis por *H. pylori*. Puede haber una destrucción irregular de las glándulas oxínticas y las células parietales remanentes muestran cambios pseudohipertróficos, relacionados con hipergastrinemia secundaria (**Figura 3.17**). (77,78)

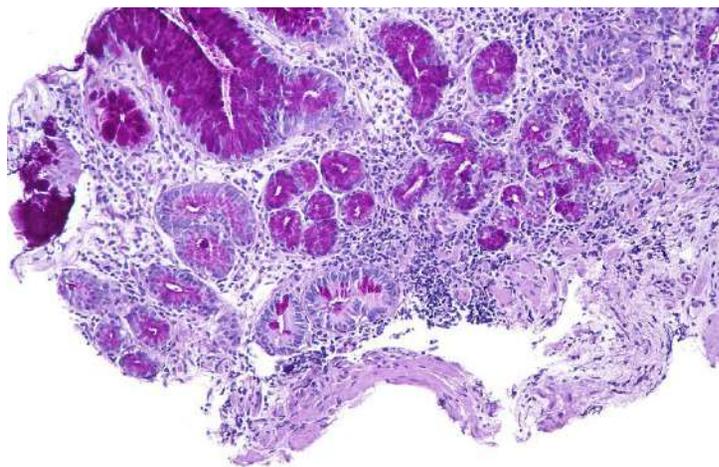


Figura 3.17. Gastritis autoinmune. Infiltrado linfoplasmocitario denso con destrucción de glándulas oxínticas con metaplasia pseudopilórica.

Fuente: tomada de (79).

En etapas intermedias, el infiltrado linfoplasmocitario difuso se acompaña de pérdida de las unidades glandulares, con atrofia de las glándulas oxínticas y fibrosis de la lámina propia, con desarrollo de metaplasia tanto pseudopilórica como intestinal. (78)

En etapas finales se da una reducción marcada de las glándulas oxínticas, asociada a hiperplasia foveolar con elongación y cambios microquísticos, formación de pólipos hiperplásicos y mayores grados de metaplasia pseudopilórica, pancreática e intestinal. La muscularis mucosa puede estar engrosada. Las células parietales son difíciles de detectar y el grado de inflamación suele ser mínimo o ausente, aunque los agregados linfoides dispersos pueden persistir. Durante la etapa final, la hipoclorhidria o aclorhidria causan un aumento fisiológico de los niveles de gastrina por parte de las células G antrales, con estimulación de las células ECL en el cuerpo, lo que conlleva la hiperplasia de las mismas, la cual puede adoptar un patrón de tipo lineal o micronodular o llegar a originar tumores carcinoides hasta en el 5 y el 8 % de los pacientes. (77,78)

Gastritis eosinofílica

Esta entidad se caracteriza por tener un proceso inflamatorio donde el sello distintivo es la presencia de un infiltrado eosinofílico de distribución en parches y densidad variable; asociado a numerosos eosinófilos en la lámina propia y la superficie foveolar (**Figura 3.18**), generalmente con una densidad mayor de 127 eosinó-

filos/mm² o su equivalente mayor a 30 eosinófilos por campo en cinco campos de alto poder. (22) Se pueden evidenciar abscesos crípticos eosinofílicos con erosión superficial o ulceración. Su carácter en parches dificulta el diagnóstico, por lo cual se recomiendan biopsias múltiples incluidas biopsias más profundas.



Figura 3.18. Gastritis eosinofílica. Se aprecia un denso infiltrado eosinofílico en la lámina propia.

Fuente: tomada de (80).

La gastritis eosinofílica puede clasificarse según el segmento comprometido en tres tipos de variante: la mucosa, la mural y la serosa. La ausencia de alteraciones de la mucosa en un paciente sospechoso de tener una gastroenteritis eosinofílica no descarta el diagnóstico, ya que la

enfermedad puede ser muy irregular en distribución y su compromiso puede ser predominantemente mural o serosa. En la variante mural, la capa muscular puede estar engrosada e infiltrada por eosinófilos, con marcado edema submucoso. En la forma serosa, el edema y los eosinófilos son limitados a la capa subserosa. (81,82)

No hay aspectos inmunofenotípicos característicos de esta enfermedad.

Gastropatía reactiva

La gastritis reactiva es el segundo diagnóstico más común realizado en material de biopsia gástrica en América del Norte. (83) También se le conoce como *gastritis por reflujo* o *gastritis química*. Se relaciona con gastrectomía tipo Billroth II y también con vagotomía, piloroplastia y con el uso de AINE. (84,85) Las características incluyen hiperplasia

foveolar, edema y fibras musculares lisas en la lámina propia, vasodilatación y congestión de los capilares mucosos superficiales, y escasez de células inflamatorias activas y crónicas. (86) Estas características se pueden calificar en una escala de 0-3 + para proporcionar una “puntuación de reflujo” (máximo: 15). Los puntajes mayores o iguales que 10 se consideran altamente característicos de la gastropatía reactiva. (86) A menudo en los casos de hiperplasia foveolar prominente hay una apariencia de sacacorchos de la mucosa superficial. Las células epiteliales que recubren las foveolas muestran pérdida de moco citoplasmático con agrandamiento nuclear e hiperromasia. El contorno anormal de las foveolas y la presencia de cambios celulares regenerativos son las características más útiles para el diagnóstico de gastropatía reactiva (Figura 3.19). (68)

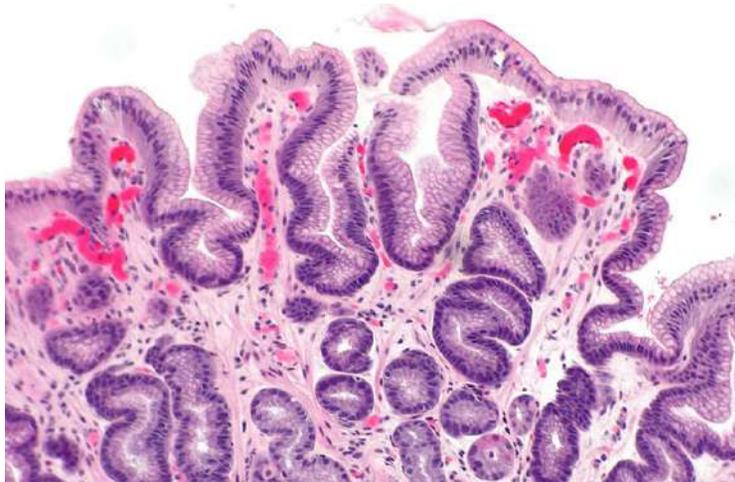


Figura 3.19. Gastropatía reactiva. Se aprecian sacacorchos de las criptas, edema de la lámina propia, haces de músculo liso que se extienden hacia la superficie sin fenómeno inflamatorio.

Fuente: tomada de (87).

Gastritis linfocítica

La gastritis linfocítica es una condición poco común, presente en el 0,83 % de las biopsias gástricas no seleccionadas (88) y en el 1,7-4,5 % de las biopsias gástricas con compromiso inflamatorio. (89) La característica diagnóstica esencial es el aumento de linfocitos en la lámina propia, así como en el epitelio superficial y foveolar, en número mayor a 25 linfocitos por 100 células epiteliales. (90) Los linfocitos son pequeños y redondos sin atipia nuclear, pueden estar rodeados por un halo transparente que, generalmente, se considera un artefacto de fijación y contracción. Las lesiones linfoepiteliales pequeñas (coleccionas de hasta tres linfocitos) pueden estar presentes, pero son raras (Figura 3.20).

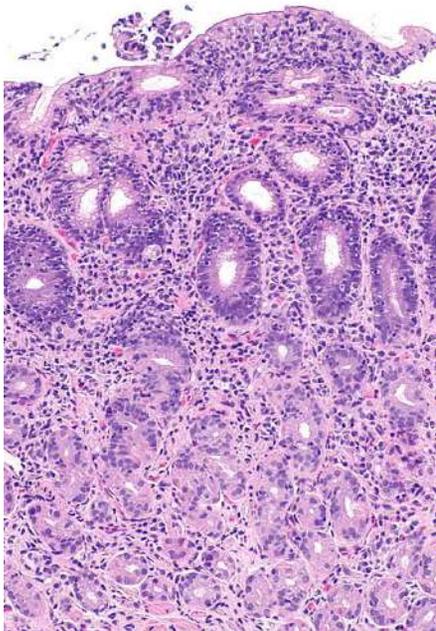


Figura 3.20. Gastritis linfocítica. Numerosos linfocitos pequeños de núcleos oscuros penetrando el epitelio.

Fuente: tomada de (93).

La gastritis linfocítica se encuentra entre el 10 y el 45 % de pacientes con enfermedad celíaca. (90,91) La mayoría de los pacientes presenta un estómago endoscópicamente normal y sin lesiones de gastritis varioliforme o hipertrófica; por lo cual, el hallazgo de gastritis linfocítica siempre debe hacer pensar en enfermedad celíaca oculta. Aproximadamente del 4 al 10 % de los pacientes con infección por *H. pylori* también tienen gastritis linfocítica, (90) pero presentan un infiltrado de neutrófilos epiteliales que los diferencia, aunado a la posible desaparición del infiltrado linfocítico después de la erradicación del *Helicobacter*. (92)

Un diagnóstico diferencial importante de gastritis linfocítica es el linfoma de células B de zona marginal de bajo grado (linfoma MALT). En el linfoma MALT, la lámina propia se expande y contiene un infiltrado monótono de células monocitoides densamente compactadas que son más grandes que los linfocitos pequeños. Las células linfoides intraepiteliales son un hallazgo común en el linfoma MALT. En comparación con la gastritis linfocítica, las células de linfoma tienden a aparecer dentro de las lesiones linfoepiteliales que contienen tres o más células. Además, a menudo hay una destrucción activa de las glándulas, una característica que no se encuentra en la gastritis linfocítica. El linfoma también tiende a asociarse con la formación de cuerpos de Dutcher y la infiltración de la muscularis mucosa por las células linfoides. Los

folículos linfoides, la formación de abscesos en las criptas y la atipia epitelial no son características útiles para distinguir el linfoma de la gastritis. (94,95) Es de recalcar que la mayoría de los linfocitos intraepiteliales de la gastritis linfocítica son de origen de células T y los del linfoma MALT son de origen de células B, por lo cual el uso de métodos simples de inmunotinción harían la diferenciación.

Gastritis granulomatosa

Este grupo raro de gastritis se caracteriza por múltiples granulomas en la mucosa, dados por una colección nodular, bien circunscrita de histiocitos epitelioides, a menudo mezclados con linfocitos y ocasionales neutrófilos, eosinófilos y células

gigantes, que según la etiología puede tener o no necrosis de caseificación (**Figura 3.21**). (96) Hay cierta preferencia de dichos granulomas por la localización en el antro. Dentro de las etiologías se encuentran la enfermedad de Crohn, tuberculosis, histoplasmosis, sífilis, micosis, reacción a cuerpo extraño dirigida contra suturas posoperatorias, linfomas, adenocarcinomas mucoproducentes, así como enfermedades granulomatosas sistémicas como la sarcoidosis y enfermedad de Wegener. A pesar del estudio etiológico, hay una buena proporción de casos idiopáticos, pero desde la publicación de Dhillon y Sawyer en 1989 se ha visto vinculada con la gastritis crónica activa por *Helicobacter pylori*. (96,97)

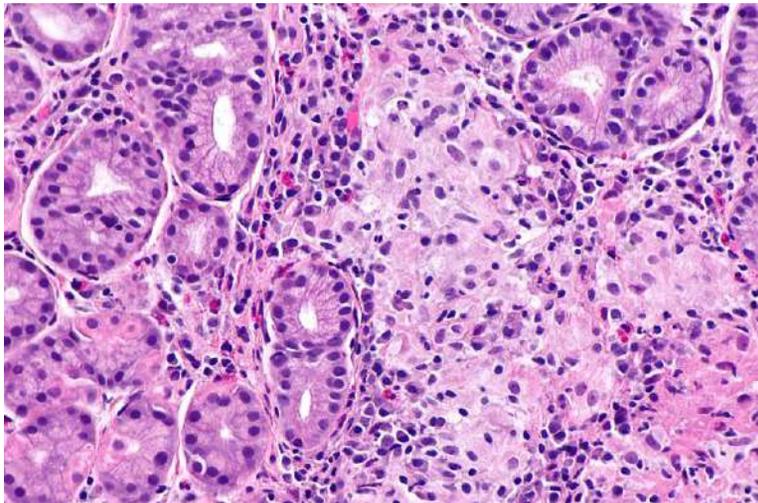


Figura 3.21. Gastritis granulomatosa. Presencia de granulomas no caseificantes en la submucosa gástrica conformado por células epiteloides y rodeado por denso infiltrado inflamatorio.

Fuente: tomada de (98).

Gastritis colágena

Este tipo de gastritis es una enfermedad rara caracterizada por un infiltrado lin-

foplasmocitario y eosinofílico en la capa subepitelial, especialmente, en la lámina

propia, con el depósito de bandas de colágeno con un espesor mayor de 10 μm , (99,100) hasta un grosor de 100 μm (**Figura 3.22A y 3.22B**). (101-103) La inflamación causa cambios atróficos en las glándulas mucosas y conduce al patrón deprimido de la mucosa que se encuentra en la endoscopia. Los cambios patológicos son menos marcados en las lesiones de la mucosa nodular; (104) por lo tanto, un patrón inflamatorio hetero-

gáneo causa las lesiones nodulares en el estómago. Se han reportado pacientes adultos con colitis colágena coexistente, mostrando depósitos de colágeno difusos y continuos en el colon, pero heterogéneos en el estómago. (105) Este hallazgo fundamenta la hipótesis que el tipo de gastritis colágena en adultos es parte de la gastroenteritis colágena, donde los síntomas más graves están dados por la afectación colónica. (105)

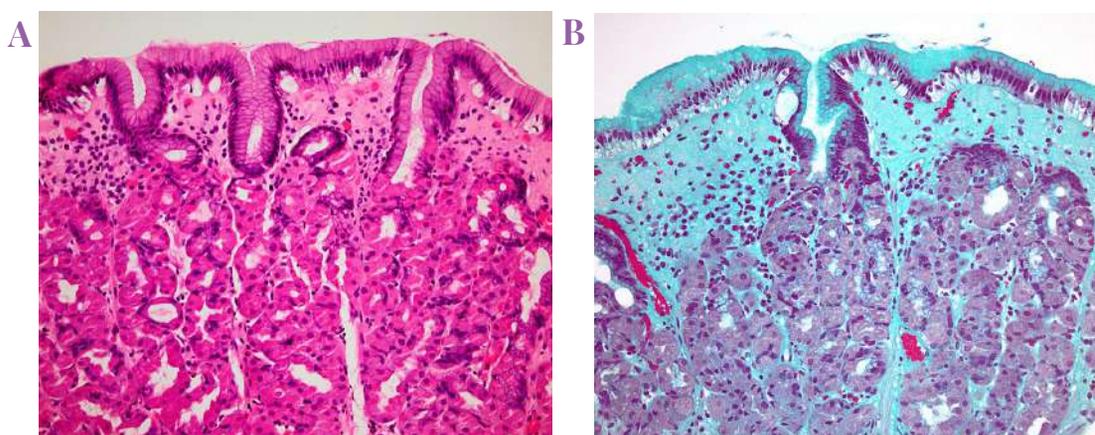


Figura 3.22. Gastritis colágena. A. Se aprecia banda de colágeno subepitelial. B. La cual se resalta con la tinción de tricrómico de Masson

Fuente: tomadas de (106,107), respectivamente.

Pólipos gástricos

Dentro de las lesiones elevadas gástricas se documentan diversidad de lesiones polipoides dentro de las que encontramos:

Pólipos de glándulas fundocorporales

Desde el punto de vista histopatológico, estos pólipos consisten en una o

más glándulas oxínticas dilatadas con células de revestimiento aplanadas y de difícil reconocimiento cuando hay marcada dilatación. Pueden ocurrir en forma esporádica, asociados al uso de inhibidores de bomba de protones o en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, en la que se pueden presentar cambios displásicos entre el 30 y el 50 % de los pólipos gástricos (**Figura 3.23**). (10)

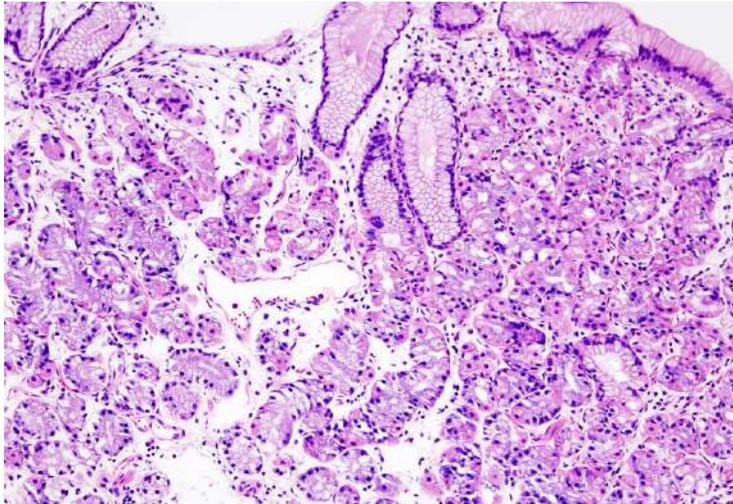


Figura 3.23. Pólipo de glándulas fúndicas. Se aprecia lesión polipoide con glándulas dilatadas y micro quistes revestidos por una mucosa fúndica oxíntica.

Fuente: tomada de (108).

Pólipos hiperplásicos

Histológicamente, estos pólipos están constituidos por un epitelio de tipo foveolar arquitecturalmente distorsionado, con apariencia de diente de sierra, elongado, dilatado o quístico, dispuesto sobre una lámina propia edematosa, vascularizada y con compromiso inflamatorio tanto activo como crónico variable

(**Figura 3.24**). Representa la respuesta hiperproliferativa al daño tisular, acompañada de un incremento de la exfoliación celular, que produce hiperplasia de las foveolas. Los pólipos hiperplásicos se asocian a gastropatía química por reflujo duodeno gástrico o al uso de AINE y, en menor frecuencia, a gastritis asociada a infección por *Helicobacter pylori*. (109,110)

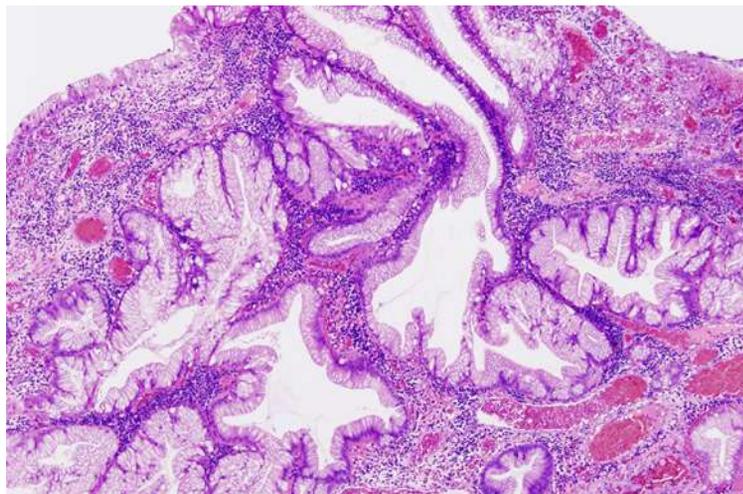


Figura 3.24. Pólipo hiperplásico. Se aprecia lesión revestida por epitelio foveolar dilatado, irregular y tortuoso, con apariencia de diente de sierra.

Fuente: tomada de (111).

Se estima una prevalencia de displasia menor al 2 %, en particular en pólipos mayores de 2 cm, con un bajo pero definitivo riesgo de transformación maligna en los pólipos esporádicos o los encontrados en anastomosis posgastrectomía. En estudios moleculares se han documentado mutaciones del gen p53, aberraciones cromosómicas e inestabilidad microsatelital. Sin embargo, estas pruebas tienen implicación en el mecanismo de transformación neoplásica, mas no en el escenario clínico como estudios predictivos. (112-114)

Pólipos adenomatosos o adenomas gástrico

Los adenomas gástricos histológicamente se clasifican en dos variantes: el gástrico y el intestinal, según el tipo de epitelio glandular del cual están conformados. **El tipo gástrico** se subdivide en adenoma de glándula pilórica y adenoma de tipo foveolar. Los primeros son raros e histológicamente caracterizados por glán-

dulas de tipo pilórico, con una monocapa de células epiteliales cuboidales a columnares, con citoplasma pálido a eosinofílico, de apariencia en vidrio esmerilado, con núcleos redondos a ovales con ocasionales nucleolos prominentes. (115,116) Los de tipo foveolar están revestidos enteramente por células foveolares con mucina gástrica neutra. (10) Mientras **el tipo intestinal** está compuesto por epitelio de tipo columnar con algunas células absortivas, caliciformes, endocrinas o células de Paneth. Las glándulas muestran pseudoestratificación y núcleos hipercromáticos y alargados con mayor actividad mitótica (**Figura 3.25**). Se puede detectar un borde de cepillo que confirma la diferenciación intestinal en el epitelio displásico. La variedad intestinal se subdivide en tubular, túbulo vellosa y vellosa, dependiendo de su patrón de crecimiento. Sin embargo, la relevancia del fenotipo es cuestionada, más teniendo en cuenta la presencia de formas híbridas. (10)

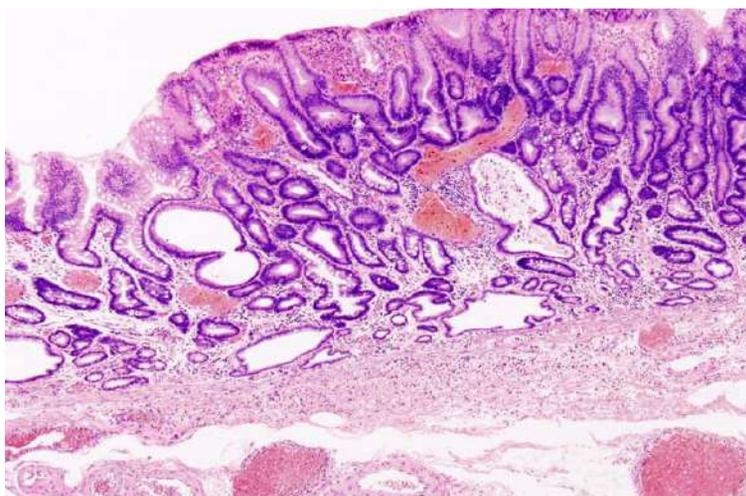


Figura 3.25. Adenoma gástrico de tipo intestinal. La estructura de las glándulas displásicas tiende a ser recta y similar a la del intestino normal.

Fuente: tomada de (117).

Los adenomas se pueden clasificar en bajo grado y alto grado de acuerdo con el grado de displasia. Los de bajo grado muestran núcleos hiper cromáticos, elongados y abarrotados con leve pseudoestratificación. Los de alto grado tienen una arquitectura cribiforme, abarrotamiento glandular marcado, estratificación nuclear con atipia nuclear severa, diferenciándose del carcinoma intramucoso, en que este último invade la lámina propia con un patrón de crecimiento sincitial, desestructuración arquitectural con glándulas consecutivas y células sueltas dentro de la lámina propia.

Los adenomas de glándula pilórica expresan marcadores de diferenciación de glándula pilórica gástrica incluidos MUC6 y MUC5AC, (115,116) mientras los adenomas gástricos de tipo foveolar expresan predominantemente MUC5AC y son negativos para CD10. (54)

Los adenomas de tipo intestinal expresan de forma variable marcadores intestinales MUC2 y CD10. Son negativos para mucinas gástricas MUC5AC y MUC6. (10,54)

Pólipo fibroide inflamatorio

Estos pólipos son lesiones raras de etiología desconocida que representan menos de 1 % de los pólipos gástricos. Histológicamente son una proliferación mucosa de células fusiformes, con un infiltrado inflamatorio predominantemente eosinofílico. En estudios de inmunohistoquímica se sugiere que se derivan de células dendríticas. Se ha documentado

mutaciones en el gen que codifica el polipéptido PDGF- α , similar a tumores estromales gastrointestinales (GIST) kit-negativos, lo cual sugiere la posibilidad de transformación neoplásica. (118)

Hamartomas gástricos

Los hamartomas gástricos son lesiones polipoides también infrecuentes, dadas por una mezcla variable de elementos epiteliales y mesenquimales, con un crecimiento desorganizado de tejido autóctono del sitio. (119) A nivel gástrico son poco frecuentes y comprenden aproximadamente el 1 % de todos los pólipos gástricos. Tienen características clínicas, endoscópicas e histológicas variables. Pueden ser solitarios o ser parte de un síndrome hereditario. Entre ellos, los más comúnmente asociados son el de Peutz-Jeghers (PJS), la poliposis juvenil y el síndrome hamartomatoso homólogo de fosfatasa y tensina (PTHS). En el grupo solitario, se han informado pólipos juveniles solitarios y pólipos tipo Peutz-Jeghers. (120) También se describen con poca frecuencia pólipos hamartomatosos gástricos invertidos, que son lesiones submucosas caracterizadas por un patrón de crecimiento invertido de las glándulas gástricas, (121) donde histológicamente hay una proliferación quística de las glándulas, que puede estar acompañada de proliferación del músculo liso y la formación de estructuras similares a conductos ectópicos. (122) Además, la proliferación fibroblástica y neural también puede verse con elementos glandulares. En lesiones mayores de

2 cm se aprecia un incremento del 20 % en el riesgo de malignización. (123)

Por lo general, los pólipos gástricos del síndrome de Peutz-Jeghers están ubicados en el antro y se encuentran revestidos por una mucosa normal, como sucede en otras partes del tracto gastrointestinal, con un epitelio de tipo foveolar y células endocrinas. Y a diferencia del patrón típico de arborización de los pólipos de Peutz-Jeghers del intestino delgado, dado por haces de músculo liso cubiertos por epitelio hiperplásico, este se encuentra muy sutil en los gástricos, lo cual dificulta su diferenciación con pólipos hiperplásicos (**Figura 3.26**). (10,124) La lámina propia, usualmente, no presenta alteraciones, pero el epitelio de revestimiento puede mostrar cambios reactivos o erosivos.

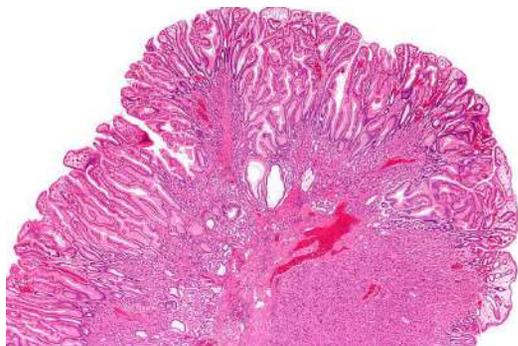


Figura 3.26. Pólipo de Peutz–Jeghers. A diferencia de los pólipos hamartomatosos de intestino delgado, el músculo liso es relativamente poco visible.

Fuente: tomada de (125).

Poliposis juvenil

En este tipo de poliposis se aprecian glándulas tortuosas y dilatadas quícticamente llenas de moco, con una lámina propia

expandida por edema y un infiltrado linfoplasmocitario, con neutrófilos y eosinófilos. Este patrón típico puede encontrarse mezclado con pólipos atípicos, donde el estroma es menor con mayor proliferación epitelial, frecuentemente con una apariencia vellosa. Ocasionalmente se visualiza proliferaciones ganglioneuromatosas y alteraciones metaplásicas. La ulceración del epitelio superficial es común. A veces puede ser indistinguible de un pólipo de tipo hiperplásico. También puede asociarse a displasia de bajo o alto grado e incluso a adenocarcinoma gástrico. (10)

En el grupo del síndrome hamartomatoso homólogo de fosfatasa y tensina (PTHS), por mutación del gen PTEN, se abordan varios síndromes, entre ellos el síndrome Bannayan–Riley–Ruvalcaba y el de Cowden, donde las lesiones gástricas son muy similares, apareciendo en este último pólipo con dos o más variantes histológicas, incluyendo adenomas, pólipos hiperplásicos, linfoides, ganglioneuromatosos o leiomiomas. Comúnmente son mal diagnosticados como pólipos hamartomatosos hiperplásicos.

Tumores estromales gastrointestinales

Estos son tumores mesenquimales que representan entre el 1 y el 3 % de las neoplasias gástricas. Se originan en las células intersticiales de Cajal, las cuales forman una red localizada en el plexo de Auerbach, lo cual facilita la comunicación entre neuronas y fibras musculares lisas,

necesarias para regular los movimientos peristálticos intestinales. Estos tumores se caracterizan por la sobreexpresión del receptor tirosina quinasa c-kit.

Existen tres patrones histopatológicos que identifican este tipo de tumores, el más frecuente es el de células fusiformes (70 %), seguido por el de células epiteliales (20 %) y mixtos en menor frecuencia (10 %). (126) El primero está compuesto de células fusiformes con un citoplasma débilmente eosinófilo en un patrón sincitial, con núcleos alargados y nucleolos poco visibles (**Figura 3.27**).

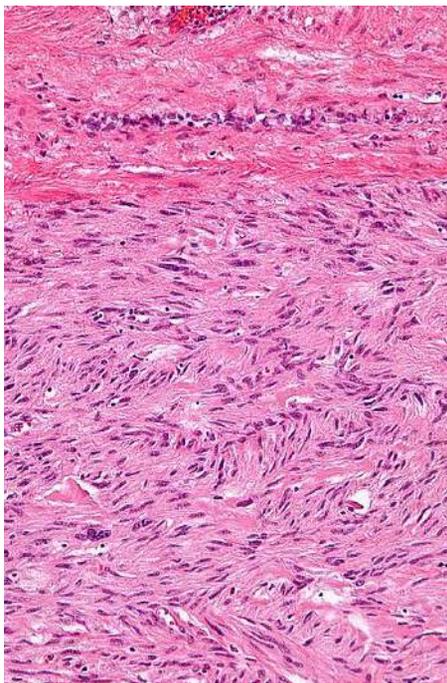


Figura 3.27. GIST compuesto por células fusiformes dispuestas en amplios fascículos, con empalizada nuclear.

Fuente: tomada de (127).

El epitelioide está conformado por células redondas con citoplasma claro a eosinófilo

en láminas o nidos, con tendencia a un mayor pleomorfismo frente al patrón fusiforme (**Figura 3.28**). El mixto está compuesto por células tanto de morfología fusiforme como epitelioides.

Dentro de cada grupo, existe un pleomorfismo grande, así el GIST de tipo fusiforme incluye algunas variedades como el esclerosante, de matriz colagenosa con calcificaciones distróficas; el vacuolado con empalizada nuclear y vacuolización perinuclear con fibras skenoides; el hipercelular con alta rata mitótica, y el sarcomatoso.

Los de tipo epitelioide incluyen: el esclerosante, el hipercelular, el pseudopapilar, el paragangliomatoso, el de cambios en anillos de sello, el discohesivo, el pleomórfico y los sarcomatosos. Los mixoides con extensos cambios hialinos se pueden presentar en los fusiformes y los epitelioides.

Estos tumores expresan CD117, con inmunorreactividad muy fuerte y uniforme en el 95 % de los GIST con un patrón citoplasmático, aunque se puede observar un patrón de tinción membranoso. Aproximadamente el 50 % de los GIST pueden mostrar un patrón citoplasmático punteado o patrón de tinción de tipo Golgi, aunque estos tumores tienen más probabilidades de tener una ubicación extraintestinal y puede mostrar un crecimiento epitelioide. La ausencia de tinción para CD117 en GIST ocurre aproximadamente en el 5 % de los casos y pueden asociarse con una mutación del gen del PDGFR-A y típicamente tienen

una morfología epitelioide, pero tienden a ocurrir más en el epiplón. (10)

Además, se observa positividad para CD34 en el 60-70 % de los casos, actina de músculo liso en el 30-40 % y alrededor del 5 % para proteína S100. Ninguno de estos marcadores es específico para los GIST. Solo un pequeño porcentaje de casos (1-2 %) presentan positividad para la desmina de forma focal.

Los anticuerpos DOG1 pueden ser reactivos y diagnósticos cuando el CD117 y CD34 son negativos, pero no son específicos al estar positivos en otros tumores. (128)

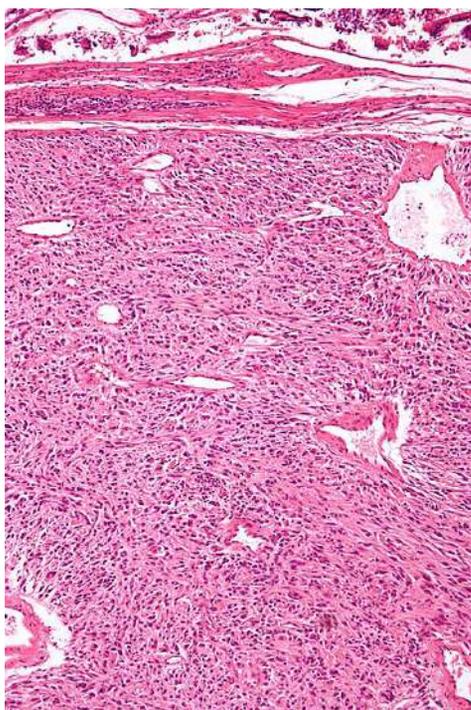


Figura 3.28. GIST epitelioide. Está compuesto por células poligonales con un núcleo central y abundante citoplasma. Por lo general, los GIST del estómago son epitelioides benignos.

Fuente: tomada de (129).

Heterotopía pancreática o páncreas aberrante

La heterotopía pancreática se define como la presencia de tejido pancreático sin conexión anatómica o vascular al páncreas. El estómago es el segundo lugar más afectado del tracto gastrointestinal con el 25 al 38 % de los casos, después del duodeno, siendo el antro la localización más frecuente entre el 85 y el 95 % de los casos, en particular, sobre la curva mayor. (130,131)

Específicamente en el estómago, la localización del tejido pancreático heterotrófico se encuentra en la submucosa en el 73 %, la muscular propia en el 17 %, y puede comprometer la subserosa o la serosa en el 10 %. (132) Histológicamente, la arquitectura lobulillar pancreática es normal. Los componentes acinar y ductal pueden estar presentes. Hasta en el 84 % de los casos contienen islotes de Langerhans (**Figura 3.29**). En forma inusual pueden tener solo elementos de células neuroendocrinas.

En 1909, Heinrich propuso una clasificación histológica de esta entidad, la cual fue modificada finalmente por Gaspar-Fuentes en 1973. En el tipo I la heterotopía consiste en tejido pancreático típico con acinos, conductos y células de islotes similares a los observados en el páncreas normal. El tipo II se compone solo de conductos pancreáticos, denominada variedad canalicular. El tipo III se caracteriza solo por tejido acinar (páncreas exocrino). El tipo IV está compuesta solo de células de islotes pancreáticos. (134)

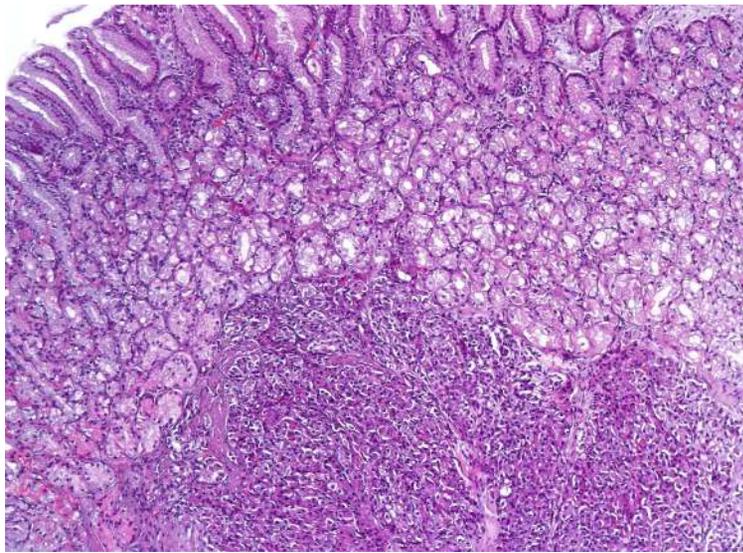


Figura 3.29. Heterotopía pancreática. Se observa mezcla de tejido acinar pancreático, conductos y células de los islotes en proporciones variables.
Fuente: tomada de (133).

En relación con el inmunofenotipo, la celularidad y los hallazgos en la inmunohistoquímica son similares a los del páncreas normal. De manera tal que los marcadores panepiteliales como CAM 5.2, CK8 y CK18 son expresados en los acinos y conductos pancreáticos. Las células acinares son generalmente negativas para AE1/AE3 y CK19, mientras que las células ductales son fuertemente positivas.

Tanto los acinos como los conductos son típicamente negativos para CK20. Los islotes de Langerhans se tiñen fuertemente positivo con cromogranina.

Tumores neuroendocrinos

Los tumores gástricos neuroendocrinos (GNET) son derivados de las células subepiteliales de tipo enterocromafínico

(células ECL) de la mucosa y representan menos del 2 % de los pólipos gástricos y el 8,7 % de todos los tumores endocrinos gastrointestinales (**Figura 3.30**).

Para entender su interpretación histológica es importante recordar que después de la ingesta de alimentos, las células G del antro secretan gastrina, la cual estimula las células ECL y a las células parietales productoras de histamina, lo cual produce la secreción de ácido clorhídrico (HCL). La retroalimentación negativa proviene de las células D, que son estimuladas por el HCL y secretan somatostatina que actúa para reducir la secreción de gastrina. (135)

Actualmente, los tumores neuroendocrinos se han clasificado en cuatro subgrupos basados en sus características clínico-patológicas por la OMS. (135,136)

Tipo I

El tipo I es el más frecuente (70 a 80 %) y está asociado a gastritis crónica atrófica autoinmune, con positividad para anticuerpos anticélula parietal o antifacto intrínseco, que genera la destrucción celular parietal, con la respectiva hipoclorhidria y reducción de la vitamina B12 sérica, y esto conlleva hipergastrinemia secundaria con hiperplasia de las células ECL. (137)

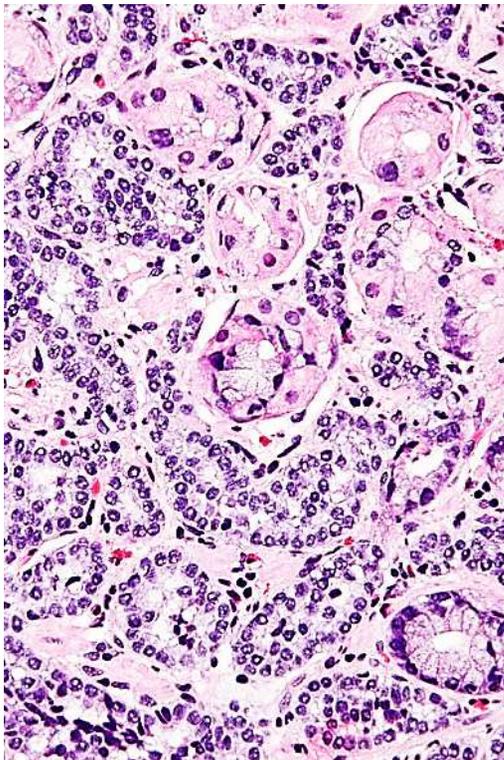


Figura 3.30. Tumor neuroendocrino conformado por cordones de células con características neuroendocrinas típicas, incluyendo núcleos de sal y pimienta.

Fuente: tomada de (138).

Las lesiones generalmente son pequeñas, múltiples y habitualmente de buen pronóstico. Al examen histológico, se evidencia

atrofia de las células de la mucosa, ausencia de células parietales e hiperplasia de células neuroendocrinas, con una disposición trabecular o sólida. (137,139) Las células tumorales son monomórficas y de tamaño mediano, de forma regular con núcleos redondos. Las mitosis están ausentes o se ven ocasionalmente. La extensión del tumor se limita a la mucosa o submucosa. Al ser dependientes de gastrina se asocian constantemente con la proliferación generalizada de células endocrinas en la mucosa del fondo extra tumoral.

La mayoría de las células tumorales de tipo I son muy positivas para marcadores endocrinos como la cromogranina A (CgA), la enolasa específica de neurona (NSE) y el transportador vesicular de monoamina-2, que caracterizan a las células como células productoras de histamina. Una vez que se sospecha el diagnóstico de un GNET tipo I, la determinación de la expresión de CgA puede ser útil. Sin embargo, la concentración de CgA se correlaciona con el número de células ECL; por lo tanto, una concentración patológicamente alta de CgA no es patognomónica ni esencial para el diagnóstico de GNET tipo I. El marcador de proliferación MKI67 se expresa típicamente en menos del 2 % de las células tumorales. (136)

Tipo II

El tipo II tiene una frecuencia del 5-6 % de todos los GNET y es histológicamente similar al tipo I, al ser causados por hipergastrinemia derivada de tumores productores de gastrina (gastrinomas).

También es conocido como el síndrome de Zollinger Ellison y, generalmente, se asocia a neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-1). (136) Usualmente, estos tumores son pequeños, múltiples, bien diferenciadas y de bajo potencial metastásico.

Los tumores muestran lóbulos y trabéculas moderadamente agrandados y atipia celular moderada, que incluye polimorfismo nuclear, hipercromasia, nucleolos prominentes y un ligero aumento en el recuento mitótico, mayor que 1 por 2 campos de alta potencia (HPF). En estos tumores, pequeñas regiones de necrosis también pueden ser visibles. (140) Los GNET tipo II generalmente se limitan a la mucosa y la submucosa, con metástasis observadas en el 10 al 30 %. (141)

El marcador de proliferación MKI67 se expresa en menos del 2 % de las células tumorales. Los marcadores endocrinos como la CgA aumentan en la GNET tipo II.

Tipo III

El tipo III se presenta entre el 14 al 25 % de los GNET, no está asociado a hipergastrinemia y se da como lesiones esporádicas, generalmente únicas y grandes, mayores a 2 cm con una media de 5,1 cm, infiltrantes a la muscularis propia y la serosa, con frecuencia bien diferenciados, pero de alto potencial metastásico. Histológicamente muestra agregados sólidos grandes, mal definidos o láminas difusas de células redondas o en forma de huso. Además, se detectan mitosis abundantes (superior a 1 por HPF) y la necrosis focal

es común. (142) Más del 2 % de las células tumorales expresan el marcador de proliferación MKI67, pero son negativas para CgA. (136)

Tipo IV

El tipo IV es poco común y no suele asociarse a hipergastrinemia. Generalmente corresponde a lesión única, grande, pobremente diferenciada y de alta malignidad, con frecuente invasión linfática y vascular. (143) Muestra una histología con una estructura de tipo sólido, abundante necrosis central y atipia citológica severa con mitosis atípicas frecuentes y altos niveles de MKI67 (superior a 30). La CgA normalmente está ausente o se expresa solo focalmente, mientras que la sinaptofisina y los marcadores de citosol NSE y PGP9.5 se expresan de manera difusa y fuerte. (142)

Como regla general, los marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación neuroendocrina como la sinaptofisina y la cromogranina A, se expresan de manera difusa en TNE bien diferenciados, mientras que los pobremente diferenciados a menudo mantienen la positividad de la sinaptofisina, en tanto pierden la expresión de CgA y adquieren la expresión de enolasa específica de neurona (NSE). (144)

De acuerdo con la clasificación de la OMS del 2010 (**Tabla 3.4**), el grado y la diferenciación del tumor son determinantes cruciales del comportamiento clínico de los TNE. Mientras el grado se refiere a la actividad proliferativa de las células

neoplásicas, medida por la tasa mitótica o el índice Ki-67, la diferenciación se refiere al grado en que las células tumorales se parecen a sus contrapartes nativas. Los TNE bien diferenciados muestran células pequeñas monomórficas, dispuestas en islotes o trabécula, con un patrón de cromatina de “sal y pimienta”. Mientras los pobremente diferenciados estarán caracterizados por láminas de células pleomórficas con necrosis extensa. El grado tumoral se define numéricamente, de modo que los tumores grado 1 serían aquellos que tienen una tasa mitótica de 0 a 1 por 10 campos de alta potencia (HPF) o un índice

Ki-67 de 0 a 2 %, los grado 2 tienen una tasa mitótica de 2 a 20 por 10 HPF o un índice Ki-67 del 3 al 20 %, y los carcinomas neuroendocrinos (CNE) que tienen una tasa mitótica mayor al 20 por 10 HPF o un Ki-67 mayor al 20 %. (145) Este grado debe medirse en las áreas de mayor mitosis dada la heterogeneidad intratumoral de estas lesiones. (146) Definiéndose como factores de mal pronóstico lesiones mayores de 2 cm, invasión submucosa profunda o más allá (al menos el 24 % son metastásicos), Ki-67 mayor o igual que el 3 %, invasión vascular, bajo grado de diferenciación estructural y presencia de atipia o necrosis.

Tabla 3.4. Clasificación de la OMS del tumor neuroendocrino, 2010.

Clasificación OMS 2010	Conteo Mitosis	Ki-67 %
TNE Grado 1	< 2	< 3
TNE Grado 2	2-20	3-20
CNE	> 20	> 20

Fuente: adaptada de (145).

Linfoma gástrico

Aunque es una patología rara, el linfoma gástrico primario (PGL) es el sitio extranodal más común del linfoma no Hodgkin y representa del 30 % al 40 % de todos los linfomas extranodales (147) y aproximadamente el 5 % de las neoplasias gástricas primarias. (148) Histológicamente, puede variar desde un linfoma indolente de células B de la zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) (**Figura 3.31**), hasta un linfo-

ma difuso agresivo de células B grandes (DLBCL), que es un poco más común que el primero (149).

Los linfomas difusos de células B grandes (DLBCL) se componen de células B grandes, esta patología se desarrolla de nuevo, pero también se describen casos que evolucionan a partir de linfomas MALT transformados. (150)

Los linfomas MALT gástricos están fuertemente asociados a la infección por *Helicobacter pylori*, y si bien característicamente

son neoplasias de bajo grado, pueden evolucionar a alto grado. Estos linfomas están caracterizados por un infiltrado linfóide monótono que invade y destruye las glándulas gástricas. En ocasiones puede ser difícil distinguirlos de un infiltrado

linfóide reactivo. Como puntos clave en esta diferenciación está la densidad del infiltrado, que en el linfoma es denso y ocupa la mayor parte de la lámina propia, destruyendo y reemplazando las estructuras glandulares. (94,95)

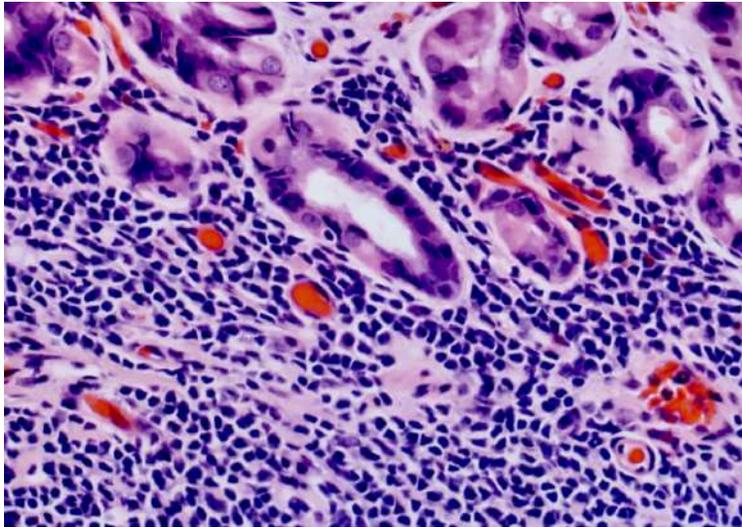


Figura 3.31. Linfoma MALT. Pequeñas células linfocíticas redondas e irregulares rodean las criptas más inferiores.

Fuente: tomada de (151).

En segundo lugar está la morfología, donde a pesar de la heterogeneidad de los infiltrados linfocíticos, sean reactivos o neoplásicos, en el linfoma esta menos diversificada la población celular, a expensas de linfocitos redondos, pequeños, maduros, que se asemejan a los centrocitos de los centros germinales, con núcleos irregulares, que se extienden lejos de los folículos linfocíticos con un borde mal delimitado; con linfocitos con características de zona marginal/monocitoide y células de apariencia linfoplasmocítica. La diferenciación de células plasmáticas es un hallazgo frecuente y, en algunos casos, puede ser muy prominente, acumulándose por lo general dentro de

la lámina propia superficial, justo debajo del epitelio. La presencia de inclusiones intranucleares PAS positivas (cuerpos de Dutcher) favorece un proceso neoplásico. Todos los casos tienen un número variable de células grandes transformadas, pero estas generalmente se distribuyen dentro del infiltrado de células pequeñas. Cuando las células neoplásicas grandes están presentes en láminas, se debe hacer el diagnóstico de un linfoma difuso asociado de células B grandes (DLBCL). (94,95)

Como tercero están las lesiones linfopiteliales, clave diagnóstica para el linfoma MALT, representadas por la infiltración

y destrucción parcial de las estructuras glandulares, con agregados de al menos cuatro o cinco células linfoides neoplásicas, y un cambio eosinofílico en las células epiteliales. Esta característica se debe diferenciar de la presencia de linfocitos intraepiteliales aislados, no agrupados, que no constituyen una lesión linfoepitelial. En la etapa más temprana, las células neoplásicas adoptan una distribución perifolicular; pero con el tiempo, el infiltrado se extiende hacia la lámina propia lejos de los folículos y esto puede ser una característica de utilidad diagnóstica. (94,95)

Como último punto diferencial está el compromiso de los folículos linfoides: en el linfoma las células neoplásicas pueden invadirlos y puede ocurrir una colonización específica de los centros germinales, aunque este hallazgo es difícil de evaluar y es poco frecuente. (94,95)

Es importante en el seguimiento, la clasificación del Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA), propuesta en el año 2012, que permite estandarizar la respuesta histológica al tratamiento, clasificando los linfomas en cuatro grupos (152):

- **Remisión histológica completa:** lámina propia con células plasmáticas ausentes o escasas con células linfoides pequeñas, lesiones linfoepiteliales ausentes, estroma normal o lámina propia vacía o con fibrosis.
- **Probable enfermedad residual mínima:** agregados de células linfoides o nódulos linfoides en la lámina propia, la muscula-

ris de la mucosa o la submucosa, lesiones linfoepiteliales ausentes, estroma con lámina propia vacía o con fibrosis.

- **Enfermedad residual de respuesta parcial:** infiltrado linfoide difuso o nodular que se extiende alrededor de las glándulas en la lámina propia, con lesiones linfoepiteliales ausentes o focales, estroma con lámina propia vacía o con fibrosis.
- **Enfermedad sin cambio (NC):** infiltrado linfoide nodular o denso difuso, con lesiones linfoepiteliales presentes (aunque pueden estar ausentes), estroma sin cambios.

Los linfomas MALT no tienen un perfil antigénico específico, las células B comparten el inmunofenotipo con las células B de la zona marginal presentes en el bazo, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos, por lo que el linfoma gástrico es CD20 +, CD5 +; CD10-, CD23- y ciclina D1-. (153) La tinción para CD43 puede ser útil para determinar la naturaleza neoplásica del infiltrado, ya que las células B normales son negativas y el antígeno se expresa con frecuencia en el linfoma MALT.

Cuando hay células grandes presentes, se debe usar inmunohistoquímica para distinguir las células neoplásicas de los centroblastos del centro germinal residual (anticuerpos contra CD10 y bcl-6). La tinción de la proteína bcl-2 es útil, ya que las células reactivas del centro germinal son negativas y los blastos neoplásicos suelen ser positivos. La tinción para Ki-67 puede ayudar a identificar componentes de células grandes.

Cáncer gástrico

Este tumor muestra una gran heterogeneidad desde el punto de vista arquitectónico como citológico. De acuerdo con la clasificación de Lauren, se documentan dos subtipos principales como son el adenocarcinoma de tipo intestinal en el 54 % de los casos, el tipo difuso con una frecuencia del 32 % y un tercer subtipo indeterminado como variante poco común, alrededor del 15 %. (154,155) **El intestinal** está asociado a la gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal, se caracteriza por formaciones glandulares y células epiteliales que recuerdan a las células intestinales, con un patrón de crecimiento formando nódulos con amplios frentes cohesivos y de localización predominantemente antral (**Figura 3.32**). **El difuso** se trata de carcinomas mal diferenciados, con células dispersas que invaden en forma individual o en pequeños grupos, en los que se pueden observar células en anillo de sello y mucina dispersa por el estroma; tiene un patrón de crecimiento infiltrativo a los fascículos y al tejido conjuntivo, y se localiza de predominio en la región fúndica. (156)

La clasificación de la OMS del 2010 tiene la ventaja de ser reproducible, práctica y se basa en el patrón histológico predominante del carcinoma, reconociéndose cuatro patrones histológicos principales de cáncer gástrico: tubular, papilar, mucinoso y pobremente cohesivo (incluido el carcinoma de células en anillo de sello), más algunas variantes histológicas poco frecuentes. (157)

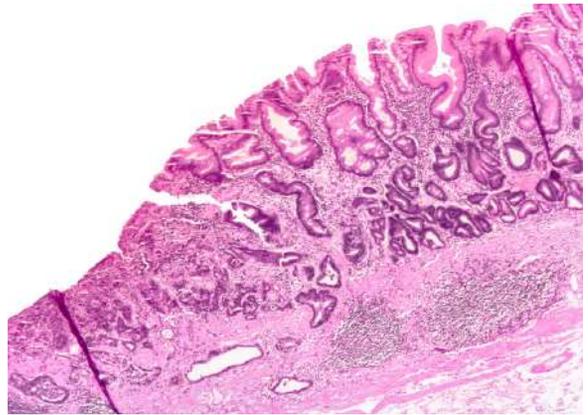


Figura 3.32. Adenocarcinoma gástrico intestinal pobremente diferenciado. Está presente una metaplasia intestinal prominente con células caliciformes.

Fuente: tomada de (158).

El adenocarcinoma tubular es el tipo histológico más común de carcinoma gástrico temprano. Tiende a formar masas polipoides o fúngicas e histológicamente se caracteriza por túbulos irregulares distendidos, fusionados o ramificados de varios tamaños, a menudo con mucosidad intraluminal, desechos nucleares e inflamatorios.

El adenocarcinoma papilar es la segunda variante histológica, afecta al estómago proximal y con frecuencia se asocia con una alta frecuencia de compromiso linfático y metástasis hepáticas. Histológicamente, se caracteriza por estructuras quísticas, bien circunscritas, con proyecciones papilares en su interior, constituidas por un núcleo fibrovascular central, revestido por epitelio atípico.

El adenocarcinoma mucinoso está conformado por agrupaciones mucinosas

extracelulares que constituyen al menos el 50 % del volumen tumoral. Las células tumorales pueden formar una arquitectura glandular y grupos de células irregulares, con ocasionales células de anillo de sello dispersas que flotan en lagos de mucina. Este representa el 10 % de los carcinomas gástricos.

El carcinoma de células en anillo de sello y otros carcinomas mal cohesivos a menudo se componen de una mezcla de células en anillo de sello y células en anillo sin sello. El primero se originan de las células del cuello de las glándulas gástricas. Su apelativo deriva del aspecto que le con-

fiere un núcleo periférico que hace cierto relieve en la membrana celular con un citoplasma con moco que adopta una gran vacuola. Las células en anillo sin sello se parecen morfológicamente a los histiocitos, linfocitos y células plasmáticas. Estas células tumorales pueden formar microtrabéculas irregulares o glándulas con forma de cordón, a menudo acompañadas de una desmoplasia marcada en la pared gástrica y con una superficie extremadamente deprimida o ulcerada. Tienen tendencia a la invasión linfovascular con afectación serosa y metástasis ganglionares, en especial cuando se presentan en la región antropilórica (**Figura 3.33**).

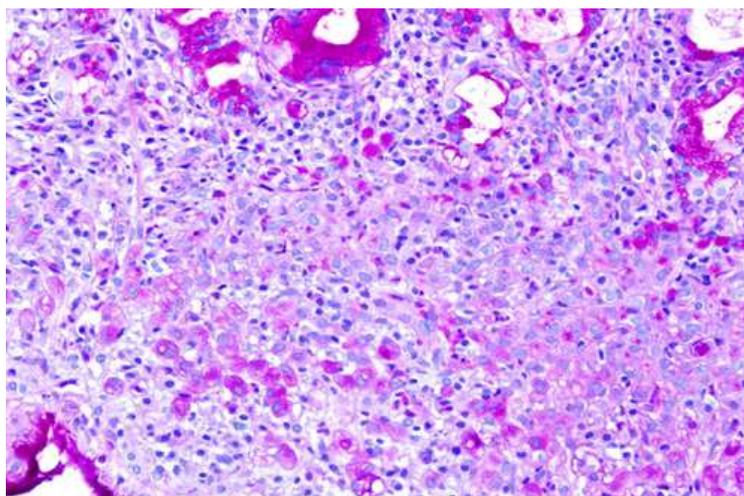


Figura 3.33. Histopatología de un adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello. Tinción azul alciano–ácido periódico–Schiff. Las tinciones especiales, como la inmunohistoquímica con citoqueratina, pueden ayudar a detectar células de anillo de sello ocultas morfológicamente en la lámina propia.

Fuente: tomada de (159).

Además de los subtipos histológicos mencionados, la clasificación de la OMS también respalda otras variantes histológicas

poco comunes, como el carcinoma adenoescamoso, carcinoma escamoso, adenocarcinoma hepatoide, carcinoma con

estroma linfoide, coriocarcinoma, carcinoma de células parietales, tumor rabdoide maligno, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma indiferenciado, carcinoma adeno-neuroendocrino mixto, tumor de seno endodérmico, carcinoma embrionario, tumor de saco vitelino gástrico puro y adenocarcinoma oncocítico.

Referencias

1. Bruel A. Geneser Histología. 4th ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2016.
2. Owen D. Normal Histology of the Stomach. *Am J Surg Pathol.* 1986; 10(1): 48-61.
3. Pawlina W. Ross Histología. 7th ed. Barcelona: Wolster Kluwer; 2016.
4. Gartner L. Texto Atlas de Histologia. 2nd ed. Philadelphia: Mc Graw Hill Interamericana; 2002.
5. Junqueira LC. Histología Básica. 12th ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana; 2015.
6. <https://doctorlib.info/physiology/ganong-review-medical-physiology/29.html>
7. Bonert M. Libre Pathology; 2010 [cited 2021 01 16. Available from: https://librepathology.org/wiki/File:Normal_gastric_mucosa_intermed_mag.jpg
8. Wikimedia Commons; 2006 [cited 2021 01 10. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chief_cells.png
9. Bonert M. Wikimedia Commons; 2010 [cited 2021 01 15. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Normal_gastric_mucosa_intermed_mag.jpg
10. Schmitt F. *Cytopathology.* 1st ed.: Springer International Publishing; 2017.
11. Lowe J, Anderson Histología Humana Madrid: Elsevier; 2015.
12. Son H. Characteristics of submucosal gastric carcinoma with lymph node metastatic disease. *Histopathology.* 2005;(46):158-65.
13. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;(14): 101-12.
14. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nkanishi Y, Shimoda T, *et al.* Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000; 3(4): 219-25.
15. Rugge M, Penelli G, Pilozi E, Fassan M, Ingravallo G, Russo VM, *et al.* Gastritis: The histology report. *Dig Liver Dis.* 2011; 43(Suppl 4): S373-S384.

16. Dixon MF, Genta R, Yardley JH, Correa Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(10): 1161-81.
17. El-Zimaity H, Graham DY, Al-Assi M, Malaty H, Karttunen TJ, Graham DP, *et al.* Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Human Pathology.* 1996; 27(1): 35-41.
18. Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Gianatti A, Perego M, Alvisi C, *et al.* *Helicobacter* colonization and histopathological profile of chronic gastritis in patients with or without dyspepsia, mucosal erosion and peptic ulcer: a morphological approach to the study of ulcerogenesis in man. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992; 420(6): 489-98.
19. Stolte M, Eidt S. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Z Gastroenterol.* 1992; 30(12): 846-50.
20. Graham D, Genta R. Reinfection with *Helicobacter pylori*. In Hunt R, Tytgat G. *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure.* Kluwer Academic Publishers; 1994. 113-12.
21. DeBrosse C, Case J, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and Distribution of Eosinophils in the Gastrointestinal Tract of Children. *Pediatr Dev Pathol.* 2006; 9(3): 210-8. DOI: 10.2350/11-05-0130.1
22. Lwin T, Melton D, Genta R. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol.* 2011; 24(4): 556-63. DOI: 10.1038/modpathol.2010.221
23. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, *et al.* The Number and Distribution of Eosinophils in the Adult Human Gastrointestinal Tract. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(4): 521-7.
24. Chernetsova E, Sullivan K, Nanassy J, Barkey J, Mack D, Nasr A, *et al.* Histologic analysis of eosinophils and mast cells of the gastrointestinal tract in healthy Canadian children. *Hum Pathol.* 2016; 54: 55-63. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.03.004
25. Silva J, Cañao P, Espinheira MC, Trindade E, Carneriro F, Dias JA. Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal? *Virchows Archiv.* 2018; 473(3): 313-20. DOI: 10.1007/s00428-018-2405-2
26. Ruge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, *et al.* Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(7): 1249-59.

27. El-Zimalty H. Gastritis and gastric atrophy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24(6): 682-6. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328311d1cc
28. Park Y, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Cancer. *J Cancer Prev.* 2015; 20(1): 25-40.
29. 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(8): 650-8. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.030
30. Rugge M, Genta R. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005; 36(3): 228-33. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.12.008
31. Capelle, L, de Vries A, Haringsma J, Borg F, de Vries R, Bruno M, *et al.* The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(7): 1150-8.
32. Pellegrino C, Russo M, Miraglia C, Barchi A, Moccia F, Nouvenne A, *et al.* From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018; 89(Suppl 8): 93-9. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7946
33. Barker N, Huch M, Kujala P, van de Wetering M, Snippert HJ, van Es JH, *et al.* Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in Clevers H. Lgr5(+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro. *Cell Stem Cell.* 2010; 6(1): 25-36. DOI: 10.1016/j.stem.2009.11.013
34. Hayakawa Y, Ariyama H, Stancikova J, Sakitani K, Asfaha S, Renz BW, *et al.* Expressing Gastric Stem Cells Maintain the Normal and Neoplastic Gastric Epithelium and Are Supported by a Perivascular Stem Cell Niche. *Cancer Cell.* 2015; 28(6): 800-14. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.10.003
35. Stange D, Koo B, Huch M, Sibbel G, Basak O, Lyubimova A, *et al.* Differentiated Troy+ chief cells act as reserve stem cells to generate all lineages of the stomach epithelium. *Cell.* 2013; 155(2): 357-68.
36. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Pre-malignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J Gastrointest Oncol.* 2019; 11(9): 665-78.
37. Schmidt P, Lee J, Joshi V, Playford RJ, Poulsom R, Wright NA, *et al.* Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Lab Invest.* 1999; 79(6): 639-46.
38. Goldenring J, Nam K, Wang T, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for

- reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(7): 2207-10. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.023
39. Yakirevich E, Resnick M. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. *Gastroenterol Clin N Am*. 2013; 42(2): 261-84.
 40. Goldenring J, Nam K. Oxyntic atrophy, metaplasia, and gastric cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010; 96: 117-31.
 41. El-Zimaity H, Ota H, Graham D, Akamatsu T, Katsuyama T. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. *Cancer*. 2002; 94(5): 1428-36.
 42. Jass J, Filipe M. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J*. 1981; 13(6): 931-9.
 43. Reis C, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolós C, García E. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res*. 1999; 59(5): 1003-7.
 44. Filipe M, Potet F, Bogomoletz W. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut*. 1985; 26(12): 1319-26. DOI: 10.1136/gut.26.12.1319.
 45. Jass J, Filipe M. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study. *Histopathology*. 1979; 3(3): 191-9.
 46. Kang K, Kim N, Park Y, Lee HS, Kang HM, Lee DH, *et al*. Role of intestinal metaplasia subtyping in the risk of gastric cancer in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(1): 140-8.
 47. Kang H, Kim N, Park Y, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, *et al*. Effects of *Helicobacter pylori* Infection on gastric mucin expression. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42(1): 29-35. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180653cb7
 48. Rugge M, Correa P, Dixon F. Gastric Dysplasia. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(4): 167-176.
 49. Filipe M, Muñoz N, Matko I, Kato I, Kirn V, Jutersek A, *et al*. A Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer*. 1994; 57(3): 324-9.
 50. González C, Sanz-Anquela J, Gisbert J, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013; 133(5): 1023-32. DOI: 10.1002/ijc.28003
 51. Rugge M, Fassan M, Farinati F, Sturiniolo GC, Plebani M, Graham DY. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal

metaplasia assessment. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(41): 4596-601.

52. Jass J. A classification of gastric dysplasia. *Histopathology.* 1983; 7(2): 181-93.
53. Lauwers G, Riddell R. Gastric epithelial dysplasia. *Gut.* 1999; 45: 784-90.
54. Park D, Srivastava A, Kim G, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Zukerberg LR, *et al.* Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(4): 524-33.
55. Park DY, Srivastava A, Kim GH. CDX2 expression in the intestinal-type gastric epithelial neoplasia: frequency and significance. *Mod Pathol.* 2010; 23(1): 54-61.
56. Nogueira AM, Machado JC, Carneiro F, Reis CA, Gött P, Sobrinho M. Patterns of expression of trefoil peptides and mucins in gastric polyps with and without malignant transformation. *J Pathol.* 1999; 187(5): 541-8.
57. Wen K, Rabinovitch P, Huang D, Mattis AN, Lauwers GY, Choi WT. Use of DNA flow cytometry in the diagnosis, risk stratification, and management of gastric epithelial dysplasia. *Mod Pathol.* 2018; 31(10): 1578-87.
58. Haber M. Histologic precursors of gastrointestinal tract malignancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(2): 395-419. DOI: 10.1016/s0889-8553(02)00007-9
59. Ikonomi M, Cela B, Tarifa D. Dysplasia in Gastric Mucosa and its Reporting Problems. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015; 3(4): 551-7.
60. Ghandur-Mnaymneh L, Paz J, Roldán E, Cassady J. Dysplasia of nonmetaplastic gastric mucosa: a proposal for its classification and its possible relationship to diffuse-type gastric carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1988; 12(2): 96-114.
61. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016; 31(2): 201-9. DOI: 10.3904/kjim.2016.021
62. Schlemper R, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. *J Gastroenterol.* 2001; 36(7): 445-56.
63. Schlemper R, Riddell R, Kato Y, Borchard F, Cooper H, Dawswy S, *et al.* The Vienna classification of gastrointestinal. *Gut.* 2000; 47(2): 251-5. DOI: 10.1136/gut.47.2.251
64. Schlemper R, Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal car-

- cinomas in Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15 Suppl: G49-G57.
65. Rokutan H, Abe H, Nakamura H, Ushiku T, Arakawa E, Hosoda F, *et al*. Initial and crucial genetic events in intestinal-type gastric intramucosal neoplasia. *J Pathol*. 2019; 247(4): 494-504.
 66. Appelman H. Gastritis: terminology, etiology and clinicopathological correlations: another biased view. *Hum Pathol*. 1994; 25(10): 10006-19. DOI: 10.1016/0046-8177(94)90059-0
 67. Whitehead R. The classification of chronic gastritis: current status. *J Clin Gastroenterol*. 1995; 21(Suppl 1): S131-4.
 68. Owen D. Gastritis and Carditis. *Modern Pathology*. 2003; 16: 325-41.
 69. Wikimedia Commons contributors. File: Acute gastritis, Helicobacter pylori, intermed. mag.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Sep 14, 18:51 UTC [cited 2021 Jun 30]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Acute_gastritis,_Helicobacter_pylori,_intermed._mag.jpg&oldid=459256478
 70. Tepes B, Kavcic B, Zaletel L, Gubina M, Ihan A, Poljak M, *et al*. Two-to-four-year histological follow-up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *J Pathol*. 1999; 188(1): 24-9.
 71. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Taniazwa T, Eishi Y, *et al*. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated. *Ann Intern Med*. 2001; 134(5): 380-6. DOI: 10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00010
 72. Genta R, Lew G, Graham D. Changes in the gastric mucosa following eradication of Helicobacter pylori. *Mod Pathol*. 1993; 6(3): 281-9.
 73. Sung J, Lin S, Ching J, Zhou LY, To KF, Wang RT, *et al*. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomised study. *Gastroenterology*. 2000; 119(1): 7-14. DOI: 10.1053/gast.2000.8550
 74. Valle J, Seppälä K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of Helicobacter pylori. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol*. 1991; 26(10): 1057-65. DOI: 10.3109/00365529109003956
 75. Bonert M. Libre Pathology. [Online]; 2010 [cited 2021 Feb 21. Available from: wgHx

76. Ernst P, Crowe S, Reyes V. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology*. 1997; 113(Suppl 6): S35-S42.
77. Coati I, Matteo F, Farinati F, Graham D, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(42): 12179-89.
78. Torbenson M, Abraham S, Boitnott J, Yardley JH, Wu TT. Autoimmune gastritis: distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands. *Mod Pathol*. 2002;15(2):102-9. DOI: 10.1038/modpathol.3880499
79. Wikimedia Commons contributors. File: Autoimmune atrophic gastritis, high mag.2.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Feb 25, 04:28 UTC [cited 2021 Jun 30]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Autoimmune_atrophic_gastritis,_high_mag.2.jpg
80. Bonert M. Libre Pathology. [Online]; 2014 [cited 2021 02 21]. Available from: https://librepathology.org/wiki/File:Stomach_with_eosinophilia_-_2_-_high_mag.jpg
81. Tagore S, Prashanth R, Yarlagadda K. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12: 239-53.
82. Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T. Eosinophilic gastrointestinal diseases e Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergol Int*. 2019; 68(4): 420-29. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.003
83. Carpenter H, Talley N. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology*. 1995; 108(3): 917-24. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90468-9
84. Burden WR, Hodges RP, O'Leary JP. Alkaline reflux gastritis. *Surg Clin North Am*. 1991; 71(1): 33-44. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)45331-4
85. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1996; 6(3): 489-504.
86. Dixon M, O'Connor H, Axon A, King RF, Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol*. 1986; 39(5): 524-30. DOI: 10.1136/jcp.39.5.524
87. Bonert M. Libre Pathology. [Online]; 2014 [cited 2021 02 21]. Available from: https://librepathology.org/wiki/File:Reactive_gastropathy_-_intermed_mag.jpg

88. Haot J, Hamichi L, Waliez L, Mainguet P. Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study. *Gut*. 1988; 29(9): 1258-64. DOI: 10.1136/gut.29.9.1258
89. Dixon M, Wyatt J, Burke D, Rathbone BJ. Lymphocytic gastritis—relationship to *Campylobacter pylori* infection. *J Pathol*. 1988; 154(2): 125-32. DOI: 10.1002/path.1711540204
90. Wu T, Hamilton S. Lymphocytic gastritis: association with etiology and topology. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23(2): 153-8. DOI: 10.1097/00000478-199902000-00003
91. Feeley K, Heneghan M, Stephens F. Lymphocytic gastritis and coeliac disease: evidence of a positive association. *J Clin Pathol*. 1998; 51: 207-10.
92. Niemelä S, Karttunen T, Kerola T, Karttunen R. Ten year follow-up study of lymphocytic gastritis: further evidence on *Helicobacter pylori* as a cause of lymphocytic gastritis and corpus gastritis. *J Clin Pathol*. 1995; 48(12): 1111-6. DOI: 10.1136/jcp.48.12.1111
93. Bonert M. Wikimedia Commons contributors. File: Lymphocytic gastritis - alt -- intermed mag.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Oct 14, 04:25 UTC [cited 2021 Jul 1]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Lymphocytic_gastritis_-_alt_-_intermed_mag.jpg
94. Zukerberg LR, Ferry JA, Southern JF, Harris NL. Lymphoid infiltrates of the stomach. Evaluation of histologic criteria for the diagnosis of low-grade gastric lymphoma on endoscopic biopsy specimens. *Am J Surg Pathol*. 1990; 14(12): 1087-99.
95. Isaacson PG. Recent developments in our understanding of gastric lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20(Suppl 1): 51-7. DOI: 10.1097/00000478-199600001-00002
96. Maeng, L, Lee, A, Choi K, Kang CS, Kim KM. Granulomatous gastritis: a clinicopathologic analysis of 18 biopsy cases. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(7): 941-5. DOI: 10.1097/00000478-200407000-00015
97. Shapiro J, Goldblum J, Petras R. A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis. Is there really an “idiopathic” granulomatous gastritis? *Am J Surg Pathol*. 1996; 20(4): 462-70.
98. Bonert M. Wikimedia Commons contributors. File: Crohn's gastritis - high mag.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Sep 26, 06:18 UTC [cited 2021 Jul 1].

Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:-Crohn%27s_gastritis_-_high_mag.jpg

99. Suskind D, Wahbeh G, Murray K, Christie D, Kapur RP. Collagenous gastritis, a new spectrum of disease in pediatric patients: two case reports. *Cases J.* 2009;2: 7511. DOI: 10.4076/1757-1626-2-7511
100. Vesoulis Z, Lozanski G, Ravichandran P, Esber E. Collagenous gastritis: a case report, morphologic evaluation, and review. *Mod Pathol.* 2000; 13(5): 591-6. DOI: 10.1038/modpathol.3880101
101. Côté JF, Hankard GF, Faure C, Mounget JF, Holvoet L, Cézard JP, *et al.* Collagenous gastritis revealed by severe anemia in a child. *Hum Pathol.* 1998; 29(8): 883-6. DOI: 10.1016/s0046-8177(98)90461-0
102. Kajino Y, Kushima R, Koyama R, Fujiyama Y, Okabe H. Collagenous gastritis in a young Japanese woman. *Pathol Int.* 2003; 53(3): 174-8. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2003.01451.x
103. Soeda A, Mamiya T, Hiroshima Y, Sugiyama H, Shidara S, Dai Y, *et al.* Collagenous gastroduodenitis coexisting repeated Dieulafoy ulcer: A case report and review of collagenous gastritis and gastroduodenitis without colonic involvement. 2014; 7(5): 402-9. DOI: 10.1007/s12328-014-0526-y
104. Kamimura K, Kobayashi M, Narisawa R, Watanabe H, Sato Y, Honma T, *et al.* Collagenous gastritis: endoscopic and pathologic evaluation of the nodularity of gastric mucosa. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(4): 995-1000.
105. Brain O, Rajaguru C, Warren B, Booth J, Travis S. Collagenous gastritis: reports and systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21(12): 1419-24. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832770fa
106. Ong M. Libre Pathology. [Online]; 2018 [cited 2021 feb 21. Available from: https://librepathology.org/wiki/File:Collagenous_gastritis_H%26E.jpg
107. Ong M. Libre Pathology. [Online]; 2017 [cited 2021 feb 21. Available from: https://librepathology.org/wiki/File:Collagenous_gastritis_Masson_trichrome.jpg
108. Pannee J. Libre Pathology. [Online]; 2006 [cited 2021 feb 21. Available from: [https://librepathology.org/wiki/File:Fundic_gland_polyp_\(2\).jpg](https://librepathology.org/wiki/File:Fundic_gland_polyp_(2).jpg)
109. Markowski A, Markowska A, Guzinska-Ustymowicz K. Pathophysiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(40): 8883-91. DOI: 10.3748/wjg.v22.i40.8883

110. Haumaier F, Sterlacci W, Vie M. Histological and molecular classification of gastrointestinal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017; 31(4): 369–79.
111. Pannee J. Libre Pathology. [Online]; 2006 [cited 2021 feb 15. Available from: [https://librepathology.org/wiki/File:Gastric_hyperplastic_polyp_\(3\)_foveolar_type.jpg](https://librepathology.org/wiki/File:Gastric_hyperplastic_polyp_(3)_foveolar_type.jpg)
112. Yao T, Kajiwara M, Kuroiwa S, Iwashita A, Oya M, Kabashima A, *et al.* Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps: alteration of phenotypes, proliferative activity, and p53 expression. *Hum Pathol.* 2002; 33(10): 1016–22. DOI: 10.1053/hupa.2002.126874
113. Hattori T. Morphological range of hyperplastic polyps and carcinomas arising in hyperplastic polyps of the stomach. *J Clin Pathol.* 1985; 38(6): 622–30. DOI: 10.1136/jcp.38.6.622
114. Zea-Iriarte WL, Sekine I, Itsuno M, Makiyama K, Naito S, Nakayama T, *et al.* Carcinoma in gastric hyperplastic polyps. A phenotypic study. *Dig Dis Sci.* 1996; 41: 377–86.
115. Pezhouh M, Park J. Gastric pyloric gland adenoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139(6): 823–6. DOI: 10.5858/arpa.2013-0613-RS
116. Chen Z, Scudiere J, Abraham S, Montgomery E. Pyloric gland adenoma: an entity distinct from gastric foveolar type adenoma. *Am J SurgPathol.* 2009; 33(2): 186–93. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31817d7ff4
117. Pannee J. Libre Pathology. [Online]; 2006 [cited 2021 01 15. Available from: [https://librepathology.org/wiki/File:Gastric_adenoma_\(1\).jpg](https://librepathology.org/wiki/File:Gastric_adenoma_(1).jpg)
118. Hasegawa T, Yang P, Kagawa N, Hirose T, Sano T. CD34 expression by inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Mod. Pathol.* 1997; 10(5): 451–6.
119. Islam RS, Patel NC, Lam-Himlin D, Nguyen CC. Gastric polyps: a review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2013; 9(10): 640–51.
120. Jin J, Yu JK, Tsao TY, Lin LF. Solitary gastric Peutz-Jeghers type stomach polyp mimicking a malignant gastric tumor. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(15): 1845–8.
121. Lee Y, Joo M, Lee B, Kim T, Yoon JG, Lee JM, *et al.* [Inverted hyperplastic polyp in stomach: a case report and literature review]. *Korean J Gastroenterol.* 2016; 67(2): 98–102. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.2.98
122. Yang TC, Hou MC, Chen PH, Liao WC, Li A. Gastric hamartomatous

inverted polyp mimicking ectopic pancreas on endoscopy and endosonography. *Endoscopy*. 2014; 46 (Suppl 1): E119-20.

123. Oh SJ, Oh CA, Kim DH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, *et al*. Adenocarcinoma derived from gastric hamartomatous polyps. *J Korean Surg Soc*. 2011; 81(6): 419-22. DOI: 10.4174/jkss.2011.81.6.419
124. Vyas M, Yang X, Zhang X. Gastric Hamartomatous Polyps—Review and Update. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2016; 9: 3-10.
125. Bonert M. Wikimedia Commons contributors. File: Gastric Peutz-Jeghers polyp - very low mag.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Sep 27, 04:05 UTC [cited 2021 Jul 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Gastric_Peutz-Jeghers_polyp_-_very_low_mag.jpg
126. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(26): 2806-17. DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2806
127. Bonert M. Wikimedia Commons contributors. File: Gastrointestinal stromal tumour - high mag.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Sep 26, 06:45 UTC [cited 2021 Jul 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Gastrointestinal_stromal_tumour_-_high_mag.jpg
128. Swalchick W, Shamekh R, Bui M. Is DOG1 Immunoreactivity Specific to Gastrointestinal Stromal Tumor? *Cancer Control*. 2015; 22(4): 498-504. DOI: 10.1177/107327481502200416
129. Bonert M. Wikimedia Commons contributors. File: Gastrointestinal stromal tumour - deep - intermed mag.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Sep 26, 06:45 UTC [cited 2021 Jul 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Gastrointestinal_stromal_tumour_-_deep_-_intermed_mag.jpg
130. Betzler A, Mees S, Pump J, Schölch S, Zimmermann C, Aust C, *et al*. Clinical impact of duodenal pancreatic heterotopia - Is there a need for surgical treatment? *BMC Surg*. 2017; 17(53): 53.
131. Kida M, Kawaguchi Y, Miyata E, Hasegawa R, Kaneko T, Yamauchi S, *et al*. Endoscopic ultrasonography diagnosis of subepithelial lesions. *Dig Endosc*. 2017; 29(4): 431-43. DOI: 10.1111/den.12854
132. DeBord J, Majarakis J, Nyhus LM. An unusual case of heterotopic

- pancreas of the stomach. *Am J Surg.* 1981; 141(2): 269-73. DOI: 10.1016/0002-9610(81)90172-0
133. Wikimedia Commons contributors. File: Stomach with pancreatic heterotopia, intermed. mag.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Oct 22, 07:27 UTC [cited 2021 Jul 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stomach_with_pancreatic_heterotopia,_intermed._mag.jpg
134. Gaspar-Fuentes A, Campos J, Fernández-Burgui J, Castells E, Ruíz J, Gómez J, *et al.* [Pancreatic ectopias]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1973; 39(3): 255-68.
135. Burkitt M, Pritchard D. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(9): 1305-1320.
136. Li T, Qiu F, Qian Z, Wan J, Qi XK, Wu BY. Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(1): 118-25. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.118
137. Hung O, Maithel S, Willingham F, Farris 3rd AB, Kauh JS. Hypergastrinemia, type 1 gastric carcinoid tumors diagnosis and management. *J Clin Oncol.* 2011; 29(25): e713-5. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.3235
138. Bonert M. Wikimedia Commons contributors. File: Gastric neuroendocrine tumour - very high mag.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Sep 27, 03:59 UTC [cited 2021 Jul 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Gastric_neuroendocrine_tumour_-_very_high_mag.jpg
139. Gladdy R, Strong V, Coit D, Allen PJ, Gerdes AH, Shia J, *et al.* Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(11): 3154-60. DOI: 10.1245/s10434-009-0687-y
140. Xie S, Wang L, Song X, Pan T. Minute gastric carcinoid tumor with regional lymph node metastasis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2004; 10(16): 2461-3. DOI: 10.3748/wjg.v10.i16.2461
141. Modlin I, Kidd M, Latich I, Zikusoka M, Shapiro M. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005; 128(6): 1717-51. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.038
142. Rindi G, Klöppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor

biology and classification. *Neuroendocrinology*. 2004; 80 (Suppl 1): 12-5. DOI: 10.1159/000080733

143. Hosoya Y, Nagai H, Koinuma K, Yasuda Y, Kaneko Y, Saito K, *et al*. A case of aggressive neuroendocrine carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer*. 2003; 6(1): 55-9. DOI: 10.1007/s101200300007

144. Strosberg J, Cheema A, Weber J, Han G, Coppola D, Kvols LK. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2011; 29(22): 3044-9.

145. Klimstra D, Modlin I, Coppola D, Lloyd R, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010; 39(6): 707-12. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec124e

146. Yang Z, Tang L, Klimstra D. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35(6): 853-60. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31821a0696

147. Ghimire P, Wu G, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J*

Gastroenterol. 2011; 17(6): 697-707. DOI: 10.3748/wjg.v17.i6.697

148. Müller A, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005; 84(1): 1-12. DOI: 10.1007/s00277-004-0939-7

149. Wang Y, Zhao L, Liu C, Pan SC, Chen XL, Liu K, *et al*. Clinical characteristics and prognostic factors of primary gastric lymphoma. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(31): e4250. DOI: 10.1097/MD.0000000000004250

150. Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, Thieblemont C, Malamut G, Cadiot G, *et al*. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). *Dig Liver Dis*. 2018; 50(2): 124-31. DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.006

151. Libre pathology. [Online]; 2018 [cited 2021 Jan 16. Available from: https://librepathology.org/wiki/File:Marginal_zone_lymphoma_-_kidney_-_intermed_mag.jpg

152. Copie-Bergman C, Wotherspoon C, Capella C, Motta T, Pedrinis E, Pileri S, *et al*. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lympho-

- ma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol.* 2013; 160(1): 47-52. DOI: 10.1111/bjh.12078
153. Zullo A, Cerro P, Chios A, Andriani A, Balsamo G, De Francesco V, *et al.* A very unusual cause of dysphagia: mantle cell lymphoma. *Ann Gastroenterol.* 2016; 29(3): 383-5. DOI: 10.20524/aog.2016.0062
154. Polkowski W, van Sandick J, Offerhaus GJ, Kate FJ, Obertop H, van Lanschot J. Prognostic value of Laurén classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6(3): 290-7. DOI: 10.1007/s10434-999-0290-2
155. 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. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31
156. Romero H, Naverrete J. Clasificación de los adenocarcinomas de estómago. *Rev Gastroenterol Peru.* 2003; 23: 199-212. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v23n3/a06v23n3>
157. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lamert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3(3): 251-61. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021
158. Bonert M. Libre Pathology. [Online]; 2009 [cited 2021 01 17. Available from: https://librepathology.org/wiki/File:-Gastric_adenocarcinoma.jpg
159. Pannee J. Wikimedia Commons contributors. File: Gastric signet ring cell carcinoma histopatholgy (2) PAS stain.jpg [Internet]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2020 Sep 27, 03:58 UTC [cited 2021 Jul 2]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Gastric_signet_ring_cell_carcinoma_histopatholgy_\(2\)_PAS_stain.jpg](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Gastric_signet_ring_cell_carcinoma_histopatholgy_(2)_PAS_stain.jpg)
160. Offerhaus G, Price A, Haot J, Kate FJ, Sipponen P, Fiocca R, *et al.* Observer agreement on the grading of gastric atrophy. *Histopathology.* 1999; 34(4): 320-5. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1999.00635.x
161. Libre Pathology. Wikimedia Commons contributors. File: Normal gastric mucosa intermed [Online]. Wikimedia Commons, the free media repository; 2010 [cited 2021 01 15. Available from: https://librepathology.org/wiki/File:Normal_gastric_mucosa_intermed_mag.jpg

Nota: Las referencias de libre Pathology y Wikimedia Common tienen licencia CC BY-ND 2.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>

FISIOLOGÍA GÁSTRICA

A (motor): actividad motora, marcapaso, inervación

John Ospina Nieto

Cirujano Gastrointestinal, Endoscopia Digestiva
Pontificia Universidad Javeriana

Abreviaturas: PIV (péptido intestinal vasoactivo), SNE (sistema nervioso entérico), NAIP (neuronas aferentes intrínsecas primarias), GABA (ácido gamma-aminobutírico), CMMI (complejo motor migratorio intestinal), CCK (colecistoquinina).

Introducción

En los primeros capítulos de este texto hemos visto el desarrollo embriológico y las características anatómicas e histológicas del estómago; sin embargo, y sin lugar a dudas, el funcionamiento de este órgano noble y fundamental en nuestro tubo digestivo debe ser la primera aproximación importante para comprender parte de su patología, su fisiopatología y, por supuesto, su terapéutica. Más adelan-

te, nos encontraremos con capítulos que abordan la manera correcta de evaluar su funcionamiento y de afrontar cada condición patológica, pero resalto una vez más que entender cómo funciona resultara fundamental y clave para aproximarnos a su manejo.

En este órgano, se realizan funciones importantes de secreción y digestión, aunque una de sus actividades más importantes está dada por su función motora, que

es controlada por estímulos intrínsecos y extrínsecos provenientes del sistema nervioso autónomo y que, activados por una compleja y apasionante interrelación entre el sistema nervioso, endocrino y muscular, se encargan de lograr una coordinada actividad contráctil en momentos diferentes, fundamental no solo para su adecuada operación y vaciamiento, sino en especial para el adecuado funcionamiento del tubo digestivo. (1)

La gran mayoría de conceptos de fisiología gástrica partieron, como muchas veces sucede, de una mezcla entre accidente, coincidencia y observación. Cuenta la historia que el 6 de junio de 1822, en el comercio de pieles de la isla de Mackinac, en el lago Huron (Michigan), un mosquito sostenido por descuido se disparó accidentalmente contra un joven trampero canadiense-francés llamado Alexis St. Martin. La herida era tan grave que nadie esperaba que sobreviviera; sin embargo, fue atendido por el médico más cercano, William Beaumont, un cirujano militar del ejército de los Estados Unidos. Los esfuerzos del Dr. Beaumont lograron salvar la vida del paciente, aunque una fistula gástrica permanente quedó como secuela. Dicho orificio fue aprovechado por aquel cirujano, diligente observador y de meticulosos apuntes, para realizar más de 200 experimentos, quizás algunos hoy día desagradables, que incluían atar trozos de comida a una cuerda e insertarlos a través del agujero del estómago para evaluar la digestión, introducir bebidas y comidas para observar el funcionamiento

del estómago, investigaciones que realizó por más de ocho años y que le entregaron el rótulo de “el padre de la fisiología gástrica”. (2, 3)

Con la misma curiosidad, pero adicionando un riguroso método científico y un análisis celular impresionante, 70 años después el Dr. Santiago Ramón y Cajal describiría una red de células “primitivas accesorias” en la pared intestinal que mantenían una estrecha relación en el intersticio entre la red neuronal y el músculo liso, de las que atinó a describir no solo su probable gran importancia, sino además su estratégica ubicación. Como todo lo que se plantea novedoso, recibió una gran cantidad de críticas y cuestionamientos por otros científicos de la época; sin embargo, al final de sus trabajos y planteamientos no solo le darían la razón, sino que le permitieron obtener el premio nobel en 1906 y, adicionalmente, lograría abrir las puertas para la investigación profunda del funcionamiento del tubo digestivo. Estos trabajos y teorías serían retomadas en la gran explosión científica y producción investigativa de los últimos años alrededor de este tema.

Desarrollo del tema

Clásicamente nos han enseñado que las principales funciones del movimiento gástrico se centran en la acomodación y almacenamiento de la comida, la transformación de partículas sólidas de gran tamaño en otras de menor y su mezcla

con el contenido gástrico, para llevar este contenido al duodeno y lograr una mejor exposición a las enzimas digestivas. (4-7)

Además, nos han expuesto cómo el esfínter esofágico inferior y el pilórico juegan un papel fundamental en el tránsito de los alimentos a través del estómago, el primero evitando el reflujo y el segundo ayudando o controlando el vaciamiento, mecanismos relacionados en la generación de saciedad. (5, 6) No obstante, la actividad motora gástrica es más que esto y tiene que ver con la mecánica general de la motilidad de todo el tubo digestivo.

La motilidad del estómago normal está controlada por estímulos e impulsos eléctricos extrínsecos e intrínsecos provenientes del sistema nervioso autónomo. La principal regulación extrínseca está dada por la inervación del nervio vago. Aunque la mayoría de los eferentes vagales que llegan al estómago son excitatorios, algunas terminaciones nerviosas vagales producen estímulos inhibitorios a través de neurotransmisores como el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (PIV). Adicionalmente, y como veremos más adelante, el estómago también recibe inervación por parte del sistema nervioso simpático. Los estímulos intrínsecos provienen del sistema nervioso entérico (SNE) y son importantes en la coordinación de la función motora gástrica con segmentos más distales del tracto digestivo, especialmente en el periodo interdigestivo. Estas neuronas mientéricas del SNE se comunican con las diferentes células “marcapasos” o

células de Cajal que se localizan en la capa muscular circular del estómago y el intestino proximal. (1, 6)

Para entender estos conceptos y clarificar esta función motora, es necesario entonces que repasemos la inervación gástrica y el concepto del sistema nervioso entérico.

Inervación y sistema nervioso entérico

La motilidad gástrica obedece a la interacción de varios elementos integrados, conocidos como sistema nervioso autónomo, del cual hacen parte el sistema nervioso vegetativo y el sistema entérico (SNE). Al respecto, y como ampliaremos en siguientes párrafos, este es quizás el componente más complejo del sistema nervioso periférico que se origina en las células de la cresta neural y da lugar a dos plexos nerviosos: submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach, conformados por una red organizada de neuronas aferentes intrínsecas primarias, neuronas motoras, interneuronas, neuronas intestino-fugas, que junto a las células intersticiales de Cajal, pieza fundamental de toda la motricidad gastrointestinal, generan los patrones motores que rigen la motilidad del tubo digestivo. (8, 9)

Inervación extrínseca

La inervación extrínseca del estómago depende del sistema nervioso autónomo proveniente de sus dos componentes principales: 1) el parasimpático, a través

de los troncos vágales anterior o izquierdo y posterior o derecho, involucrados en la contracción y relajación de la musculatura del estómago y en funciones secretomotoras de las glándulas de la mucosa gástrica, mediante las vías eferentes parasimpáticas y aferentes sensoriales que utilizan como neurotransmisor principal la acetilcolina; 2) el sistema nervioso simpático, cuyo

neurotransmisor principal es la noradrenalina y cuyas ramas provenientes del plexo celiaco con sinapsis nerviosas postganglionares juegan un rol importante en la innervación motora, especialmente de la musculatura pilórica, la innervación vaso-motora de las arterias del estómago y la innervación víscero-sensitiva de este órgano (**Figura 4.1.1**). (1, 8, 9)

El estómago tiene innervación simpática y para simpática

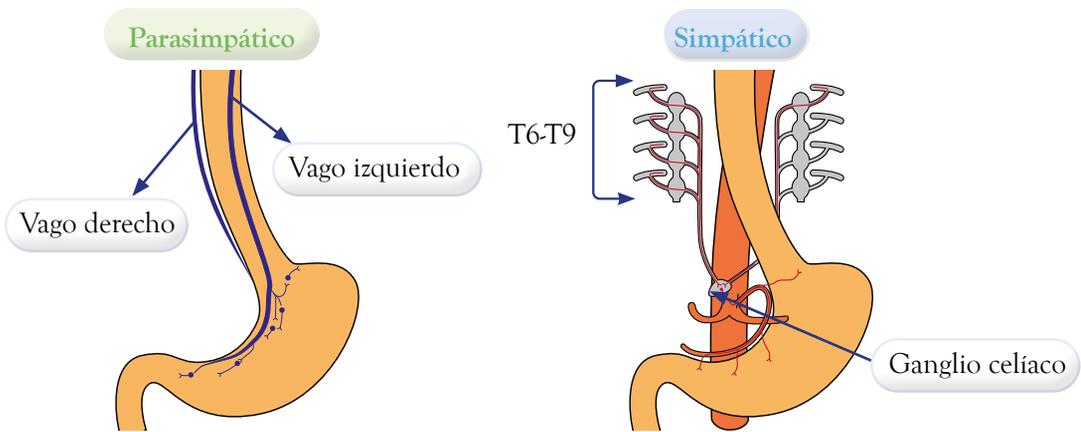


Figura 4.1.1 Sistemas de innervación del estómago. **Fuente:** elaboración propia.

Innervación intrínseca

La innervación intrínseca del tubo digestivo es quizás la parte más compleja pero apasionante del sistema nervioso periférico. Está constituida por una gran cantidad de células gliales y entre 80 a 100 millones de neuronas que se conectan entre sí y con el músculo liso gastrointestinal, que se encargan, entre otras funciones, de gran parte de la actividad motora del tubo digestivo.

Embriológicamente el SNE proviene de las células de la cresta neural y tiene dos componentes principales: 1) el plexo submucoso de Meissner, situado entre la capa interna de la capa muscular circular y la submucosa, que está más desarrollado en el intestino delgado y colon, y cuya función principal es la regulación de la digestión y la absorción a nivel de la mucosa y de los vasos sanguíneos, de acuerdo con la estimulación producida por los nutrientes al contacto con la mucosa

gastrointestinal; 2) el plexo mientérico de Auerbach, situado entre las capas musculares, circular y longitudinal, a lo largo de todo el tubo digestivo, y que tiene como función principal la coordinación de la actividad de las capas musculares, es decir, es el plexo más importante para el estudio de la actividad motora que desarrollamos en este capítulo. (8-13)

Esta gran red neuronal, llamada por algunos “el segundo cerebro” por la gran cantidad de funciones y su complejidad está conformada principalmente por:

- *Neuronas aferentes intrínsecas primarias (NAIP)*. Son neuronas que responden a estímulos mecánicos y químicos, y regulan las funciones fisiológicas del tubo digestivo, transmitiendo la información a otras neuronas a través de la acetilcolina. Cabe anotar que la información sensorial a este nivel no es transmitida por estas neuronas y se lleva a cabo a través de las células enterocromafines o células de Kultchisky, una red de células neuroendocrinas localizadas en el epitelio entérico del fondo y cuerpo gástrico, que además de estar involucradas en la producción de histamina funcionan como transductores sensoriales, producción y reserva de serotonina. Además, activan los reflejos secretorios y peristálticos, y también están involucradas en la secreción de bombesina y encefalina. (8, 9, 13)
- *Neuronas motoras*. Estas neuronas inervan las capas musculares del tubo digestivo, los vasos sanguíneos y las glándulas. De acuerdo con su función, pueden dividirse en excitatorias o inhibitorias. Los principales neurotransmisores relacionados con las neuronas excitatorias son acetilcolina y taquiquininas (substancia P y neuroquininas). Las neuronas inhibitorias, por su parte, utilizan un espectro más amplio de transmisores: óxido nítrico, péptido intestinal vasoactivo, ácido gamma-aminobutírico (GABA), ATP, monóxido de carbono. Existen dos subgrupos de estas células: las primeras, encargadas de regular la secreción de agua y electrolitos llamadas neuronas secretomotoras; las segundas, involucradas en flujo sanguíneo, denominadas vasomotoras. (8, 9, 13)
- *Interneuronas*. Están encargadas de integrar la información entre las dos anteriores, es decir, transmiten la información generada por las NAIP a las neuronas motoras. Estas se clasifican en ascendentes y descendentes, según la dirección de las señales que emiten en sentido oral o caudal. Estas neuronas se encuentran en estrecha relación con el plexo submucoso. Se han descrito diversos tipos de estas neuronas dependiendo del neurotransmisor utilizado, siendo las ascendentes principalmente colinérgicas. (8, 9, 13)
- *Neuronas intestínofugas*. Los cuerpos celulares de estas neuronas se hallan en el plexo mientérico; envían prolongaciones fuera del tubo digestivo y for-

man sinapsis con los ganglios mesentérico superior e inferior, y con el ganglio celiaco, formando el ganglio prevertebral. Estas neuronas conducen señales eferentes y funcionan como mecanoreceptores que detectan cambios en el volumen intestinal. (8, 9, 13)

Como hemos visto, la compleja interrelación de este sistema nervioso autónomo es la encargada de la actividad motora del estómago desde la fase cefálica y la relajación gástrica proximal posdeglución, pasando por la fase adaptativa de acomodación y el inicio y desarrollo de las actividades de mezcla y vaciamien-

to. Cabe anotar que, aunque gran parte del vaciamiento gástrico está dado a partir de información que recibe el nervio vago, el cual registra la cantidad y composición del contenido gástrico mediante receptores químicos, mecánicos y osmóticos, cada elemento del sistema nervioso periférico es importante y está estrechamente relacionado (**Figura 4.1.2**); a su vez, funcionan por momentos y paradójicamente de manera individual. Como hemos anotado, el SNE es capaz de llevar a cabo movimientos peristálticos independientes y de regular lo que conocemos como complejo motor migratorio intestinal (CMMI). (9)

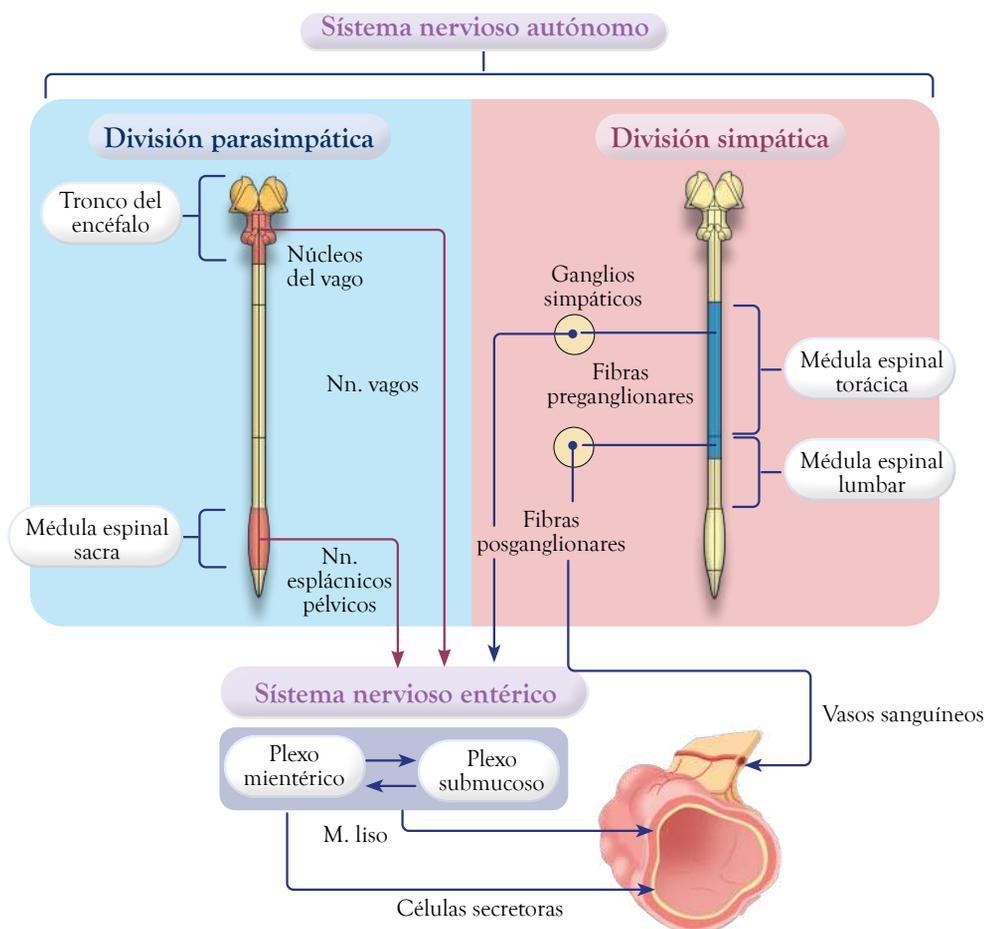


Figura 4.1.2. - Sistema nervioso autónomo

Fuente: adaptado de Netter

Marcapasos gástrico

La actividad eléctrica y motora independiente del estómago y del tubo digestivo, mediada por el SNE y las células de Cajal, han llevado a muchos investigadores a realizar analogías, por demás bien fundamentadas, con la bomba cardiaca. Si bien no existe una estructura anatómica independiente claramente identificada nodal y específica, como la conocida en el corazón, la gran cantidad de estudios de fisiología motora gástrica, en especial de los últimos 20 años, ha permitido corroborar la gran importancia de las células intersticiales de Cajal, las cuales sirven evidentemente como marcapasos que generan ondas eléctricas, en su mayoría lentas y espontáneas, que se traducen a la postre en movimientos gástricos e intestinales en todo el tubo digestivo.

Estas células, descritas por el Dr. Cajal (premio Nobel en 1906), fueron propuestas como marcapasos gastrointestinales en 1915 por el Dr. Keith, dada su similitud con las células el nodo sinoaricular del corazón; sin embargo, su primera implicación real en la generación de potenciales eléctricos y con repercusión muscular se estableció hasta 1982, (14) cuando se demostró la capacidad de generar actividad eléctrica que se transforma en ondas que se propagan desde el músculo liso, y cuya despolarización resultante inicia la entrada y la desaceleración del ion calcio, produciendo una contracción rítmica que se propaga por el estómago y el

intestino. Por otro lado, y a pesar de que estas células se encuentran ubicadas a lo largo de todo el tubo digestivo, en el estómago, especialmente se concentran en el fondo y parte del cuerpo gástrico en el área que reconocemos como “marcapaso gástrico”. Como se mencionó, estas células están en estrecha relación con las fibras musculares y, al estimularse, generan una actividad eléctrica que se traduce en contracciones gástricas que se propagan de proximal a distal con una frecuencia aproximada de tres oscilaciones por minuto. (6, 14)

Actividad motora

Antes de explicar en profundidad y con una visión integrada a la clínica la actividad motora gástrica, y una vez comprendida la inervación y la compleja interrelación de diferentes actores en estos movimientos, debemos repasar algunos conceptos acerca de los tipos o patrones de movimiento digestivo y de movimiento gástrico.

Patrones de motilidad digestiva

El tubo digestivo en general posee diferentes tipos de movimientos claramente identificados. Entre ellos, resaltan los siguientes:

1. *Peristalsis*. Caracterizados por ondas de contracción que se propagan a lo largo

del tubo digestivo y que mezclan y promueven el movimiento del contenido alimenticio hacia la región distal, estos movimientos son iniciados por estímulos químicos y mecánicos generados por la presencia del bolo alimenticio intraluminal. La secuencia de activación de este proceso se ha entendido de la siguiente manera: NAIP- Interneuronas-Neuronas motoras. La activación de las neuronas excitatorias situadas frente al contenido alimenticio produce entonces la contracción del músculo liso gástrico; la activación de las neuronas inhibitorias, por su parte, causa su relajación, de manera que propicia un movimiento progresivo hacia la región distal del tubo digestivo. La ritmicidad de los movimientos peristálticos está determinada, como ya se mencionó, por el SNE y la actividad eléctrica de las células intersticiales de Cajal, razón por la cual este patrón motor no se ve afectado en las intervenciones quirúrgicas que involucran una vagotomía o simpatectomía. (8, 9, 10)

2. *Segmentación*. Se trata de contracciones que no son propulsivas y cuya función principal es la mezcla con jugos digestivos. (8, 15)
3. *Complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI)*. A lo largo del tubo digestivo, los patrones de actividad motora varían dependiendo del órgano y el momento del ciclo digestivo. En el primer periodo, la actividad motora está altamente

organizada en secuencias cíclicas contráctiles, conocidas como complejo motor migratorio (CMM). (4, 5, 7) Este periodo se caracteriza por un patrón específico de actividad motora que se produce en el músculo liso del estómago y del intestino, especialmente en los periodos de ayuno o interdigestivos. Estos movimientos generalmente limpian el estómago e intestino de residuos alimenticios e impiden el sobrecrecimiento bacteriano. Es una actividad periódica que dura 1 a 2 horas y que se ha dividido en cuatro tipos:

- i. Tipo I o quiescente: 45 a 60 minutos, durante el cual hay escasos potenciales de acción y de contracciones, que aumentan en frecuencia progresivamente.
- ii. Tipo II o irregular: 30 minutos, caracterizado por actividad al azar, es decir, se generan potenciales de acción intermitentes que no causan contracciones.
- iii. Tipo III o activo: en el que las ondas lentas generan potenciales de acción que crean contracciones de mayor duración y amplitud; dura de 5 a 15 minutos.
- iv. Tipo IV: periodo breve de actividad irregular ubicada generalmente entre las fases III y I.

Cabe anotar que, aunque los estímulos extrínsecos pueden modular el CMMI, no son indispensables para su inicio y propagación. (8, 13-17)

Actividad motora gástrica

Funciones mecánicas del estómago

Aunque clásicamente hemos dividido el estómago en tres segmentos: fondo, cuerpo y antro, funcionalmente este se divide en dos zonas: la proximal (fondo y cuerpo proximal), que actúa como reservorio, y la distal (cuerpo distal y antro), en donde se realiza la trituración y la mezcla de los sólidos para convertirlos en el quimo gástrico.

La motilidad gástrica tiene tres momentos, funciones o actividades claramente establecidas: 1) actúa como depósito de los alimentos ingeridos; 2) fragmenta el alimento en partículas pequeñas y mezcla con las secreciones gástricas, y 3) vacía el contenido gástrico al duodeno a una velocidad controlada.

A pesar de que cada uno de estos momentos tiene un funcionamiento independiente, es fundamental la actividad integral de los tres momentos para lograr el adecuado funcionamiento gástrico y digestivo. (1, 5, 6)

Actividad de reservorio gástrico

La lógica nos indicaría que, una vez el alimento es ingerido, el aumento de volumen debería generar un aumento de presión intragástrica. Sin embargo, esto no es así, pues posterior a la deglución y a que el alimento es deslizado por el esófago, inicia la primera actividad gástrica o de

reservorio. En esta actividad, el estómago se encarga de almacenar el contenido alimenticio para que pueda ser procesado por este y entregado al duodeno en la cantidad y velocidad adecuada, con el fin de no saturar los mecanismos de digestión y absorción intestinal. Cuando el alimento ingerido entra en la cámara gástrica, en respuesta al estímulo de presión sobre los sensores ubicados en la capa muscular del fundus y el cuerpo, se genera un reflejo vagal cuyo eferente está mediado por fibras inhibitorias no colinérgicas ni adrenérgicas, sino por la liberación de óxido nítrico y PIV, que relaja la pared muscular, especialmente del estómago proximal por inhibición del tono y de las ondas lentas sostenidas de las fibras musculares oblicuas del fondo, permitiendo la acomodación del alimento sin aumentar la presión intragástrica, conocido como relajación receptiva. Aunque el volumen máximo de cada estómago es diferente, en promedio la relajación máxima permite el almacenamiento de hasta 1,5 litros de contenido. A su vez, esta distensión de la cámara gástrica también genera reflejos relacionados con la saciedad y adicionalmente contribuyen al inicio de procesos fisiológicos en segmentos distales del tracto digestivo. (1, 5, 6)

Actividad de mezcla y vaciamiento postprandial

Durante esta fase, ocurren diferentes mecanismos de mezcla y trituración de los alimentos para formar el quimo gástrico y lograr su evacuación hacia el intestino

a una velocidad acorde con la capacidad digestiva y absorbente intestinal. En condiciones normales, el estómago entrega al intestino alrededor de 200 kcal por hora, tratando de evitar una explosión calórica que genere alteraciones fisiológicas, mismas que evidenciamos, por ejemplo, después de procedimientos quirúrgicos como vagotomías, piloroplastias, gastroyeyunostomías, y en el cual el mecanismo de regulación del vaciamiento está perdido, generando lo que conocemos como *dumping*, relacionado con la presencia de gran volumen de contenido gástrico expulsado al duodeno o al yeyuno, y que genera —como se ampliará más adelante en este libro— síntomas **vasomotores** que incluyen taquicardia, sudoración, sensación de mareo, debilidad, calor, síntomas gastrointestinales, náuseas, vómitos, dolor tipo cólico, diarrea e, incluso, puede producir **hipoglucemia de rebote**.

En respuesta a la distensión descrita en la fase de reservorio gástrico (relajación receptiva del fondo gástrico), en la región proximal del cuerpo gástrico cerca de la unión fundocorporal, en donde se ubica el llamado “marcapaso gástrico”, se originan ondas de contracción peristálticas con una frecuencia inicial de 3 a 4 por minuto, que al comienzo son débiles pero que aumentan progresiva y caudalmente su intensidad, que es máxima al llegar al antro, logrando una contracción casi completa pero coordinada a nivel del píloro. Este movimiento, y continuando con la analogía con el corazón, ha sido denominado por algunos autores como

“sístole antral” o pulsión, y busca desplazar distalmente el contenido gástrico hasta llegar al píloro que se encuentra contraído generando un movimiento de retroimpulsión fundamental para la mezcla, trituración y homogenización de los alimentos, hasta que alcancen la consistencia de quimo, movimiento también conocido como “molino antral”.

Durante esta actividad contráctil posprandial, las partículas que alcanzan la consistencia de quimo logran pasar a través del píloro, pues a pesar de estar contraído conserva una luz residual de 2-3 mm de diámetro, que permite el paso de pequeñas partículas al duodeno. De la misma forma, se realiza el vaciamiento de líquidos, que se produce de manera temprana en el periodo postprandial gracias al gradiente de presión gastroduodenal que se genera. La cantidad de alimento que es transformada en quimo y evacuada del estómago durante el periodo postprandial depende —como se mencionó y como se ampliará adelante— del volumen ingerido, su solubilidad, la cantidad de líquido, la secreción gástrica y el grado de mezcla y trituración alcanzado. Esta actividad motora postprandial tiene una duración variable que depende del volumen y las características físico-químicas de los alimentos ingeridos, pero que en promedio es de aproximadamente 120 minutos. (1, 6, 18)

En el estómago, estos patrones electromecánicos del CMM tienden a comenzar y terminar de forma simultánea en varios lugares, a diferencia del intestino delga-

do donde ocurre un proceso de propagación. (4, 5) Adicionalmente estos patrones de motilidad gástrica se dan en regiones específicas; por ejemplo, las regiones de “marcapaso” del cardias, fondo y unión fundocorporal generan contracciones tónicas que se mantienen durante minutos u horas, mientras el cuerpo distal y el antro exhiben actividad motora fásica, con ciclos de contracción-relajación que solo duran algunos segundos. (4,19) Dichas contracciones fásicas se asocian a ciclos espontáneos de despolarización y repolarización conocidos como potenciales de onda lenta debido a su frecuencia (3 ondas/min para el antro gástrico,) que es muy inferior a la dada respecto a las células marcapaso cardiacas (60-90 ondas/min). (4, 19) Estos potenciales de onda, cuando alcanzan el umbral adecuado, permiten que los canales de Ca^{+} voltaje-dependientes se abran y la célula se “dispare”. Uno o más de estos potenciales de acción logran generar la contracción del músculo liso. Simultáneamente otros potenciales de acción se activan dando mayor fuerza y duración a la contracción.

El Estómago proximal, por su parte, sufre contracciones y relajaciones lentas; así, durante la deglución, el fondo se relaja unos 15 minutos luego de la ingestión de alimentos para luego retornar a su tono basal por mediación vagal, a la que sigue una prolongada acomodación, neuralmente mediada por mecanorreceptores de la pared. (4, 7, 18, 19) Finalmente, es preciso anotar que, durante la intensa actividad gástrica contráctil, el esfínter

esofágico inferior conserva un tono basal aumentado y exhibe contracciones fásicas superpuestas para prevenir el reflujo, evidenciando una vez más la integración y coordinación de todos los componentes del tubo digestivo. (4, 5)

Actividad de vaciamiento interprandial

Una vez finaliza el periodo postprandial ya descrito, la actividad motora gástrica, al igual que como sucede en otros segmentos del intestino, se realiza bajo el control del CMM. Durante la fase III del CMM, que tiene una duración aproximada de 10 minutos, se generan ondas contráctiles propulsivas regulares con una frecuencia de tres ciclos por minuto; durante esta fase, el píloro permanece totalmente relajado, lo que permite el vaciamiento del contenido gástrico que no alcanzó a ser transformado en quimo (sólidos no digeribles). Esta, al igual que otras funciones motoras gastrointestinales, depende más del sistema entérico, razón por la cual es una función que permanece intacta a pesar de la sección del vago y de la inervación esplácnica. (4, 17)

Factores relacionados con el vaciamiento gástrico

En los párrafos anteriores se expuso la interacción de diferentes agentes involucrados en la motilidad digestiva, desde el inicio de la deglución asociada a la “relajación receptiva”, en respuesta a los sensores de presión de las capas musculares de fondo

y cuerpo mediado por fibras inhibitorias vágales que permiten la fase de almacenamiento, hasta el vaciamiento gástrico resultante de la actividad peristáltica del cuerpo y antro gástrico y la resistencia pilórica, movimientos y mecanismos mediados en su mayoría por actividad del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, más allá de los factores neurales descritos existen a la fecha diferentes agentes que se han involucrado en esta actividad de forma inhibitoria o excitatoria.

De entrada se ha comprobado que la evacuación de líquidos y sólidos es diferente. Por ejemplo, cuando se ingiere rápidamente líquidos, no se produce la relajación receptiva y, como consecuencia, aumenta la presión intragástrica creando un gradiente de tensión. Como en esta fase de reposo el píloro está abierto, se produce una rápida evacuación de estos líquidos al duodeno. Por otro lado, cuando el alimento es sólido sucede todo lo expuesto anteriormente: primero, se activa la fase de relajación y, posteriormente, ha de convertirse en una mezcla homogénea capaz de franquear la pequeña luz pilórica, haciendo de su evacuación un proceso más lento.

Mecanismos fisiológicos que inhiben el vaciamiento gástrico

Todo este complejo de actividad motora expuesto se presenta en respuesta a diferentes estímulos sensoriales gracias a los

quimio, termo y mecanorreceptores de la pared gástrica e intestinal; (4, 20) de ahí que toda la dinámica contráctil varíe según el estímulo. Dentro de estos factores que influyen en el vaciamiento gástrico, además de la edad y el género, encontramos el volumen, la osmolaridad y la densidad calórica, que juegan un papel clave en el vaciamiento y actividad gástrica. (4, 6, 19)

- *Estímulo duodenal.* Cuando el volumen de quimo que entra al duodeno supera los mecanismos de digestión y absorción intestinal, se desencadenan múltiples reflejos originados en la pared duodenal que, a través del sistema nervioso entérico, inhiben el vaciamiento gástrico. Los mecanismos más frecuentemente involucrados en la generación de reflejos enterogástricos inhibitorios son el grado de distensión duodenal (a mayor distensión, mayor inhibición), la presencia de algún grado de irritación de la mucosa duodenal, el grado de acidez (a mayor cantidad de hidrogeniones, mayor inhibición de vaciamiento), la osmolaridad del quimo (cuanta mayor presencia de productos de la digestión ricos en proteínas y grasas, menor actividad gástrica), la “densidad energética” (a mayor carga calórica, menor vaciamiento). (4, 6, 19, 20)
- *Densidad, temperatura y volumen del contenido gástrico.* En general, los líquidos se desocupan rápidamente con un promedio entre 8 y 18 minutos. Por ejemplo, un bolo de 300 cc de

sustancia salina será evacuado el doble de rápido que una carga de 150 cc. Si en promedio se liberan aproximadamente 200 kcal/h hacia el duodeno, líquidos con alto contenido calórico se vacían más lentamente que unas pocas calorías por unidad de volumen. De igual forma, un aumento en la osmolaridad adicionalmente disminuye la respuesta a la contractibilidad en el intestino delgado. Las características de los nutrientes por sí mismas también regulan el vaciamiento gástrico; por ejemplo, el aminoácido L-triptófano (precursor de la 5-HT) retrasa el vaciamiento y el efecto de los triglicéridos en la motilidad es dependiente de la longitud de la cadena de ácidos grasos, pues varían en su habilidad para liberar colecistoquinina (CCK) que inhibe la motilidad antral y aumenta el tono del esfínter pilórico. Hasta la temperatura del contenido es importante, pues se ha demostrado que las bebidas y los alimentos fríos inhiben el vaciamiento. (4, 5, 18, 20)

- *Antecedentes quirúrgicos.* Como se expone en posteriores capítulos, con la resección o “limitación” quirúrgica del fondo, o en los casos de funduplicatura, la presión intragástrica aumenta, y la capacidad disminuye acelerando el vaciamiento gástrico. De igual forma, si el antro es reseado, la fase inicial de vaciamiento también se altera acelerando la evacuación de líquidos y sólidos. (4)
- *Agentes neurohumorales.* Las continuas investigaciones sobre la fisiología gástri-

ca han permitido identificar diferentes agentes capaces de alterar la motilidad gástrica. Dentro de los involucrados en la relajación del estómago proximal encontramos la CCK, la secretina, el PIV, la gastrina, la somatostatina, la dopamina, el glucagón, el péptido insulino-trófico dependiente de glucagón (GIP), taquikininas, factor natriurético atrial (FNA), GABA, calcitonina, la bombesina y el factor liberador de corticotropina (CRF). Todos estos inhiben la motilidad gastrointestinal, disminuyendo el vaciamiento gástrico. (3, 4, 18)

- *Otros factores.* El sistema nervioso central también juega un papel importante en la actividad gástrica; de hecho, se ha evidenciado que el estrés mental prolonga la periodicidad del CMM, el miedo y la depresión reducen las contracciones gástricas, así como el frío y la isquemia.

Mecanismos fisiológicos que aumentan el vaciamiento gástrico

Como se ha mencionado, algunos de los mismos agentes que están involucrados en la relajación del fondo gástrico y que pueden inhibir la contracción antral de manera opuesta favorecen el vaciamiento gástrico; entre ellos, y por mencionar algunos, se encuentran la temperatura cálida de los alimentos, la baja concentración osmótica, la alcalinidad del quimo, entre otros. Sin embargo, es necesario anotar

que algunas de las sustancias neurohormonales, dependiendo del segmento de acción en el estómago, pueden cambiar su efecto final. Por ejemplo, la gastrina que aumenta la motilidad antral no influye sobre el esfínter pilórico; la CCK inhibe la motilidad antral, aunque aumenta el tono del esfínter pilórico y favorece la relajación gástrica fundocorporal.

Otros agentes neurohumorales relacionados con el aumento de la actividad gástrica, especialmente del segmento distal-antral, incluyen la motilina, involucrada en la regulación interdigestiva y postprandial mediante la estimulación del CMM, (7, 20) la hormona liberadora de tirotropina (TRH) que aumenta la presión en el fondo gástrico, la acetil colina, la CCK, los péptidos cerebrales de acción central, que inducen una rápida y prolongada respuesta contráctil, acelerando el vaciamiento gástrico. (3, 4, 18, 21) Así como el óxido nítrico, el PIV, la Prostaglandina 1, la galanina y la 5-HT son mediadores inhibitorios del esfínter pilórico, facilitando su relajación y, por ende, el vaciamiento gástrico.

Ideas para llevar

A manera de resumen, es preciso resaltar algunas ideas principales:

- La correcta actividad eléctrica y mecánica del estómago depende del funcionamiento adecuado de diferentes actores del sistema nervioso periférico,

es decir, los sistemas autónomo y entérico, que en esencia responden a los estímulos dados sobre los quimio, termo y mecanorreceptores de la mucosa gástrica e intestinal.

- La motilidad gástrica inicia desde el momento de la deglución con una etapa de relajación fúndica que facilita la actividad de reservorio.
- En respuesta a la distensión gástrica, posterior a la etapa de almacenamiento, se inicia la actividad eléctrica en el fondo y cuerpo gástrico de manera simultánea, aunque con una mayor actividad en el área del “marcapasos gástrico”, generando ondas peristálticas que activarán los procesos de mezcla del quimo.
- Dependiendo de la calidad, cantidad, temperatura y composición de los alimentos, así como el estímulo sobre las NAIP y las células enterocromafines, se activa de forma coordinada el SNE, el parasimpático y el simpático, generando “la sístole y el molino antral” y el vaciamiento gástrico controlado por el estímulo sobre la mucosa y la pared duodenal.
- Posterior al vaciamiento gástrico de la mayoría del quimo, continúa una etapa de relajación pilórica y vaciamiento completo, acompañado de ondas peristálticas controladas por el SNE – CMM– que limpian la cavidad gástrica de residuos e impulsan la actividad intestinal.

- Toda esta actividad motora esta condicionada a la respuesta neurohumoral de una gran cantidad de agentes con efecto estimulante como la acetil colina, la adenosina, la bombesina, la CCK, el péptido liberador de gastrina, la histamina, la serotonina la motilina, la neuroquinina A, la PGE2, la TRH, y con efecto inhibidor, como el péptido regulador del gen de calcitonina, GABA, la galanina, el glucagon, el neuropéptido Y, la neurotensina, el óxido nítrico, el péptido histidina isoleucina, la secretina, la somatostatina y el VIP.
- Sin lugar a dudas muchos estudios respecto a la fisiología eléctrica y la motilidad gástrica se seguirán realizando para esclarecer el papel de algunas sustancias ya conocidas como la leptina, la ghrelina, el péptido tirosina-tirosina, el polipéptido pancreático, el péptido insulino-trópico dependiente de glucosa y de otros péptidos como el glp1-p2, hormonas y sustancias que seguro estarán involucrados en este complejo pero apasionante funcionamiento motor gástrico.

Referencias

1. Rodríguez-Varón A, Zuleta J. De la fisiología del vaciamiento gástrico al entendimiento de la gastroparesia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010;25(2):219-25.
2. Myer JS. *Life and letters of Dr. William Beaumont.* St. Louis: C. V. Mosby; 1912.
3. Osler W. William Beaumont. A pioneer American physiologist. *JAMA.* 1902;39(20):1223-31. DOI: 10.1001/jama.1902.52480460001001
4. Rodríguez Palomo D, Alfaro Benavides A. Actualización de la fisiología gástrica. *Med. Leg. Costa Rica.* 2010;27(2):59-68.
5. Feldman M, Friedman L, Lawrence B, editores. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal Liver Disease.* 8ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2006.
6. Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology.* 13ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2016.
7. Silverthorn D. *Fisiología Humana. Un enfoque integrado.* 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
8. Romero-Trujillo JO, Frank-Márquez N, Cervantes-Bustamante R, Cadena-León JF, Montijo-Barrios E, Zárate-Mondragón F, *et al.* Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal. *Acta Pediatr Mex.* 2012;33(4):207-214.
9. Smout A, Akkermans L. *Fisiología y patología de la motilidad gástrica.* Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1992.
10. Mazzone A, Farrugia G. Evolving concepts in the cellular control of gastrointestinal motility: neurogas-

- troenterology and enteric sciences. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36(3):499-513. DOI: 10.1016/j.gtc.2007.07.003. PMID: 17950435
11. Burns A, Roberts R, Bornstein JC. Development of the enteric nervous system and its role in intestinal motility during fetal and early postnatal stages. *Semin Pediatr Surg.* 2009;18(4):196-205. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2009.07.001
 12. Newgreen D, Young HM. Enteric Nervous System: development and developmental disturbances - Part 1. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5(3):224-47. DOI: 10.1007/s10024-001-0142-y
 13. Navarro X. Fisiología del Sistema Nervioso Autónomo. *Rev Neurol.* 2002;35(6):553-62.
 14. Cantero Carmona I. Aportaciones originales al conocimiento de las células intersticiales de Cajal [tesis doctoral]. Zaragoza: Prensas de la Universidad de Zaragoza, Universidad de Zaragoza; 2011.
 15. Heanue T, Pachnis V. Enteric nervous system development and Hirschsprung's disease: advances in genetic and stem cell studies. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(6):466-79. DOI: 10.1038/nrn2137
 16. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal: the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(26):3239-48. DOI: 10.3748/wjg.v16.i26.3239
 17. Barret K. Intestinal Motility. En: Barret, K, editor. *Gastrointestinal Physiology.* California: McGrawHill; 2007. p. 153-67.
 18. Maia Bosca M, Martí L, Mínguez M. Aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente con gastroparesia. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(6):351-9. DOI: 10.1157/13107570
 19. Hansen MB. (2003). Neurohumoral Control of Gastrointestinal Motility. *Physiol Res.* 2003;52(1):1-30.
 20. Kamerling IM, van Haarst AD, Burggraaf J, Schoemaker RC, Kam ML, Heinzerling H, *et al.* Effects of a non-peptide motilin receptor antagonist on proximal gastric motor function. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(4):393-401. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02034.x
 21. Beglinger C, Degen L. Role of thyrotrophin releasing hormone and corticotrophin releasing factor in stress related alterations of gastrointestinal motor function. *Gut.* 2002;51(1):45-49. DOI: 10.1136/gut.51.suppl_1.i45

B (secretor): ácido, moco, péptidos, receptores celulares

Fabián Juliao Baños

Unidad de Gastroenterología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín-Colombia

Juliana Londoño Castillo

Médica Internista, Fellow de Gastroenterología, Universidad CES

Abreviaturas: ácido clorhídrico (HCl), acetilcolina (ACh), células enterocromafín-like (CEL), hidrogeniones (H^+), aminoácidos (AA), bicarbonato (HCO_3^-), colecistoquinina (CCK), prostaglandina E₂ (PGE₂), péptido liberador de gastrina (PLG), péptido intestinal vasoactivo (PIV).

Introducción histórica

El estómago es visto tradicionalmente como un saco muscular hueco, donde se inicia la segunda fase de la digestión (gástrica), ignorando el hecho de que es un órgano endocrino, con una fisiología única. Todos los alimentos ingeridos deben “negociar” primero con el estómago, por lo que es posiblemente el segmento más importante del tracto gastrointestinal. (1) Tiene la función exclusiva de ser productor y secretor de ácido gástrico, lo que no solo inicia el proceso digestivo, sino que también actúa como una primera línea de defensa contra los microbios transmitidos por los alimentos, evitando el sobrecrecimiento bacteriano. (2)

El proceso de digestión y el papel del estómago en dicho proceso ha despertado un gran interés en la humanidad desde hace muchos años. Los antiguos griegos teorizaron que, posterior a la ingestión, la comida se cambia en el estómago a quimo y, luego, a fluidos sistémicos básicos: sangre, mucosas, linfa y bilis. El padre de la medicina, Hipócrates (460-377 a. de C.), introdujo el término *pepsis* para referirse a la digestión. Herófilo de Calcedonia (335-255 a. de C.), de la escuela de Alejandría, describió las glándulas salivares y nombró la primera parte del intestino delgado que sigue al estómago como duodeno, porque su longitud era de 12 medidas griegas de la época. Claudio Galeno (129-216/210 d. de C.) de Pérgamo (ahora Bergama, Turquía), médico y fisiólogo greco-

romano, señaló que la digestión comienza en el estómago desde donde las sustancias alimenticias pasan a los intestinos, después se descomponen y se transportan al hígado a través de la sangre. Galeno también propuso que los alimentos se digieren para producir calor, lo que se conoce como la teoría térmica de la digestión. (3)

Siglos más tardes, el médico y alquimista alemán Paracelso (1493-1541), pionero de la fisiología química, propuso que el estómago funcionaba como un laboratorio químico dentro del cuerpo y que su contenido era ácido. El belga Andreas Vesalius (1514-1564) fue el primero en describir el tracto gastrointestinal de la boca hasta el colon, basado en autopsias en humanos, y describió la digestión como un proceso mecánico con control neuronal, desacreditando la teoría química de Paracelso. Un fisiólogo, químico y médico flamenco, Jan Baptiste Van Helmont (1580-1644), propuso la primera explicación química de la digestión, y consideró que los procesos vivos están regulados por sustancias químicas específicas a las que llamó *fermentos*, reduciendo todos los fenómenos fisiológicos que ocurren en el cuerpo a procesos de fermentación; además, sugirió que el agente digestivo en el estómago era un tipo específico de ácido. (3)

René de Réaumur (1683-1757), un fisiólogo francés, demostró que los químicos digestivos juegan un papel muy importante en los procesos de digestión. Réaumur aisló el jugo gástrico y mostró que estas secreciones podían digerir la carne fuera

del cuerpo; además, propuso que la digestión era el resultado del proceso de agitación inducido mecánicamente por los músculos de la pared del estómago, considerando que el proceso de digestión era tanto físico como químico. Edward Stevens (1755-1834), entonces estudiante de medicina en Edimburgo, realizó en 1777 el siguiente experimento: colocó una porción de carne en jugo gástrico de un perro y, después de varias horas, descubrió que la carne se había ablandado, mientras que esto no ocurría cuando se colocaba la carne en agua por la misma cantidad de horas, descubriendo que el jugo gástrico puede digerir la carne. En 1823, William Prout en Londres fue el primero en publicar que los jugos estomacales contienen ácido clorhídrico (HCl). (4)

El estadounidense William Beaumont (1785-1853), médico del ejército de Estados Unidos, publicó en 1826 su experiencia tratando a su paciente Alexis St. Martin, un viajero canadiense francés, que accidentalmente se disparó en la parte superior izquierda del abdomen y quedó con una fistula gástrica. Beaumont aisló HCl de jugo gástrico, observó cómo se incrementa su producción después de las comidas y postuló que era su componente principal; además, describió la motilidad gástrica, y estudió la conexión entre el estómago y los cambios emocionales, por lo que se le ha considerado el padre de la fisiología gástrica. (5)

En 1832, Johann Nepomuk Eberle (1798-1834), un médico alemán, descubrió que

un extracto ácido de jugo gástrico que recolectó de mamíferos disolvía alimentos proteicos: clara de huevo y carne, y que el ácido clorhídrico no digería las proteínas; asimismo, logró obtener concentrados de lo que se llamaría posteriormente *pepsina*. En 1836, Theodor Schwann (1810-1882), fisiólogo alemán, descubrió una sustancia en el estómago activada por el HCl, la denominó *pepsina* y le atribuyó una acción proteolítica. En 1881, unos fisiólogos ingleses de la Universidad de Cambridge, John Langley (1852-1925) y John Edkins (1863-1940), se convirtieron en los primeros en descubrir los mecanismos de secreción de pepsinógeno de la mucosa gástrica. Sin embargo, fue el estadounidense Roger Moss Herriott (1908-1992) quien aisló y cristalizó el pepsinógeno en 1938, la forma inactiva de la enzima. (4)

En 1878, el fisiólogo y cirujano alemán Rudolph Heidenhain (1834-1897) diferenció tres tipos de células gástricas en función de sus secreciones en la mucosa del estómago: células principales o zimogénicas (*pepsina*), células parietales (HCl) y células epiteliales (moco). Uno de los científicos más reconocidos del último milenio, Ivan Pavlov (1849-1936), médico, fisiólogo, farmacólogo de San Petersburgo y premio Nobel ruso en 1904, describió las secreciones gástricas durante la fase nerviosa o cefálica, y la fase química o gástrica de la digestión, destacando el papel del sistema nervioso en la regulación de la secreción gástrica, lo que se denominó la teoría del nervismo. El anatomis-

ta francés André Latarjet (1877-1947) y, posteriormente, el estadounidense Lester Dragstedt (1893-1975) exploraron el efecto de la denervación vagal y la acetilcolina (ACh) sobre las secreciones estomacales, y cómo podrían usarse para tratar a pacientes que padecen problemas gástricos como la úlcera péptica. (6)

Adicionalmente, el inglés John Edkins (1863-1940), anteriormente citado, lanzó en 1905 la hipótesis de que en la mucosa del antro existe una sustancia que favorece la síntesis de HCl y la denominó *gastrina*, en experimentos en gatos, iniciando la idea de la regulación hormonal de la secreción gástrica a diferencia del control nervioso expuesto por Pavlov. La demostración de que la gastrina era un estimulante de la secreción ácida por parte de Komarov, en la Universidad de McGill en Toronto en 1938, fue seguida por la purificación por cromatografía y elucidación de su estructura química por Gregory y Tracy el 26 de junio de 1964 en Reino Unido. Sus trabajos permitieron la validación final de la hipótesis original de Edkins, comprobando que los dos conceptos neuronales (Pavlov) y hormonales de la secreción gástrica son correctos. (7-9)

El 28 de octubre de 1916, el polaco Leon Popielski (1866-1920), alumno de Pavlov y profesor de farmacología de la Universidad de Lvov, descubrió el papel de la histamina en el estómago, como un agente que aumenta la secreción de HCl directamente actuando en las células parietales, sin participación de nervios colinérgicos,

en sus investigaciones en perros con fístulas gástricas que se sometieron a la inyección de beta-imidazoliletilamina, llamada *histamina* en 1913 por Dale y Laidlow en Reino Unido. (9). El escocés Sir James Black descubrió los antagonistas del receptor de histamina Tipo 2 en 1972, por lo que se ganó el premio Nobel de Medicina en 1988. (10) Posteriormente, los australianos Jhon Warren y Barry Marshal lograron cultivar el *Helicobacter pylori* y describieron su asociación con gastritis, por lo que fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina en 2005. (11)

Anatomía funcional del estómago

El estómago puede dividirse en tres áreas anatómicas: fondo, cuerpo y antro, y en dos regiones funcionales, las glándulas oxínticas y las pilóricas (Figura 4.2.1). Las glándulas gástricas son invaginaciones

tubulares verticales de la mucosa, que aumentan el área total de la superficie gástrica y cuyo orificio se abre hacia la luz; constan de cuatro partes: 1) el orificio, 2) un istmo, y la parte glandular propiamente dicha que se compone de 3) el cuello y 4) la base. Las glándulas oxínticas comprenden el 80 % del estómago, se localizan en el fondo y cuerpo gástrico, y su protagonista es la célula parietal. A las glándulas pilóricas les corresponde el 20 % restante, se ubican en el antro y su actor principal es la célula G, productora de gastrina. Se considera que el estómago tiene 1×10^9 de células parietales y 1×10^6 de células de gastrina. En total las glándulas del estómago secretan 2 L por día de un líquido que es isotónico con el plasma. (12) El cardias se localiza distal a la unión esofagogástrica y no presenta células parietales; su existencia es controversial, dado que estudios endoscópicos y autopsias describen su ausencia en hasta un 50 % de la población general. (13)

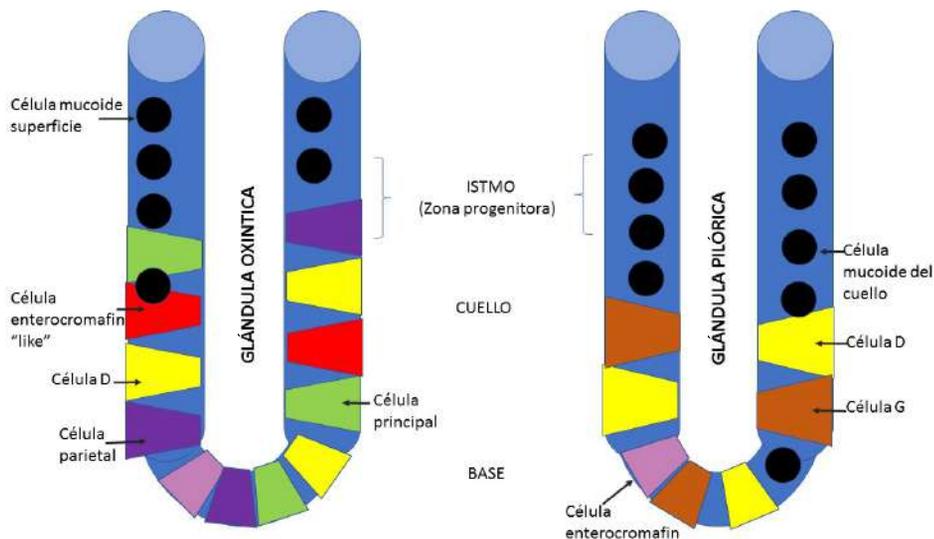


Figura 4.2.1. Anatomía funcional de la mucosa gástrica.

Fuente: elaboración propia.

El área de glándulas oxínticas contiene células parietales (productoras de HCl, factor intrínseco de Castle, factor de crecimiento transformador alfa y leptina), células principales (secretan pepsinógeno, lipasa gástrica y leptina) y las células neuroendocrinas que se localizan en la base glandular y son de cuatro tipos: las células D (producen somatostatina y amilina), las enterocromafines (secretoras de péptido natriurético auricular, serotonina y adrenomedulina), enterocromafin-like (CEL, productoras de histamina) y células Gr o A-like (secretan grelina y obestatina). El área pilórica, por su parte, contiene células G (productoras de gastrina), células D, células enterocromafines y células Gr o A-like (14) (**Figura 4.2.1**).

Las células parietales de las glándulas oxínticas producen principalmente HCl y factor intrínseco. El HCl tiene una función microbicida y convierte el pepsinógeno en pepsina, continuando así el proceso de hidrólisis de las proteínas iniciado por la proteasa salivar. La vitamina B12 se une en el estómago a la haptocorrina o Factor R, producido en las glándulas salivares, protegiéndose así de la secreción gástrica; una vez en el duodeno, las proteasas pancreáticas escinden el factor R de la vitamina B12, permitiendo que esta se una al factor intrínseco, fundamental para su absorción en el ileon distal. (15) Las células parietales con el tiempo se vuelven menos activas, pierden la capacidad de producir menos HCl y migran hacia las regiones inferiores de las glándulas oxínticas. (12)

Las células principales producen principalmente pepsinógeno, lipasa gástrica y leptina, y se encuentran en la base la glándula fúndica. Existen dos tipos de pepsinógeno, el tipo 1 o A, producido por las células principales de las glándulas oxínticas, y el tipo 2 o C, producido en las glándulas pilóricas y las glándulas de Brunner del duodeno. (16) Los dos tipos de pepsinógenos son activados por el ácido gástrico, en pH por debajo de 4,5, a pepsina, que es una enzima que hidroliza las proteínas y de la cual existen siete subtipos; las que más se producen son la pepsina 3b (70 %), que pertenece al complejo de pepsinas 3 (3a, 3b y 3c); la pepsina 5 o gastricsina (20 %), que proviene del pepsinógeno 2, y la pepsina 1 (< 5 %), cuyos niveles incrementados se asocian a úlcera péptica. (17) Se han descrito dos componentes de la secreción gástrica: una secreción de células parietales rica en hidrogeniones (H^+) y otra de células no parietales rica en sodio (Na^+). En altas tasas de secreción gástrica, cuando la gastrina y la histamina estimulan las células parietales, el H^+ intraluminal es alto, mientras que en estados basales, o en caso de patologías como la anemia perniciososa, se disminuye el H^+ y se eleva el Na^+ intraluminal. (18)

Las células caliciformes se encuentran en todo el estómago, más que todo en el fondo, y producen moco, que secretan por exocitosis en respuesta a distensión de la pared gástrica, cuya función es lubricar y proteger la mucosa gástrica de la secreción ácida y de las enzimas proteolíticas. (4)

Mecanismo de secreción de ácido clorhídrico

La célula parietal secreta HCl en una concentración aproximada de 160 mmol/L alcanzando un pH de 0,8. El ácido alcanza la capa de moco del estómago, por la presión hidrostática generada durante la secreción, que se ha establecido en 17 mm de Hg. La célula parietal expresa múltiples canales iónicos que penetran el citoplasma de la célula, y receptores muscarínicos para ACh, de histamina y de gastrina en su membrana basolateral, fundamentales para la secreción ácida gástrica. (4)

La bomba H^+/K^+ -ATPasa (bomba de “protones”) es una proteína b-heterodimérica, producto de dos genes y que tiene dos subunidades: 1) una subunidad alfa (α), codificada por el gen ATP4A, que tiene 100 kDa, con 1.035 aminoácidos (AA) y tres dominios citosólicos (A, N y P), 10 hélices transmembranas, que contiene el sitio catalítico de la enzima y permite el transporte de iones; 2) una subunidad beta (β), codificada por el gen ATP4B, de 35 kDa, con 290 AA, un segmento transmembrana, un dominio extracelular, cuya función es estabilizar y proteger la bomba. La vida media de la bomba H^+/K^+ -ATPasa es de 54 horas, y 20 % de ellas son sintetizadas cada día; la síntesis es mayor en la noche, y 70 % de ellas son activadas con el desayuno. (19)

La bomba excreta activamente H^+ en intercambio por potasio (K^+) intraluminal. La

energía proviene del ATP, que se produce en la extensa red mitocondrial de la célula parietal. Para realizar el anterior intercambio iónico, la enzima alterna dos configuraciones: E1 y E2. En la conformación E1, un ion H^+ y un fosfato que se hidroliza del ATP se unen a la enzima del lado del citoplasma, con lo cual cambia a la configuración E2, donde el ion H^+ es liberado a la luz gástrica y se le une el K^+ extracelular, cambiando nuevamente a la configuración E1, liberando el K^+ y el fosfato en el citoplasma, para repetir el ciclo de nuevo. Todo lo anterior depende del pH intragástrico. (4, 14)

La secreción de H^+ por la membrana apical aumenta el pH del citoplasma de la célula parietal hasta 7,2-7,4. La respuesta adaptativa a este fenómeno implica una captación pasiva de dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), que por la enzima anhidrasa carbónica se convierten en H^+ y HCO_3^- (bicarbonato). El H^+ es el sustrato para la bomba H^+/K^+ -ATPasa; por cada H^+ que se secreta, un ion de HCO_3^- sale de la célula parietal por la membrana basolateral hacia el torrente sanguíneo, por medio del canal HCO_3^-/Cl^- . Al mismo tiempo que el H^+ es excretado a la luz, sucede lo mismo con el cloro, por medio de un canal intracelular (CLIC-6). Debido a que la bomba no puede excretar H^+ hacia la luz sin reabsorber simultáneamente K^+ , la recirculación del K^+ se realiza por medio de sus canales luminares KCNQ1/KCNE2, KCNJ10 y KCNJ15; por lo tanto, la concentración de K^+ en el jugo gástrico supera incluso dos a cuatro veces la plasmática (20, 21) (Figura 4.2.2).

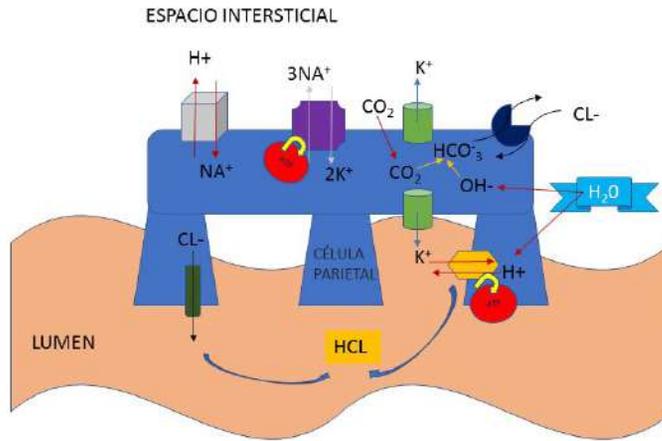


Figura 4.2.2. Secreción ácida por las células parietales.
Fuente: elaboración propia.

Regulación de la secreción de ácido clorhídrico

La regulación del ácido gástrico es mediada por la interacción de vías paracrinas, neuronales y hormonales, cuya activación se puede dar mediante estímulos que se originan en el cerebro o en el estómago de forma refleja. El principal estimulante de la secreción ácida a través de receptores de la célula parietal es la ACh (vía neuronal), que es liberada de las neuronas del plexo entérico gástrico por estímulo del nervio vago y se une a los receptores muscarínicos tipo 3 (M_3), donde se acopla a la proteína G y activa la fosfolipasa C, que convierte el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato en inositol 1,4,5-trifosfato (FI3) y diacilglicerol (DAG), activa la proteína quinasa C y libera calcio de los depósitos intracelulares. Otro estimulante de la célula parietal es la gastrina (vía hormonal), que es libe-

rada de las células G antrales, y se une al receptor de colecistoquinina (CCK) subtipo B (CCK_B o 2), que tiene la misma afinidad para la gastrina y la CCK; se acopla a la proteína G y, en un proceso similar al de la acetilcolina, genera liberación y aumento de calcio intracelular, así como activación de la proteína quinasa C. Por último, la histamina (vía paracrina), liberada por las CEL, activa el receptor H_2 de la célula parietal, se une a la proteína G y estimula la enzima adenilatoclasa (AC), generando monofosfato de adenosina 3,5- cíclico (AMP_c), con activación de la proteína quinasa A y fosforilación de la bomba de protones.

Las dos vías de señalización, el calcio intracelular y el AMP_c , llevan a la activación de la bomba H^+/K^+ -ATPasa. La ACh y la gastrina adicionalmente estimulan las células productoras de histamina y, en forma indirecta, favorecen la secreción gástrica. El principal inhibidor de la secreción

ácida es la somatostatina (vía paracrina), que ejerce su función inhibiendo la enzima adenilato ciclasa en la célula parietal e, indirectamente, la secreción de histamina por parte de la CEL a través del receptor SSTR2 (18) (**Figura 4.2.3**). Existen medicamentos como la pirenzepina que disminuyen la secreción gástrica al bloquear los

receptores muscarínicos; el mismo efecto se logra al realizar vaguectomía en procedimientos quirúrgicos. Adicionalmente, existen medicamentos bloqueadores de receptores H₂ como famotidina, ranitidina y cimetidina, y bloqueadores de receptores de gastrina como la netazepida, los cuales disminuyen la secreción ácida gástrica.

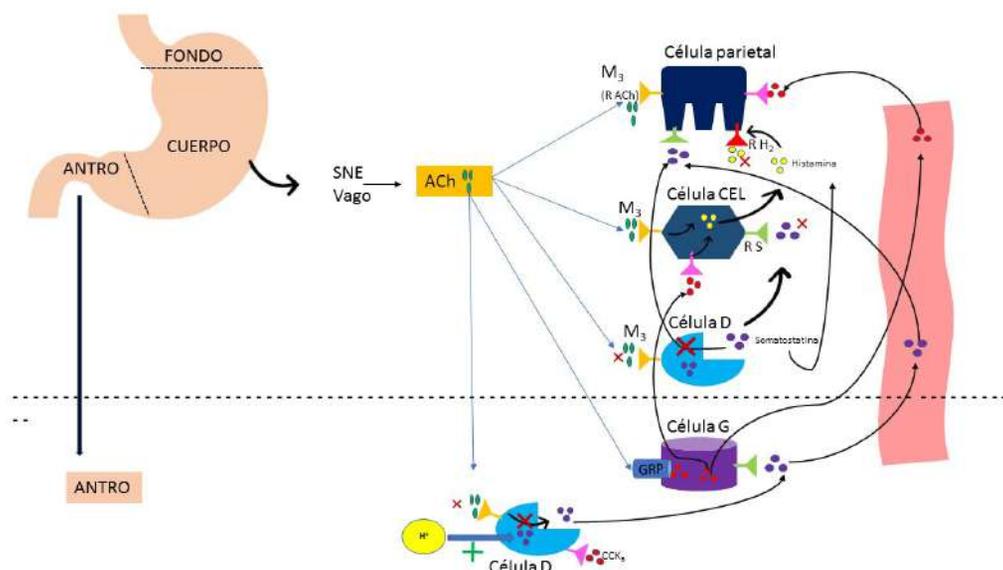


Figura 4.2.3. Regulación de la secreción ácida gástrica. SNE: sistema nervioso entérico; ACh: acetilcolina; R M₃ ACh: receptor acetilcolina M₃; CEL: enterocromafín-like; RS: receptor somatostatina; R H₂: receptor histamina; X: efecto inhibitorio; GRP: péptido liberador de gastrina; CCK_b: receptor gastrina; +: efecto estimulante.

Fuente: elaboración propia.

Fases de la secreción gástrica

La secreción ácida gástrica ocurre tanto en el día como en la noche, siendo más baja en la mañana antes de despertarse y más alta en horas de la tarde; también se incrementa después de las comidas y se dis-

minuye entre esta, a lo que se le denomina fase interdigestiva, que sigue un ritmo circadiano. La secreción ácida es proporcional al número de células parietales; por lo tanto, depende del peso corporal de cada individuo. A pesar de que después de comer se incrementa la secreción ácida gástrica, el pH gástrico va a depender también del efecto amortiguador de la

comida ingerida y del vaciamiento gástrico hacia el duodeno.

Existen tres fases de la secreción gástrica relacionadas entre sí: cefálica, gástrica e intestinal. La fase cefálica se inicia antes de la ingesta de alimentos a la boca y prepara al estómago para la digestión. Estímulos como el olor, la vista, el pensamiento, el sabor y la deglución de la comida estimulan la corteza cerebral, que envía la señal al núcleo dorsal del vago de la médula oblonga y activa vías eferentes preganglionares parasimpáticas del nervio vago, que libera ACh de los nervios muscarínicos postganglionares, y activa directamente los receptores muscarínicos M3 en la célula parietal, favoreciendo la secreción ácida. Adicionalmente, libera histamina de las CEL en el cuerpo gástrico, activa en el antro la liberación del péptido liberador de gastrina (PLG) aumentando la producción de gastrina y, por último, inhibe las células D, disminuyendo la liberación de somatostatina en cuerpo y antro. Por todos los mecanismos anteriores, se estimula la secreción gástrica de ácido. La fase cefálica es responsable del 30 % de la secreción ácida gástrica.

En la fase gástrica, la distensión de la pared gástrica y los alimentos ingeridos son los mayores estimulantes. La distensión gástrica secundaria a la ingesta de comida conduce a activación de dos mecanismos neuronales: el primero es un reflejo vago-vagal, con estímulo eferente que va a inducir la secreción ácida por los me-

canismos mencionados anteriormente; el segundo, por activación del sistema nervioso entérico local con liberación de ACh. Otro mecanismo es el hormonal: la presencia en el antro de proteínas parcialmente digeridas (peptonas) y de AA estimula quimiorreceptores de las células G, liberando gastrina que estimula la producción de ácido en las células parietales al unirse a receptores de colecistoquinina tipo B (CCK_B) en su membrana basolateral. La gastrina también induce la liberación de histamina al unirse al mismo tipo de receptores CCK-B en las CEL. La disminución del pH convierte el pepsinógeno en pepsina, que digiere proteínas a peptonas, estimulando la producción de ácido. Los carbohidratos y los lípidos son menos importantes en el estímulo de la producción de ácido comparados con las proteínas. La disminución del pH intragástrico estimula las células D antrales para producir somatostatina, que inhibe la producción de gastrina e histamina. La fase gástrica es responsable del 60-70 % de la secreción ácida gástrica (**Figura 4.2.4**).

La fase intestinal se inicia por la presencia de AA y peptonas, que estimulan las células G del duodeno para producir gastrina. Aproximadamente, 5-10 % de la secreción ácida gástrica se debe a la fase intestinal. Cuando el contenido gástrico es vaciado en el duodeno, se produce una inhibición de la secreción gástrica por la liberación de hormonas como la secretina, el péptido inhibitorio gástrico (PIG) y la CCK. (4, 18)

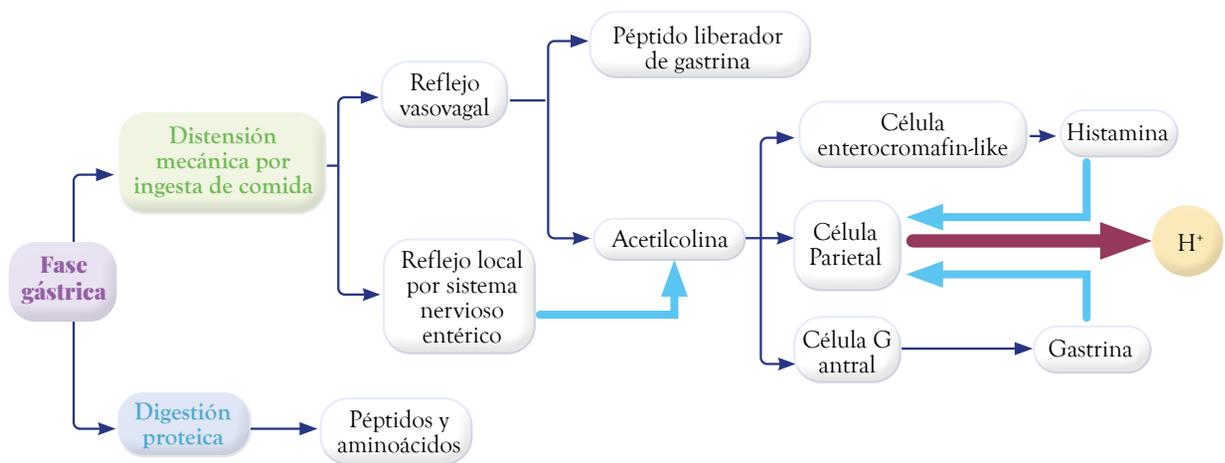


Figura 4.2.4. Fase gástrica de la secreción gástrica.

Fuente: elaboración propia.

Secreción de pepsinógeno

Las células principales de las glándulas gástricas secretan pepsinógeno, que es activado a pepsina por el clivaje de un péptido N-Terminal, en un pH menor que 5,0. Entre pH de 5,0-3,0 la activación es lenta, pero es muy rápida en pH < 3,0. La pepsina es una endopeptidasa que continúa la hidrólisis de las proteínas en el estómago, originando la liberación de AA y peptonas, y también se encarga de activar el pepsinógeno. La actividad de la pepsina también es dependiente de pH, con un rango óptimo de actividad a pH entre 1,8 y 3,5. Si el pH se encuentra por encima de 3,5, la pepsina se inactiva. (12, 18) Los pepsinógenos son clasificados como pepsinógeno I, II y catepsina E, predominando el pepsinógeno I, que es secretado en la base de las glándulas oxínticas en el cuerpo gástrico, a diferencia del tipo II, que se secreta en las células del cuello glandular en cardias, cuerpo y antro. La secreción basal

de pepsinógeno es alrededor de un 20 % de la que ocurre cuando es estimulado, y va paralela a la secreción de ácido, que ocurre en la membrana apical de la célula por un proceso de exocitosis, lo cual permite una secreción rápida y sostenida. (16)

Dos grupos de agonistas estimulan la célula principal para secretar pepsinógeno. El primero incluye la secretina, el péptido intestinal vasoactivo (PIV) y la prostaglandina E₂ (PGE₂), que actúan en receptores de la célula principal, activando la enzima adenilato ciclasa y la generación de AMPc. La PGE₂ en bajas concentraciones puede tener un efecto inhibitorio en la secreción de pepsinógeno. El segundo grupo de agonistas actúa incrementando el calcio intracelular, y lo integran, en primer lugar, la ACh que actúa a través de receptores muscarínicos M₃, y, en segundo lugar, la familia de péptidos gastrina/CCK, actuando a través de los receptores CCK_A, a diferencia de la secreción

ácida que es por los receptores CCK_B . El receptor CCK_A tiene más afinidad por la CCK que por la gastrina. De todos los agonistas de secreción de pepsinógeno, el más importante es la secreción de ACh en respuesta al estímulo vagal. La secreción ácida también conduce a secreción de pepsinógeno por dos mecanismos: la disminución del pH gástrico, que induce un reflejo colinérgico local, y por el ácido mismo que, al llegar al duodeno, dispara la secreción de secretina de las células S, que estimula la liberación de pepsinógeno por las células principales. (12, 18)

Secreción de moco

La superficie gástrica está cubierta de una capa de moco viscoso con espesor dinámico que se compone en un 95 % de agua y en un 5 % de mucina, fosfolípidos y electrolitos. Esta capa protege al estómago de noxas como el ácido, la pepsina, ácidos biliares y el etanol, y a su vez lubrica la pared gástrica y la protege del efecto abrasivo intraluminal de algunos alimentos. Esta barrera no es estática y se renueva constantemente. La mucina gástrica es un tetrámero que se compone de cuatro péptidos idénticos unidos por puentes disulfuros, ligados a polisacáridos; el alto contenido de estos carbohidratos es el responsable de la viscosidad del moco. Existen dos clases de mucina, MUC5AC y MUC6. El moco es secretado por tres diferentes células: las células mucosas de la superficie gástrica y las células mucosas del cuello de las glándulas gástricas secretan glicoproteínas ácidas y neutras, y las

células mucosas de la base de las glándulas en el antro solo secretan glicoproteínas neutras. Aparte de la producción de moco, las células mucosas de la superficie del cuerpo y antro secretan HCO_3^- , a través de un cotransportador Na^+/HCO_3^- en su membrana basolateral, que se mantiene atrapado en la capa de moco y mantiene un pH alrededor de 7, muy importante para la protección de la pared gástrica. La secreción tanto de moco como de HCO_3^- es estimulada por el vago, liberando ACh y aumentando el calcio intracelular. El moco secretado forma una especie de gel que es impermeable a la difusión de H^+ del lumen gástrico a la superficie celular; adicionalmente, el microambiente generado por el alto contenido de HCO_3^- , con un pH alrededor de 7, neutraliza el ácido que atraviesa la capa de moco. Estos mecanismos protegen también contra la acción proteolítica de la pepsina, al impedir su difusión a las células y al inactivarla por el microambiente alcalino generado por el HCO_3^- , previniendo la autodigestión de la pared gástrica. Por otro lado, es importante la función de la PGE_2 , que estimula la secreción de HCO_3^- . (18, 22)

Hormonas gástricas

Gastrina

La gastrina es la protagonista de la secreción gástrica durante la ingesta de alimentos; se sintetiza en las células G localizadas en el antro y duodeno, y también ha sido identificada en la glándula pituitaria, el

páncreas, el colon y el intestino delgado proximal, pero en cantidades mucho menores. Sus principales acciones son la regulación de la secreción gástrica al estimular directamente la célula parietal e indirectamente la liberación de histamina de la CEL, así como el efecto directo en el crecimiento de la mucosa de cuerpo gástrico, intestino delgado y colon. Se sintetiza como prepro péptido de 101 aminoácidos que por clivaje se convierte en progastri-
na de 80 AA y, luego, se transforma para producir péptidos con glicina C-terminal, entre los que se destacan G34gly (gastrina grande) y G17gly (gastrina pequeña); por último, hay una etapa de amidación que da como productos finales G34 amida y G17 amida, el 85 % de los péptidos amidados son G17 y 10 % son G34 (relación 9:1), siendo la vida media de 3-7 minutos y 30 minutos, respectivamente.

La mayoría de la gastrina circulante durante el ayuno es la G34, mientras que posterior a las comidas es la G17. Ambas actúan a través del receptor CCK_B. Aunque la G17 es más activa, la G34 se degrada más lentamente, por lo que las dos incrementan la secreción ácida en proporción similar. Las células G del antro son la fuente principal de G17 y responden tanto a estímulos intraluminales como basolaterales, mientras que las del duodeno sintetizan más G34. La gastrina es secretada en respuesta a AA luminales, peptonas y al PLG, que tiene 27 AA y es derivado de neuronas entéricas. Su secreción es inhibida por la somatostatina cuando el pH gástrico es menor de 3; de forma

inversa, cuando el pH aumenta, la somatostatina no es estimulada y se genera una hipergastrinemia. (12, 14, 18, 23, 24).

Histamina

La histamina es producida por las CEL, en respuesta a la acción de la gastrina en los receptores CCK_B. Su función principal es estimular directamente la célula parietal mediante la unión a receptores H₂ acoplados a la activación de la enzima adenilato ciclasa y la generación de AMPc; también estimula la secreción de ácido de manera indirecta a través de la unión a receptores H₃ en las células D, lo que inhibe la secreción de somatostatina. La secreción de histamina es también potenciada por el PIV y la grelina, y es inhibida por la somatostatina, las prostaglandinas y el péptido YY (PYY). (12, 14, 25)

Somatostatina

La somatostatina es una hormona que se sintetiza a partir de una molécula precursora de 92 AA en las células D gástricas e intestinales, y en células D de los islotes pancreáticos. Se metaboliza para producir dos formas: somatostatina-14 (SS-14) y 28 (SS-28); esta última predomina en el intestino delgado y la primera, en el resto del tracto gastrointestinal y el páncreas. La vida media de la SS-14 es de 1 a 3 minutos, mientras que de la SS-28 es de 15 minutos. Los receptores de somatostatina son cinco y están acoplados a proteína G (SSTR) inhibiendo la enzima adenilato ciclasa y previniendo la despolarización y

el influjo de calcio. Los receptores del 1 al 4 (SSTR1-4) tienen igual afinidad por SS-14 y SS-28, pero el receptor SSTR5 tiene hasta 30 veces más afinidad por la SS-28.

Las células D inhiben la secreción gástrica por mecanismos directos e indirectos. Por vía directa, las células D productoras de somatostatina en el cuerpo gástrico, por estímulo neuronal y hormonal, inhiben en forma paracrina la célula parietal, al actuar en el receptor SST de su membrana basolateral e inhibiendo la enzima adenilato ciclasa. Por vía indirecta y en forma paracrina, inhiben la producción de histamina por las CEL en el cuerpo gástrico y la producción de gastrina por las células G en el antro; el estímulo principal de esta inhibición es la disminución del pH gástrico en el antro. La liberación de somatostatina es también estimulada por la ingestión de nutrientes, la CCK, secretina, PIV, PLG y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), resultando en inhibición de secreción gástrica que restaura el ácido a su nivel basal. En contraparte, la ACh, la glucosa y la glutamina inhiben la secreción de somatostatina. Adicionalmente, la somatostatina retrasa el tránsito intestinal disminuyendo el vaciamiento gástrico e inhibiendo la relajación del esfínter esofágico inferior, al inhibir la contracción inducida por la CCK y acetilcolina. (12, 14, 18, 26, 27)

Grelina

La grelina es considerada una hormona oxigénica y es secretada por las células

tipo A o Gr en el estómago, aunque también se ha identificado en otros tejidos como duodeno, colon, páncreas y sistema nervioso central. Además de su rol contribuyente en la regulación del apetito al estimular la sensación de hambre, es considerada un secretagogo de la hormona del crecimiento, que incrementa la gluconeogénesis, promueve la adipogénesis y es supresora de la secreción de insulina del páncreas. Las concentraciones de grelina se elevan antes de las comidas y disminuyen en el periodo postprandial. La secretina, la endotelina y los opiáceos estimulan su secreción, mientras que otras sustancias como la CCK, PLG, insulina, glutamina, somatostatina y la infección por *H. pylori*, la disminuyen. Estudios demuestran el rol directo de la grelina en la función del tracto gastrointestinal, estimulando la motilidad gástrica e incrementando la secreción de ácido gástrico dependiente del vago y la serotonina. (28, 29)

Colecistoquinina

Otras hormonas como la colecistoquinina (CCK) actúa en la digestión retrasando el vaciamiento gástrico e inhibiendo la producción de ácido gástrico, aunque no es secretada en el estómago sino por las células tipo I en la mucosa duodenal y yeyunal. Los lípidos son considerados el principal estímulo de su secreción, seguido de las proteínas y, en menor efecto, los carbohidratos que llegan a la luz duodenal. La secreción de CCK es a su vez dependiente de la producción de ácidos

grasos de cadena media y larga, mientras que los de cadena corta tienen efecto limitado en la concentración plasmática de la CCK. Se conocen dos tipos de receptores CCK_A, que son específicos de la CCK, y CCK_B, que tiene afinidad tanto por gastrina como por CCK; el primero se encuentra en las células gástricas D y el segundo, en las células parietales y las CEL. La CCK a través de CCK_A estimula la secreción de la somatostatina de las células D, reduciendo la secreción de gastrina y la acidez gástrica. La gastrina estimula el receptor CCK_B tanto en la célula parietal como en la CEL, incrementando la secreción ácida gástrica.

Secretina

La **secretina** producida por las células S del duodeno también inhiben la secreción gástrica como respuesta a la entrada

de contenido ácido y lípidos al duodeno. Se han descrito tres mecanismos responsables de su función: inhibe la liberación de gastrina antral, estimula la liberación de la somatostatina y regula la secreción de ácido por las células parietales. (18)

Prostaglandina E2

La prostaglandina E2 también inhibe la secreción de ácido de la célula parietal, al unirse al receptor EP3 en su membrana basolateral, e inhibe la activación de la célula por la histamina, en un paso posterior a la activación de su receptor H2. Adicionalmente, inhibe la secreción de histamina por las CEL y de gastrina en las células G. (18)

Un resumen de las hormonas más importantes, la célula de origen y su función se presenta en la (Tabla 4.2.1).

Tabla 4.2.1. Hormonas, células de origen y función.

Hormonas	Célula de origen	Función
Gastrina	Célula G	Estimula la secreción de ácido gástrico
Somatostatina	Célula D	Retrasa el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal Reduce el flujo biliar y la secreción exocrina pancreática
Histamina	Célula enterocromafin-like	Estimula la secreción de ácido gástrico
Grelina	Célula A o Gr	Estimula el apetito Protege durante la hipoglicemia inducida por el ayuno
Secretina	Células S	Inhibe la secreción de ácido
Colecistoquinina	Células I	Inhibe el vaciamiento gástrico y la producción de ácido

Fuente: elaboración propia.

Referencias

1. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, et al. The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64(10):1650-68. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307595
2. Zhu H, Hart CA, Sales D, Roberts NB. Bacterial killing in gastric juice - Effect of pH and pepsin on *Escherichia coli* and *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 2006;55(9):1265-70. DOI: 10.1099/jmm.0.46611-0
3. Sródka A. The short history of gastroenterology. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54(3):9-21.
4. Welcome MO. *Gastrointestinal Physiology. Development, Principles and Mechanisms of Regulation* [libro en Internet]. Springer; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-91056-7
5. Dubois A, Johnson LF. William Beaumont: frontier physician and founding father of gastric physiology. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7(6):472-4. DOI: 10.1097/00004836-198512000-00005
6. Woodward ER. The history of vagotomy. *Am J Surg*. 1987;153(1):9-17. DOI: 10.1016/0002-9610(87)90195-4
7. Konturek PC, Konturek SJ. The history of gastrointestinal hormones and the polish contribution to elucidation of their biology and relation to nervous system. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54(3):83-98.
8. Modlin IM, Kidd M, Marks IN, Tang LH. The pivotal role of John S. Edkins in the discovery of gastrin. *World J. Surg* 1997;21(2):226-34. DOI: 10.1007/s002689900221
9. Konturek SJ. Gastric secretion— from Pavlov's nervism to Popielski's histamine as direct secretagogue of oxyntic glands. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54(3):43-68.
10. Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature*. 1972;236(5347):385-90. DOI: 10.1038/236385a0
11. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5.
12. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1842-60. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.021
13. Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology*. 2005;46(4):361-73. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02088.x
14. Schubert M. Secreción gástrica. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L,

- editores. Sleisenger y Fordtran Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2017. p. 764-780.
15. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med.* 2013; 368(2):149-60. DOI: 10.1056/NEJMcp1113996
 16. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J Dig Dis.* 2007;8(1):8-14. DOI: 10.1111/j.1443-9573.2007.00278.x
 17. Roberts NB. Artículo de revisión: Human pepsins—their multiplicity, function and role in reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):2-9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03038.x
 18. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach.* Filadelfia: Saunders Elsevier; 2012.
 19. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):25-35. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25
 20. Athmann C, Zeng N, Scott DR, Sachs G. Regulation of parietal cell calcium signaling in gastric glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279(5):1048-58. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G1048
 21. Fujii T, Fujita K, Takeguchi N, Sakai H. Function of K^+Cl^- cotransporters in the acid secretory mechanism of gastric parietal cells. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(6):810-2. DOI: 10.1248/bpb.34.810
 22. Corfield AP, Carroll D, Myerscough N, Probert CS. Mucins in the gastrointestinal tract in health and disease. *Front Biosci.* 2001;1(6):D1321-57. DOI: 10.2741/corfield
 23. Hildebrand P, Lehmann FS, Ketterer S, Christ AD, Stingelin T, Beltinger J, et al. Regulation of gastric function by endogenous gastrin releasing peptide in humans: Studies with a specific gastrin releasing peptide receptor antagonist. *Gut.* 2001;49(1):23-8. DOI: 10.1136/gut.49.1.23
 24. Jain RN, Samuelson LC. Differentiation of the gastric mucosa: II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;291(5):762-5. DOI: 10.1152/ajpgi.00172.2006
 25. Prinz C, Zanner R, Gerhard M, Mahr S, Neumayer N, Hohne-Zell B, et al. The mechanism of histamine secretion from gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Physiol.* 1999;277(5):C845-55. DOI: 10.1152/ajpcell.1999.277.5.C845
 26. Van Op den Bosch J, Adriaensen D, Van Nassauw L, Timmermans JP. The

role(s) of somatostatin, structurally related peptides and somatostatin receptors in the gastrointestinal tract: a review. *Regul Pept.* 2009;156(1-3):1-8. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.04.003

27. Corleto VD. Somatostatin and the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(1):63-8. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833463ed
28. Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delpoortere C, Coulie B, Meulemans A, *et al.* Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut.* 2006;55(3):327-33. DOI: 10.1136/gut.2004.060426
29. Yakabi K, Kawashima J, Kato S. Ghrelin and gastric acid secretion. *World J Gastroenterol.* 2008;14(41):6334-8. DOI: 10.3748/wjg.14.6334
30. Dufresne M, Seva C, Fourmy D. Cholecystokinin and gastrin receptors. *Physiol Rev.* 2006;86(3):805-47. DOI: 10.1152/physrev.00014.2005

Estudios de fisiología gástrica

Albis Hani de Ardila

Profesora Titular de Medicina Interna y Gastroenterología, Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Andrés Felipe Ardila Hani

Profesor *Ad Honorem* en Gastroenterología, Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Valeria Atenea Costa

Profesor *Ad Honorem* en Gastroenterología, Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Alexander Castañeda Ladino

Fellow de Gastroenterología, segundo año, Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Ana María Leguizamo Naranjo

Profesor *Ad Honorem* en Gastroenterología, Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana

Abreviaturas: TAC (tomografía axial computarizada), HH (hernia hiatal), HRM (manometría de alta resolución), CGT (cáncer gástrico temprano), ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico), IBP (inhibidor de bomba de protones), EEI (esfínter esofágico inferior), AET (tiempo de exposición al ácido), IS (índice sintomático), PAS (probabilidad de asociación de síntomas), ANMS (Sociedad Estadounidense de Neurogastroenterología), SNMMI (Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares), FDA (Food and Drug Administration), WMC (wireless motility capsule).

Radiografía de vías digestivas altas

La radiografía de vías digestivas altas de doble contraste es una prueba diagnóstica para evaluar anomalías

estructurales y funcionales del estómago, aunque hemos visto una lenta pero constante disminución en el volumen de estudios con bario de manera global durante los últimos años. Esta tendencia está relacionada con una variedad de factores, que incluyen la creciente disponibilidad

de endoscopia y modalidades avanzadas de imágenes transversales, como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética. Este estudio (1) es también físicamente exigente, laborioso y, posiblemente, uno de los exámenes que requiere de mayores habilidades para los radiólogos; además, cada vez es más difícil encontrar radiólogos jóvenes interesados o competentes en la realización de estudios con bario. También es importante reconocer que los estudios con bario son operador-dependiente y el rendimiento de estos estudios y la interpretación de sus resultados requieren capacitación y experiencia.

Aunque la endoscopia es una prueba valiosa para la evaluación de la enfermedad de la mucosa en el tracto gastrointestinal, los estudios con bario tienen una clara ventaja sobre la endoscopia en el diagnóstico de masas submucosas y extrínsecas, y de la función gastrointestinal y motilidad de la faringe a la unión anorrectal; también es indispensable para aclarar hallazgos inciertos en la endoscopia o de la TAC. (2) Los exámenes fluoroscópicos gastrointestinales también tienen un papel importante en la evaluación de pacientes después de una cirugía gastrointestinal (incluida más recientemente la cirugía bariátrica) y en el diagnóstico de una serie de complicaciones posoperatorios (perforación y obstrucción). Mientras que la TAC puede fácilmente mostrar gas extraluminal como un signo de perforación después de una cirugía gastrointestinal, los estudios fluoroscópicos con material

de contraste soluble en agua seguido de bario son ideales para mostrar el sitio y la ubicación de estas fugas. (3)

El estudio de doble contraste está diseñado para cubrir la superficie mucosa con una capa delgada de bario de alta densidad, mientras la luz es distendida con gas. El examen de rutina debe incluir el esófago torácico, estómago y duodeno tan lejos como la unión duodenoyeyunal (**Figura 5.1**), y debe realizarse rápidamente para mantener una capa mucosa óptima y prevenir el llenado con bario del duodeno e intestino delgado que oscurece la visualización del estómago. El estómago normal es una bolsa en forma de "J" que se encuentra en el cuadrante superior izquierdo; tiene una configuración fija creada por la mayor longitud de la capa muscular longitudinal en su curvatura mayor. La curvatura menor del estómago está suspendida del retroperitoneo por el ligamento gastrohepático, una porción del omento menor. El ligamento gastroesplénico y el gastrocólico están unidos a la curvatura mayor del estómago. El cardias gástrico está unido al diafragma por la membrana freno-esofágica circundante. El estómago se divide en cardias, fondo, cuerpo, antro y piloro. El cardias gástrico se caracteriza en los estudios con bario por tres o cuatro pliegues estrellados que se irradian a un punto central en la unión gastroesofágica. Los pliegues rugosos son más prominentes en el fondo gástrico y cuerpo mientras que el antro gástrico frecuentemente tiene pocos pliegues.

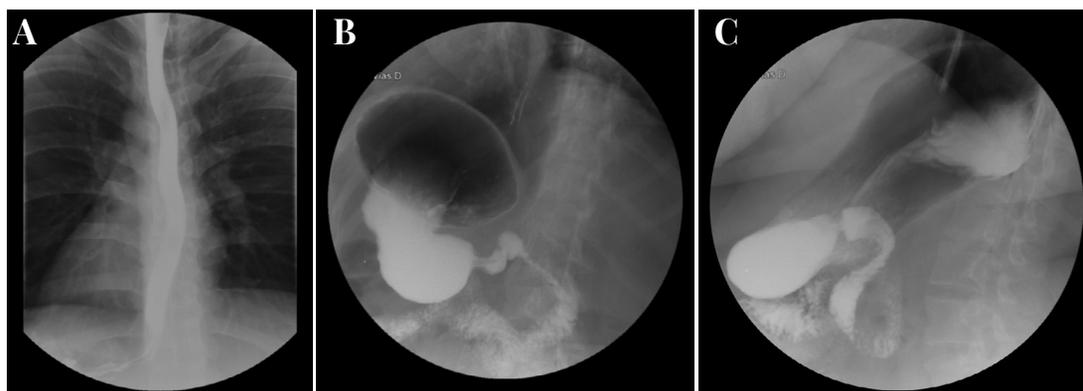


Figura 5.1. A. Esófago; B. Píloro y estómago; C. Bulbo duodenal.

Fuente: radiografías cortesía del Hospital San Ignacio.

El radiólogo primero examina la posición general, la forma y el tamaño del estómago. El fondo gástrico colinda con el hemidiafragma izquierdo. El cardias tiene una ubicación en la línea media, colindando con el pilar del hemidiafragma del lado izquierdo. El estómago se curva para la derecha a través de la línea media, con el antro gástrico distal y duodeno extendiéndose hacia la derecha de la columna. Allí hay una variación considerable en el tamaño del estómago, dependiendo de la cantidad de bario y agente efervescente administrado.

En el pozo de bario, el contorno está delimitado por un borde liso de bario y, con el contraste de aire, el contorno luminal aparece como una suave y continua línea blanca recubierta de bario. El pozo de bario de alta densidad es la herramienta que utiliza el radiólogo para revestir la superficie de la mucosa. Algunas de las lesiones se muestran mejor con el bario, pero otras pueden ocultarse por bario de alta densidad. Las lesiones que protruyen dependientes de la pared suelen aparecer

como defectos de llenamiento radiolúcidos, mientras que las lesiones que protruyen no dependientes de la pared aparecen como “sombras anulares”, debido a que el bario recubre el borde de estas lesiones. Cuando se llenan de bario, las lesiones deprimidas aparecen como colecciones de bario en la pared dependiente.

Cuando se ve de frente, la superficie de la mucosa tiene una apariencia lisa o se manifiesta como una red reticular de surcos llenos de bario. La interrupción del patrón normal de la superficie mucosa del estómago, que consta de nudos planos de forma poligonal de mucosa, separada por estrechos surcos o de la superficie lisa de la mucosa del estómago por líneas recubiertas de bario, es anormal. (3)

Estudios postoperatorios del tracto gastrointestinal superior se realizan a menudo después de la cirugía bariátrica laparoscópica para evaluar fugas, estenosis u obstrucciones, como ya fue mencionado; sin embargo, se ha argumentado que las

imágenes de rutina en los primeros días posoperatorios (días 1 a 3) son innecesarios y no rentables. Varios estudios han demostrado que su realización de forma temprana generalmente evalúa problemas técnicos, como estenosis de anastomosis, y los estudios tardíos ayudan a identificar fugas con algunas limitaciones, ya que los estudios radiológicos de rutina en forma temprana tienen baja sensibilidad para demostrar la fuga. En el estudio de Brockmeyer *et al.*, (4) los investigadores mostraron que todos los pacientes que desarrollaron una fuga posterior a la cirugía bariátrica tuvieron un estudio inicial negativo y requirieron un estudio de deglución por tomografía para identificar la fuente de la fuga. Para la estenosis del tracto alimentario, el estudio con bario es mucho más efectivo.

Otra de las posibles indicaciones de los estudios con bario sería después de la esofagectomía subtotal y la gastrectomía total. (5) La tasa de fuga es baja y un enfoque altamente selectivo para el uso de la radiografía de contraste es seguro y más barato. (6)

La hernia hiatal (HH) deslizante se ha asociado con exposición anormal al ácido esofágico, aclaramiento esofágico prolongado, aumento de los episodios de reflujo y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El diagnóstico de HH se realiza con un esofagograma de bario y también se puede describir en la endoscopia de vías digestivas altas. Sin embargo, estos métodos están limitados por la evaluación subjetiva e indirecta del esfínter esofágico inferior

y el diafragma crural. La manometría de alta resolución (HRM) permite identificar claramente la crura diafragmática y el esfínter esofágico inferior; sin embargo, su precisión diagnóstica ha sido poco investigada. (7)

Estudios sobre cáncer gástrico temprano (CGT) muestran que la serie de rayos X del tracto gastrointestinal superior es insensible para detectar CGT y se debe abandonar a favor de la endoscopia en la evaluación de molestias gastrointestinales. Esta generalización es engañosa en relación con la naturaleza de CGT en los Estados Unidos y contraria a la enorme experiencia con CGT en Japón. Está implícito que la endoscopia de rutina en todos los pacientes con problemas gastrointestinales superiores conduce a una detección más temprana de malignidad gástrica y una mejora dramática en las tasas de supervivencia.

La experiencia japonesa con CGT sugería que era poco probable que eso ocurriera en este país por varias razones. Primero, el cribado masivo de individuos asintomáticos en Japón era el principal medio para detectar el 35 % de los carcinomas gástricos en una etapa temprana. La alta incidencia de CGT en Japón justifica este esfuerzo de detección y su gasto. Sin embargo, el carcinoma gástrico, siendo mucho menos común en los Estados Unidos, haría que los programas de detección masiva fueran poco prácticos e irrazonablemente caros. En segundo lugar, cuando un paciente desarrolla síntomas, el carci-

noma gástrico generalmente se encuentra en una etapa más avanzada, donde el pronóstico es malo, independientemente del método de diagnóstico inicial. Los japoneses consideran que la radiología y la endoscopia son métodos complementarios para el diagnóstico de CGT, y ambos tienen sensibilidades altas.

Ott y cols. (8) consideraron en su estudio que el cribado masivo de pacientes asintomáticos para cáncer gástrico lograba mejor resultado radiológicamente en lugar de endoscópicamente, desde un punto de vista rentable, como los japoneses lo han demostrado claramente. Actualmente, se reconoce que si la radiografía revela una lesión gástrica sugestiva de un proceso ulcerativo o neoplásico, la endoscopia aún sería necesaria para evaluar sus características mucosas macroscópicas y permitir la biopsia para la evaluación histológica y asegurar la naturaleza benigna o maligna de la lesión en cuestión. En el caso de que la evaluación radiológica del estómago no demuestre ninguna patología obvia, aún se realizaría la endoscopia al paciente, ya que se pueden omitir anomalías significativas, incluidos los cánceres tempranos, que posteriormente se identificarían endoscópicamente.

Monitoreo de pH esofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es definida como una afección que se desarrolla cuando hay reflujo del

contenido gástrico hacia el esófago, que causa síntomas o complicaciones. (9) La medición del pH esofágico de manera ambulatoria es la prueba más utilizada para identificar la presencia de reflujo gastroesofágico y su correlación temporal con distintos síntomas referidos por los pacientes. La medición de pH esofágico e impedancia ambulatoria buscan documentar el reflujo excesivo y hacen parte de la investigación adicional cuando los pacientes presentan síntomas atípicos, falta de respuesta al tratamiento farmacológico o antes de procedimientos quirúrgicos. (10, 11)

En el 2004, mediante el Consenso de Porto y, posteriormente, en 2017 por el Consenso de Lyon se proporcionaron distintas recomendaciones para definir y detectar el reflujo gastroesofágico (12) mediante el uso de pH-metría esofágica. Para lograr cuantificar los episodios de reflujo se utiliza un monitoreo de pH ambulatorio por 24 horas con o sin impedancia. El monitoreo de pH busca detectar los episodios de reflujo ácido y la impedancia documenta la presencia de líquido o aire en el esófago (logra caracterizar químicamente el reflujo débilmente ácido y no ácido), lo que lleva a aumentar el rendimiento diagnóstico de la monitorización. (10, 11, 13, 14)

Indicaciones

Existen dos formas para realizar la pH-metría: sin inhibidor de bomba de protones (IBP) o con IBP; en otras palabras, sin tratamiento “apagado” o con tratamiento

“encendido”, lo que dependerá de la probabilidad previa que el paciente tenga de reflujo. Si la probabilidad previa de reflujo es baja (presencia de síntomas atípicos como tos, eructos frecuentes, sospecha de rumiación o síntomas típicos refractarios, falta de hallazgos endoscópicos relevantes como esofagitis grado C o D, esófago de Barrett, estenosis péptica, HH grande), después de la cirugía antirreflujo o cuando existe la necesidad de un diagnóstico definitivo se sugiere la realización de una pH-metría sin tratamiento: “IBP apagado”. (10, 11, 15)

Por el contrario, en situaciones en las que la probabilidad previa de la ERGE es

alta, como ocurre cuando existen hallazgos anormales sugestivos de reflujo en la endoscopia, cuando hay una pH-metría previa (sin tratamiento) positiva o ante un diagnóstico definitivo de ERGE, pero con sospecha de refractariedad, se deberá realizar una pH-metría con tratamiento “IBP encendido”. Se debe tener en cuenta que un monitoreo con “IBP encendido” no busca determinar si existe o no ERGE, sino definir la etiología o el mecanismo detrás de los síntomas refractarios. (10, 11, 15) En la **Figura 5.2** se muestra un diagrama de las indicaciones, con base en el documento original de Sabine Roman y cols. (11)

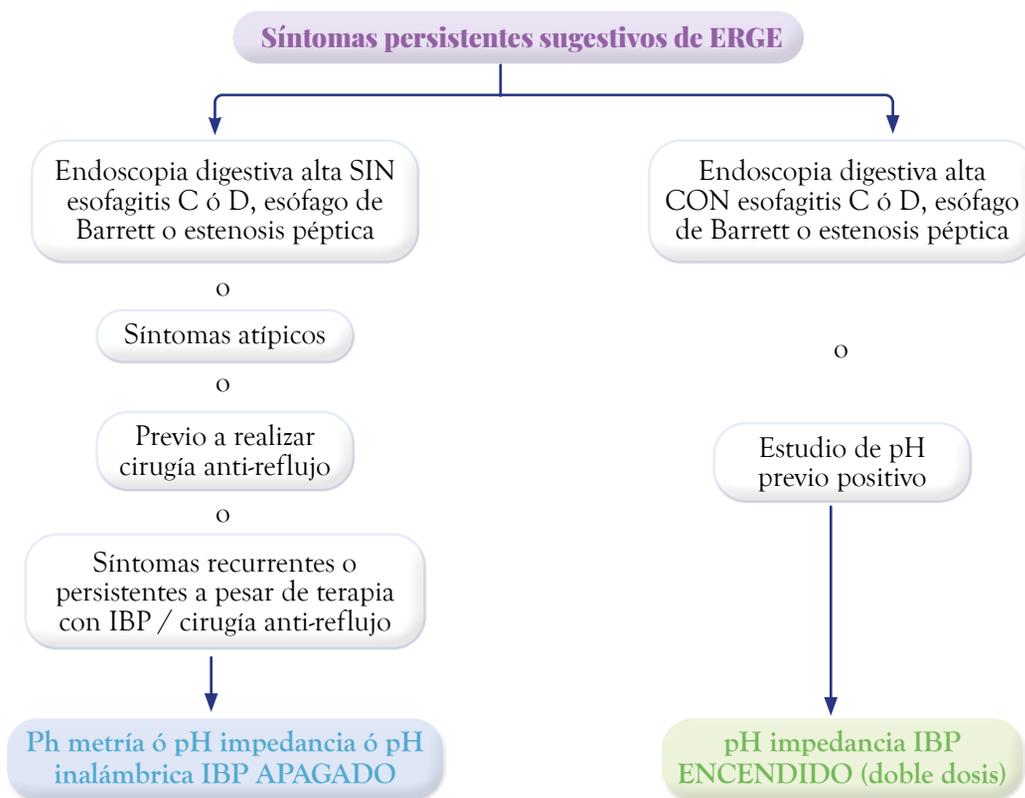


Figura 5.2. Algoritmo para el estudio de pacientes con síntomas persistentes sugestivos de ERGE

Fuente: elaboración propia con base en (11).

Técnica y equipo

El estudio se realiza insertando una sonda de pH vía nasal que está conectada a un monitor de registro externo (portátil) y permite al paciente realizar actividades diarias mientras registra síntomas, cambios de posición (decúbito supino/posición de sueño), ingesta de comidas o medicamentos. Existen distintas configuraciones de electrodos de pH e impedancia (si es el caso) distribuidos en las sondas transnasales. (10)

El catéter se coloca en el tercio esofágico distal, 5 cm por encima del borde superior del esfínter esofágico inferior (EEI), que se define manométricamente (16) o por medio de verificación directa del cambio de pH gástrico respecto al esofágico. Dado que se presentan movimientos de hasta 2 cm en cualquier dirección (esperados con la deglución y el movimiento de la cabeza), esta ubicación reduce la migración del catéter hacia el estómago y permite un censo continuo y adecuado de los cambios de pH en el tercio distal del esófago. (17) Las instrucciones o recomendaciones que se suministran a los pacientes se resumen a continuación, con base en el documento original de S. Roman *et al.* (11)

- Para la monitorización ambulatoria del reflujo sin tratamiento, se recomienda suspender el IBP mínimo 7 días previos.
- Se sugiere ayuno por mínimo 4 a 6 horas, con el fin de evitar emesis durante la intubación con el catéter.

- Durante el estudio los pacientes deben mantener sus actividades normalmente.
- Durante el estudio los pacientes deben consumir sus comidas habituales (se recomienda evitar la ingesta de alimentos ácidos y bebidas carbonatadas entre comidas)
- Durante la monitorización, los pacientes deben llevar un diario que incluya sus periodos de posición verticales y supino, comidas y síntomas (incluyendo la duración) (11)

Umbral de pH que definen la exposición patológica al ácido esofágico distal

El tiempo de exposición al ácido (AET, por su sigla en inglés) esofágico se define como el tiempo con $\text{pH} < 4$ sobre la duración total del estudio. Por consenso, el AET es la métrica utilizada para definir la carga anormal de ácido. (16-19)

Los valores medidos totales para AET (sin tratamiento) y el percentil 95 han oscilado entre 3,9 % y 7,2 % en pacientes asintomáticos, con síntomas ocasionales (< 2 episodios/mes) o sin esofagitis, y logran una sensibilidad de 77-100 %, y especificidad de 85-100 %. Con base en estos datos, un valor de AET < 4 % se considera normal (fisiológico). Por el contrario, los pacientes con esofagitis tienen un AET promedio de 9,6-27,6 %, por lo que se concluyó que un AET > 6 % es anormal. (15, 17, 19) Hay un área gris que se explica por la superposición entre controles normales y ERGE sintomática

sin esofagitis con valores de AET en percentil 95 de 4-6 %. (15, 20, 22-24) En la **Figura 5.3** se muestra un diagrama de la

interpretación de los estudios con relación a ERGE, con base en el documento original de S. Roman *et al.* (10)

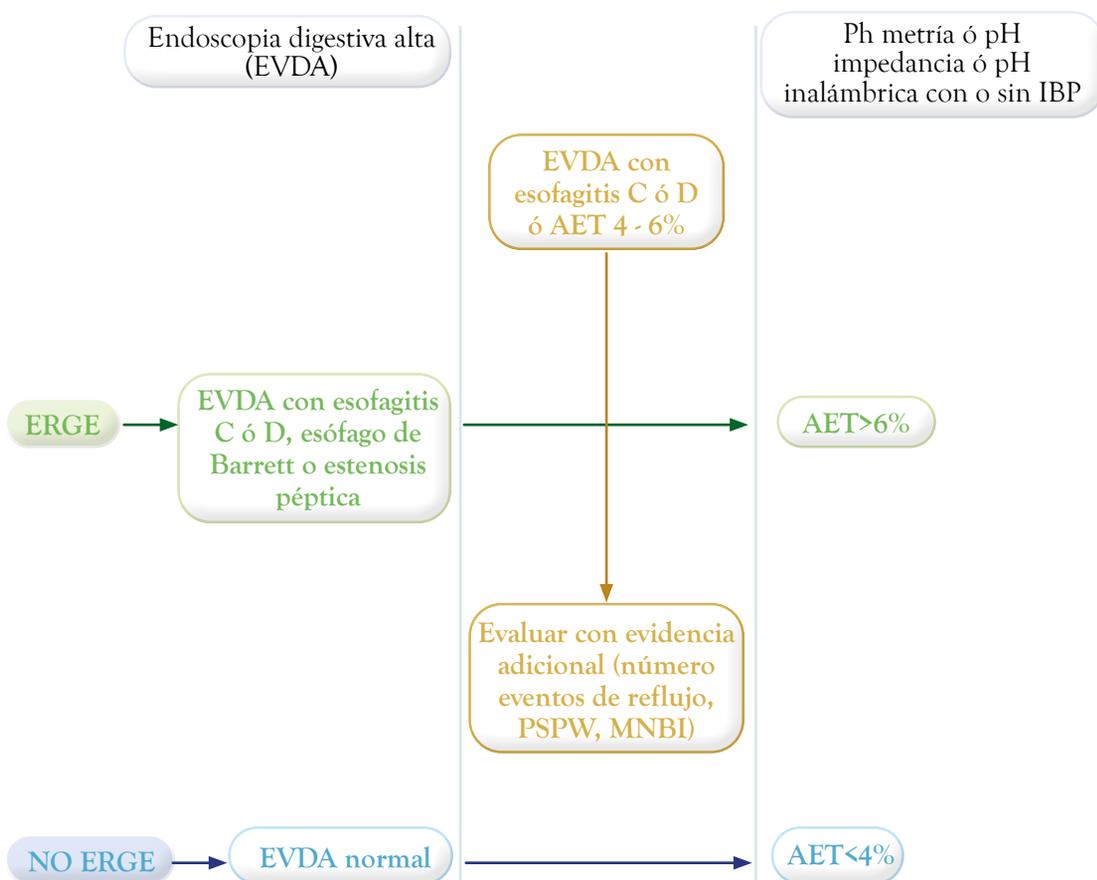


Figura 5.3. Interpretación de los estudios realizados en pacientes con ERGE

Fuente: elaboración propia con base en (10).

Los tiempos de ingesta de comida o líquidos y los artefactos se excluyen, ya que pueden confundir el cálculo. También se sugiere realizar una inspección visual del estudio para descartar artefactos y desplazamientos del catéter, especialmente si existe un AET muy elevado.

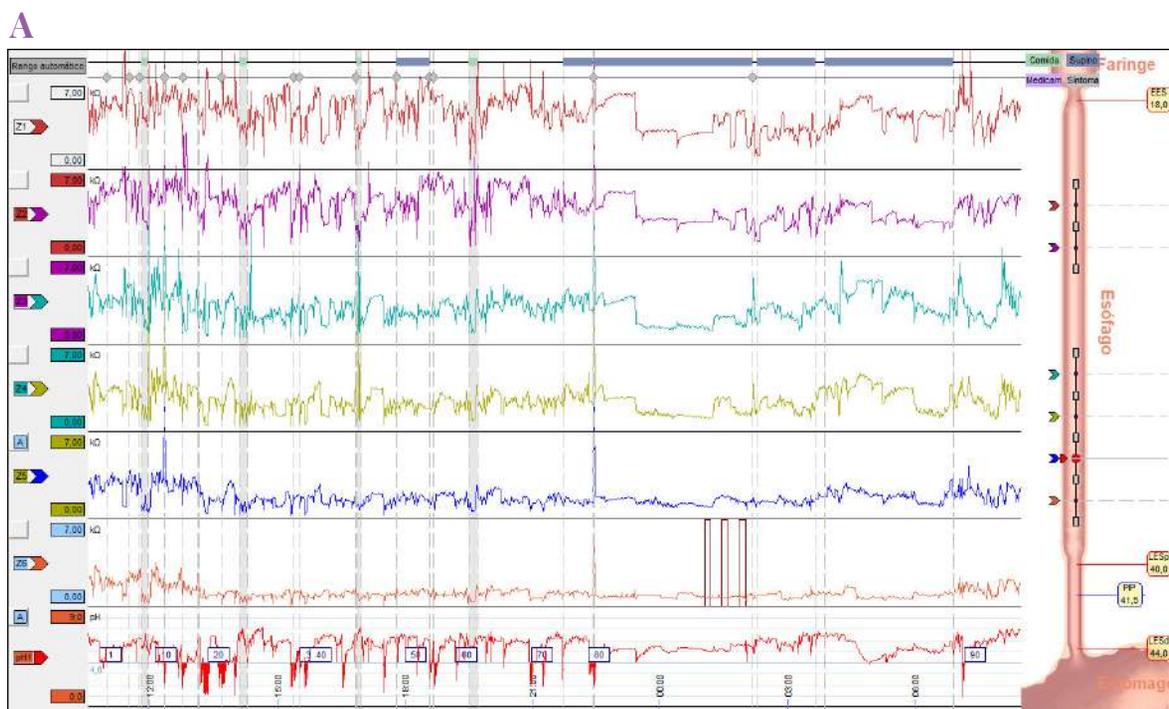
El índice de DeMeester (ideado por Johnson y DeMeester) evalúa seis variables y se considera anormal cuando es > 14 ; (10, 25) sin embargo, es menos reproducible y menos específico que el AET, por lo que no se toma en cuenta en los últimos consensos. Dentro de las variables que toma en

cuenta se encuentra el porcentaje de tiempo total de $\text{pH} < 4$, porcentaje de tiempo vertical el $\text{pH} < 4$, porcentaje de tiempo supino el $\text{pH} < 4$, número de eventos de reflujo, número de eventos de reflujo de más de 5 min y el evento de reflujo más largo. Tanto la monitorización de pH como la monitorización combinada con impedancia proporcionan un análisis de la asociación temporal con los síntomas; para esto, se utilizan dos variables principales:

- **Índice sintomático (IS).** Hace referencia al porcentaje de episodios de síntomas que se correlacionan con el reflujo y se calcula de la siguiente forma: $(\text{número de eventos de síntomas relacionados con el reflujo} / \text{número total de eventos de reflujo}) \times 100$. (26) Se considera positivo cuando es $> 50\%$,

lo que significa que más del 50% de los síntomas están relacionados con el reflujo. La desventaja del IS es que no considera el número de episodios de reflujo, dejando abierta la posibilidad de asociación casual (**Figura 5.4**). (15)

- **Probabilidad de asociación de síntomas (PAS).** Es un parámetro estadístico que expresa la fuerza de la relación entre los síntomas y los episodios de reflujo. (27) El cálculo es más complejo que el IS y no puede hacerse manualmente. La PAS se calcula por medio de un *software* considerándose como valor límite el 95 %, lo que quiere decir que una $\text{PAS} > 95\%$ (correspondiente a una $p < 0,05$, aplicando la prueba exacta de Fisher en una tabla de 2×2) se considera positiva. (11)



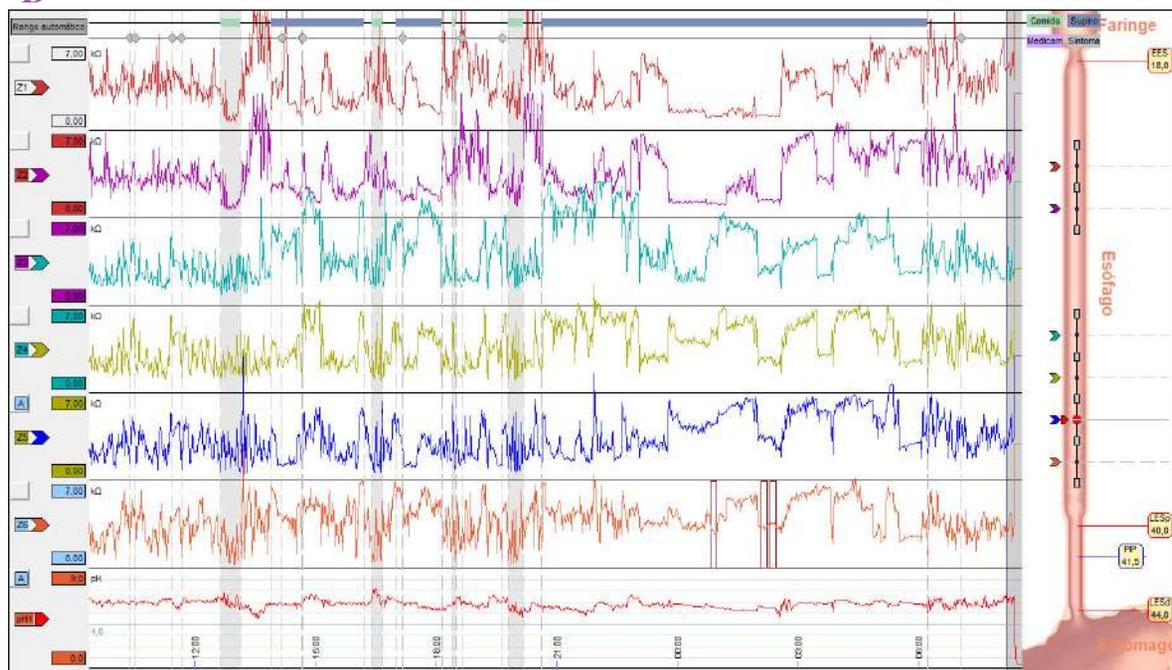
B

Figura 5.4. A. Monitorio de pH esofágico con impedancia intraluminal positiva; B. Monitorio de pH esofágico con impedancia intraluminal negativa.

Fuente: imágenes cortesía Hospital San Ignacio.

En resumen, el IS es una medida del “tamaño del efecto”, mientras que PAS es una medida de probabilidad. Tanto el IS y la PAS son complementarios y no pueden compararse directamente entre sí, ya que miden cosas diferentes. La presencia de un IS y una PAS positivos suministran la mejor evidencia de una asociación sintomática relevante. (15)

Existen recomendaciones para definir si los síntomas pueden relacionarse razonablemente con episodios de reflujo. Dentro de los síntomas considerados para el análisis se incluye tos, dolor de pecho, epigastralgia y regurgitación, mientras que los síntomas que definitivamente no

están relacionados con el reflujo no se tienen en cuenta (por ejemplo, cefalea, disnea o ronquido).

El resultado de la asociación sintomática es más confiable cuando el paciente reporta múltiples eventos; por lo tanto, se tienen en cuenta aquellos síntomas que al menos hayan sido reportados tres o más veces. No existe un umbral para el número de síntomas permitidos; por otro lado, el intervalo para poder asociar un síntoma con un episodio de reflujo es de 2 minutos. (11) Cuando la tos es el síntoma de interés, se sugiere la utilización de un monitor automático de tos acústico o manométrico para capturar con precisión

los eventos de tos. (15) A continuación, se presentan las recomendaciones para evaluar la fuerza de asociación de síntomas de reflujo, con base en el documento original de S. Roman y cols. (11)

- Se sugiere usar el síntoma más molesto o dominante para la asociación de síntomas de reflujo.
- De existir un síntoma secundario se sugiere realizar una prueba separada de asociación. No se sugiere para más de dos síntomas.
- Se debe calcular la asociación de síntomas para aquellos síntomas reportados tres o más veces.
- La asociación de síntomas de reflujo se informa durante toda la duración del estudio y no se desglosa por periodos verticales o supinos.
- Se deben tomar en cuenta aquellos síntomas que se presentan durante los primeros dos minutos después de un evento de reflujo.
- Cuando se usa un monitoreo de pH (sin impedancia) solo se registran los episodios con $\text{pH} < 4$ y, por ende, la asociación de síntomas es informada solo para episodios ácidos.
- Si se realiza una prueba con impedancia de pH se tomarán en cuenta todos los eventos de reflujo detectados (ácidos, débilmente ácidos y no ácidos).
- Tanto el IS como la PAS tienen valor en el monitoreo del pH y de impedancia pH.
- Tanto el IS y la PAS son complementarios y no pueden compararse directamente.
- Se sugiere evaluar para cada evento sintomático los periodos de reflujo 2 minutos antes y 2 minutos después.
- Un AET anormal con PAS e IS positivo representa la evidencia más fuerte para reflujo.
- La presencia de PAS y IS positivos representa mayor fuerza de asociación en comparación con cualquiera solo.
- Si la PAS y el IS son positivos, hay una mayor probabilidad de respuesta al IBP que si ambas pruebas son negativas.
- Se sugiere evaluar el IS solo si la PAS es positiva.

pH-impedanciometría esofágica

La medición del pH mediante los métodos explicados anteriormente solo detecta pH asociado a reflujo ácido ($\text{pH} < 4$); sin embargo, existen eventos de reflujo débilmente ácidos o no ácidos, definidos por un pH entre 4 a 7 o > 7 , respectivamente. Para documentar estos episodios de reflujo se desarrollaron técnicas que complementan la medición del pH y se basan en detectar la presencia de líquido o gas. (11, 28)

La monitorización con impedancia detecta el reflujo midiendo los cambios en la resistencia (impedancia) de una corriente eléctrica entre electrodos empatados y ubicados en el catéter intraesofágico. Si se expone un par de estos electrodos al jugo gástrico, la impedancia disminuye y, por el contrario, si se expone a un gas, la im-

pedancia aumenta. Gracias a la secuencia de estos cambios se puede determinar si el flujo es anterógrado o retrógrado, distinguir episodios de eructo gástrico de eructo supragástrico, y también puede diferenciar entre alimentos ácidos ingeridos y el reflujo gástrico. (10, 11)

Para definir los valores de pH se utilizan umbrales de AET similares al monitoreo de pH sin impedancia (**Figura 5.2**). El umbral establecido para el número de episodios de reflujo es < 40 normal y > 80 anormal. (15, 29-32) Hasta la fecha los consensos recomiendan informar el número de episodios de reflujo detectados en la impedancia como una herramienta complementaria y no como un indicador primario de la carga anormal de reflujo.

Se debe tener en cuenta que el *software* identifica los eventos individuales de reflujo y deglución, mide la asociación entre los síntomas y el reflujo, y distingue los cambios en la impedancia que no son clínicamente importantes. (33) El análisis automatizado es adecuado para los eventos de reflujo ácido, pero sobreestima los eventos no ácidos o débilmente ácidos, lo que lleva a sobreestimar también el cálculo del IS y la PAS. (34, 35) Por lo previo se sugiere una evaluación manual de los 2 minutos que preceden a cada evento sintomático. A continuación, se presentan las recomendaciones para la interpretación de pH impedancia, con base en el documento original de S. Roman *et al.* (11)

- La duración mínima para la monitorización ambulatoria de pH con o sin impedancia debe ser de 16 horas.
- Durante la monitorización ambulatoria, los periodos verticales y en supino deben informarse por separado, excluyendo las comidas.
- Los eventos de reflujo ácido documentados (automatizados) por la pH impedancia son adecuados.
- Los eventos automatizados de la pH impedancia sobreestiman los episodios de reflujo no ácidos o débilmente ácidos.
- Se sugiere una revisión manual de los 2 minutos que preceden a cada síntoma en los estudios de pH impedancia (para los episodios no ácidos o débilmente ácidos).
- Una baja impedancia basal dificulta la interpretación de los estudios de pH impedancia.
- Ante la presencia de valores de impedancia muy bajos < 500 ohmios, se debe sospechar un proceso adicional como, por ejemplo: Esófago de Barrett, trastornos motores, esofagitis eosinofílica, inflamación subyacente o fibrosis.

Existen otras medidas métricas que aporta la impedanciometría: la impedancia media basal nocturna (MNBI, por sus siglas en inglés) y la onda peristáltica inducida por la deglución después del reflujo (PSPW, por sus siglas en inglés), que tienen potencial como métricas de reflujo y podrían aumentar el valor diagnóstico; sin embargo, hasta la fecha el AET sigue

siendo el eje fundamental para el diagnóstico de ERGE. También a la fecha estas dos medidas adicionales son tomadas como complementarias en la interpretación de una pH impedancia. (15)

Monitoreo inalámbrico de pH esofágico

El monitoreo inalámbrico de pH se diseñó con miras de superar las limitaciones metodológicas de la sonda transnasal (incomodidad y reducción de las actividades diarias). Para esto se creó un dispositivo inalámbrico (sistema Bravo®, Given Imaging, Duluth, Georgia, EE. UU.) que consiste en una cápsula unida al esófago y ubicada 6 cm por encima de la unión escamocolumnar, (16) que mide el pH mientras transmite los datos a un receptor ubicado en el cinturón del paciente durante 48-96 horas. También es posible calcular el IS y la PAS. (10)

La utilidad de este sistema se ha demostrado en distintos estudios que sugieren mejor tolerabilidad comparado con el catéter de pH convencional. Como principal efecto secundario está el dolor torácico leve a moderado y, esporádicamente, el dolor intenso que requiere extracción inmediata del sistema. (10)

En cuanto al rendimiento diagnóstico, los datos publicados sugieren que la medición de pH inalámbrica es superior al método convencional. (36, 37) Para su interpretación se pueden aplicar concep-

tos similares a los valores del monitoreo basado en catéter; sin embargo, la interpretación podría realizarse día por separado, teniendo en cuenta el peor día o promediando todo el periodo del estudio (la sensibilidad es mayor con el análisis del peor día, mientras la especificidad es mayor con el AET promedio). (37, 38) Algunos estudios sugieren que, al extender la duración de la monitoría, mejora el rendimiento diagnóstico y su reproducibilidad, tanto en el análisis promedio como para el peor día (hasta 61 % y hasta 76 %, respectivamente). (10, 15, 39) Otra ventaja potencial que ofrece la monitoría inalámbrica es probar la medicación “encendida” o “apagada” durante un solo examen (48 horas sin IBP seguido de 48 horas con IBP). (10)

Dentro de las limitantes se encuentra el alto costo y baja disponibilidad en nuestro medio. Las indicaciones del monitoreo inalámbrico son las siguientes: (12, 16, 40-42)

- Intolerancia al catéter transnasal.
- pH-metría de catéter negativa con alta sospecha de ERGE.
- Identificación de la existencia de una variación diaria en la exposición al ácido.
- Mejorar la detección y asociación de síntomas.

La sonda inalámbrica se coloca transoralmente 6 cm proximal a la unión escamocolumnar, la cual se identifica durante la endoscopia, o 9 cm por encima del borde

superior del EEI definido manométricamente. (11)

Interpretación

En la actualidad, la interpretación de la pH-impedanciometría se basa en el Consenso de Lyon (2017) que a su vez se basa en al Consenso de Porto de 2002. (12) Estos documentos proporcionan recomendaciones para el uso e interpretación de las técnicas de prueba de reflujo. El Consenso de Lyon intenta aumentar enfoque diagnóstico y tener presente nuevas métricas y técnicas que pueden resultar útiles. (15)

Para realizar la interpretación debemos considerar tres aspectos clave:

1. Si existe evidencia de ERGE, ya sea en la endoscopia (lesión de la mucosa esofágica) o en la pH-metría (carga de reflujo patológica). La esofagitis grado C o D de la clasificación de Los Ángeles provee evidencia sólida de ERGE (43) y predice la respuesta al tratamiento. (44-46) El grado A y B por sí solos no son suficientes para el diagnóstico de ERGE, ya que puede encontrarse en controles asintomáticos. (47) Otros hallazgos indicativos de ERGE son la estenosis péptica y el esófago de Barrett. (48)

Para documentar el aumento de la carga de reflujo se utiliza la pH-impedancia, considerando que un AET superior al 6 % es compatible con el

diagnóstico de ERGE. El número total de episodios de reflujo se utiliza como medida complementaria y adquiere importancia cuando la AET esta en zona gris (4 a 6 %). (11, 15)

2. Si existe asociación entre los síntomas y los episodios de reflujo. Para las medidas de asociación entre reflujo y síntomas se utiliza el IS o la PAS, que son predictores independientes de respuesta al tratamiento. En pacientes sin evidencia de ERGE patológica (es decir, endoscopia normal, AET normal, número normal de episodios de reflujo), un estudio de asociación de síntomas positivo sugiere hipersensibilidad al reflujo según lo definido por los criterios de Roma IV. (11, 49)

3. Definir si existen trastornos o diagnósticos diferenciales de tipo “no ERGE” (trastornos conductuales o funcionales). (9) Los trastornos funcionales son considerados cuando el paciente presenta síntomas, pero con una evaluación normal (endoscopia y pH-impedanciometría). En este entorno los síntomas pueden deberse a un trastorno gastrointestinal funcional como pirosis funcional o dolor torácico funcional. (49) Si bien estos trastornos no forman parte de la ERGE, pueden encontrarse en pacientes con síntomas sugestivos de ERGE en especial aquellos refractarios a IBP. (11) El algoritmo diagnóstico se muestra en la **Figura 5.5**, con base en el documento original de S. Roman y cols. (11) y Roma IV. (49)

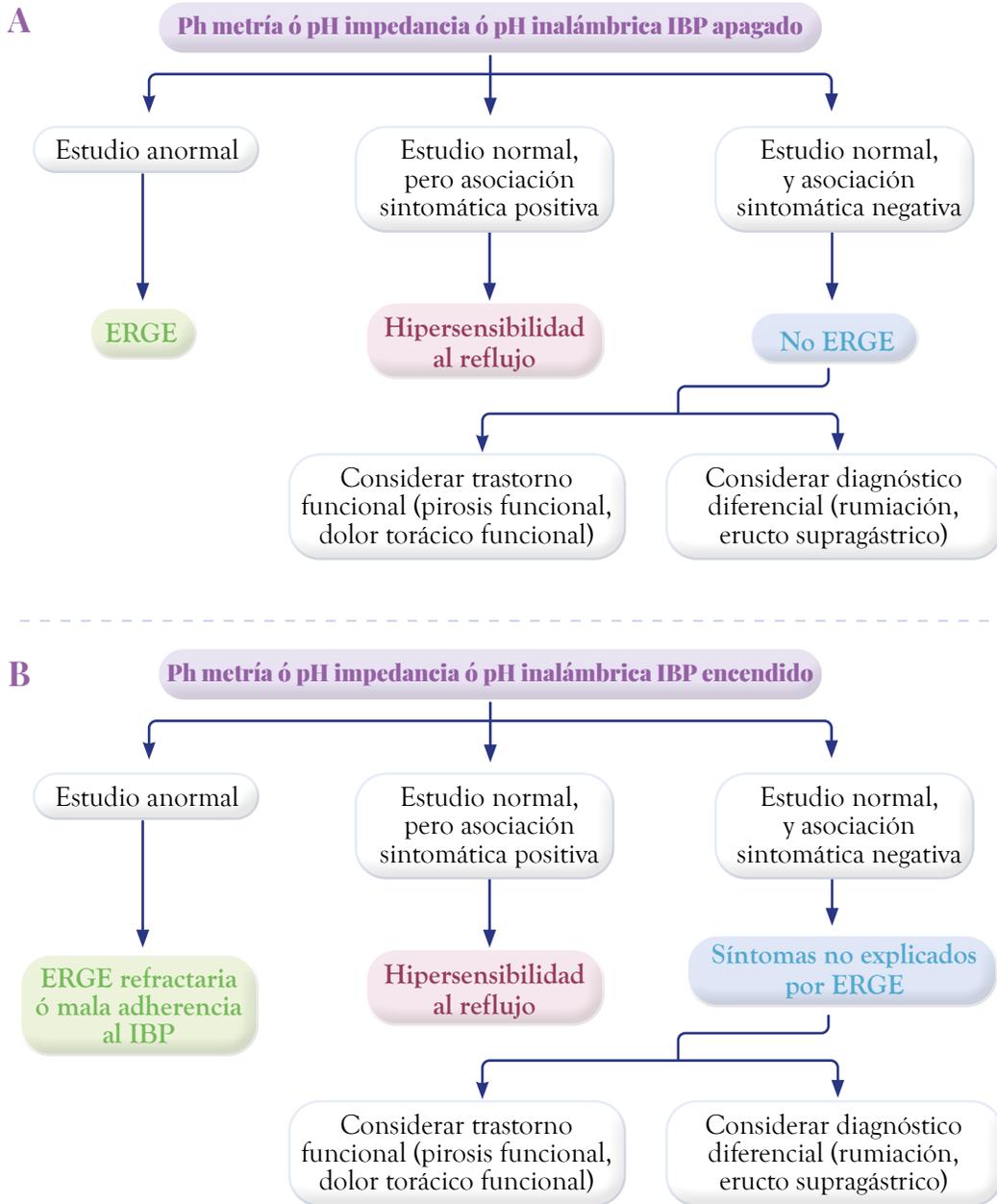


Figura 5.5. Algoritmo Diagnóstico de ERGE. **A.** Interpretación de estudios con IBP apagado; **B.** Interpretación de estudios con IBP encendido.
Fuente: elaboración propia con base en (11, 49).

Gammagrafía

La gammagrafía es un estudio no invasivo, que no afecta la fisiología normal

y proporciona una cuantificación precisa del tránsito masivo de una comida sólida o líquida radiomarcada administrada por vía oral. En comparación con los

métodos radiográficos, la gammagrafía implica una baja exposición a la radiación, es cuantificable y utiliza alimentos comunes en lugar de bario o marcadores radiopacos no fisiológicos o cápsulas inalámbricas. (50).

Gammagrafía de tránsito esofágico

El tránsito esofágico anormal generalmente se presenta con disfagia o dolor torácico y ocurre en pacientes con acalasia, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, distrofia muscular, polimiositis, espasmo esofágico difuso, etc. La gammagrafía de tránsito esofágico es una prueba probada en el tiempo con buena precisión, particularmente para acalasia y esclerodermia. En la actualidad, se ordena con mayor frecuencia para examinar a los pacientes que tienen una baja sospecha de un trastorno de motilidad, para evitar la manometría invasiva o para evaluar la respuesta del paciente a la terapia. Se informa que la sensibilidad es del 92 % y la especificidad del 88 % para el tránsito anormal. Sin embargo, no es particularmente útil para diferenciar la causa subyacente. (51)

Metodología para la gammagrafía de tránsito esofágico

Se utiliza Tc-99m SC o Tc-99m DTPA, de 100 a 250 μ Ci, en 5 mL de agua, y se ingiere en forma de bolo. La posición supina elimina el efecto de la gravedad sobre el aclaramiento esofágico y, por lo tanto,

se cree que es más sensible para la detección. Sin embargo, en la acalasia, la gravedad es el único mecanismo de vaciado y, por lo tanto, se requiere una posición erguida para los estudios seriados. Se sugieren múltiples degluciones para el vaciamiento esofágico completo y para aumentar la sensibilidad al tránsito anormal en la enfermedad leve. Los datos limitados sugieren que las comidas semisólidas pueden ser más sensibles para detectar la dismotilidad esofágica; sin embargo, los datos son limitados. (51)

Análisis y cuantificación

La visualización de imágenes secuenciales individuales de la deglución esofágica, así como la visualización cinematográfica, puede ser adecuada para el diagnóstico de anomalías graves del tránsito. Sin embargo, la cuantificación es útil para el diagnóstico de anomalías menos graves y para la comparación de estudios seriados a lo largo del tiempo para determinar la eficacia terapéutica. El tránsito esofágico se cuantifica calculando el tiempo de tránsito, el porcentaje de vaciado o el residuo en el esófago en un momento definido. El tiempo de tránsito se ha definido como el tiempo desde la entrada inicial del bolo en el esófago hasta que desaparece todo menos el 10 % de la actividad máxima (anormal > 15 segundos). El porcentaje de vaciado se ha cuantificado como recuentos máximos menos recuentos 10 segundos después de los recuentos máximos/recuentos máximos antes de tragar (normal > 83 %). (51)

Gammagrafía en reflujo gastroesofágico (ERGE)

El estudio del reflujo gastroesofágico con radionúclidos es cuantitativo, no invasivo y técnicamente fácil de realizar. (2) Aunque se solicita más comúnmente para recién nacidos, con modificaciones simples también puede ser bastante útil para adultos, (51) aunque los actuales Consensos de diagnóstico de ERGE (Porto y Lyon), no contemplan este estudio para diagnóstico o seguimiento de ERGE.

En el pasado, el estudio se realizaba de manera similar al estudio de contraste de bario, utilizando maniobras de Valsalva y una faja abdominal para aumentar progresivamente la presión intraabdominal durante cada imagen secuencial estática de 30 segundos. Sin embargo, esto no es fisiológico, tiene poca sensibilidad y ya no se recomienda. Conocido como el “estudio de la leche”, el bebé o el niño ingiere su fórmula normal o la alimentación con leche mezclada con Tc-99m SC. En niños mayores y adultos, el radiotrazador generalmente se mezcla con jugo de naranja. La sensibilidad para la detección del reflujo es del 75 % al 100 %, superior a los estudios con bario. (51)

Gammagrafía gástrica

El uso de un radionúclido para medir el tránsito gástrico se describió por primera vez en 1966. La gammagrafía de vaciamiento gástrico con radionúclidos ha sido durante mucho tiempo la metodología estándar para medir el tránsito gástrico. (51)

El estudio de vaciamiento gástrico de radionúclidos es la metodología estándar aceptada que se utiliza para medir el tránsito gástrico. Es fisiológico, cuantitativo, preciso y reproducible. Un estudio de contraste del tubo digestivo alto puede detectar un retraso importante en el vaciamiento gástrico, pero no es sensible para la detección de gastroparesia menos grave pero sintomática. Se han propuesto e investigado otras metodologías, más recientemente la cápsula de motilidad inalámbrica; sin embargo, todos tienen problemas y ninguno ha encontrado un uso clínico de rutina. Sin embargo, el estudio de radionúclidos no puede diferenciar un retraso funcional grave de una obstrucción anatómica, como un tumor o una úlcera del canal pilórico. Para ello, se requiere una endoscopia o una radiografía con bario de contraste previa. El vaciamiento gástrico rápido es menos común que el retardado. (51)

Las indicaciones para este estudio son las siguientes (en pacientes en quienes la endoscopia no revela patología que explique los síntomas):

- Diabéticos insulino dependientes con síntomas postprandiales persistentes.
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal posprandiales inexplicables, con sospecha de gastroparesia.
- Evaluación de la respuesta a un fármaco de motilidad.
- Sospecha de síndrome de Dumping (vaciamiento gástrico rápido).

Metodología y análisis para la gammagrafía de tránsito gástrico

La variabilidad en los protocolos de gammagrafía gástrica puede tener un efecto significativo en el manejo del paciente, ya que los resultados pueden ser inexactos. (52) Los medicamentos que alteren el vaciamiento gástrico (antidepresivos, bloqueantes de calcio, procinéticos, opiáceos, agonistas GLP-1, etc.) deben suspenderse antes del estudio. (51)

En las directrices vigentes avaladas por la Sociedad Estadounidense de Neurogastroenterología y Motilidad (ANMS) y la Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares (SNMMI), se utiliza una harina de clara de huevo baja en grasa. Las ventajas de esta prueba incluyen la facilidad de preparación, buena tolerabilidad por la mayoría de los pacientes y valores normales multicéntricos validados para hombres y mujeres. Durante muchos años, la mayoría de los centros de diagnóstico por imágenes midieron el vaciamiento gástrico solo hasta 90 o 120 minutos. La importancia de obtener imágenes durante hasta 4 horas para maximizar la detección de gastroparesia ahora se ha reconocido como un requisito en la pauta actual. (51)

Aunque los valores de informe para vaciamiento gástrico retardado se han establecido como parte de un gran estudio multicéntrico (> 60 %, retenido a las 2 horas, y > 10 %, retenido a las 4 horas), valores de vaciamiento gástrico rápido no se han estudiado rigurosamente.

La retención gástrica de más del 60 % a las 2 horas tiene una sensibilidad del 100 %, pero una especificidad de solo el 20 % para detectar vaciamiento gástrico retrasado. Sin embargo, la retención gástrica mayor del 10 % a las 4 horas ha demostrado tener una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 70 % para retraso del vaciamiento gástrico. (53)

Las pautas actuales de ANMS y SNMMI sugieren que si la retención gástrica es inferior al 70 % a las 0,5 horas o inferior al 30 % a 1 hora hay vaciamiento gástrico rápido. (51)

Manometría de alta resolución en enfermedades gástricas

En la investigación de enfermedades que involucran el estómago, la manometría esofágica y antroduodenal han sido utilizadas como parte de las estrategias diagnósticas en algunos casos. Si bien no son estudios de primera línea, su utilidad ha sido descrita en algunas condiciones especiales.

Manometría esofágica de alta resolución

La manometría esofágica comprende el estudio de trastornos de motilidad esofágica y se considera el patrón de oro para tal fin. La descripción de estudios de manometría viene desde 1970, con una evolución considerable en los equipos

y *software*, lo que ha permitido realizar avances notorios en los diagnósticos de este tipo de trastornos.

El estudio se realiza mediante la inserción de una sonda por vía nasoesofágica, encontrando disponibles catéteres de perfusión de agua y catéteres en estado sólido (**Figura 5.6**) (SandHill, Medtronic). Los sensores de estos catéteres están ubicados con espacios de 1 cm entre ellos, con un total de 36 sensores, que permiten la evaluación de la totalidad del complejo esofágico, incluyendo el esfínter esofágico superior, el cuerpo esofágico y la unión gastroesofágica, esta última compuesta por el esfínter esofágico inferior y la crura diafragmática (**Figura 5.7**). (54)

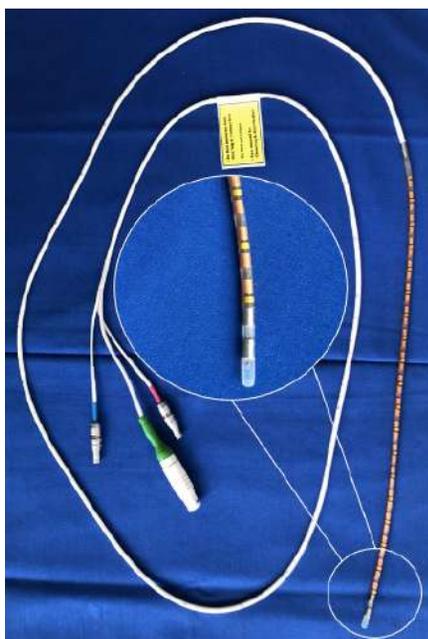


Figura 5.6. Catéter de estado sólido para manometría esofágica de alta resolución.

Fuente: propiedad de los autores.

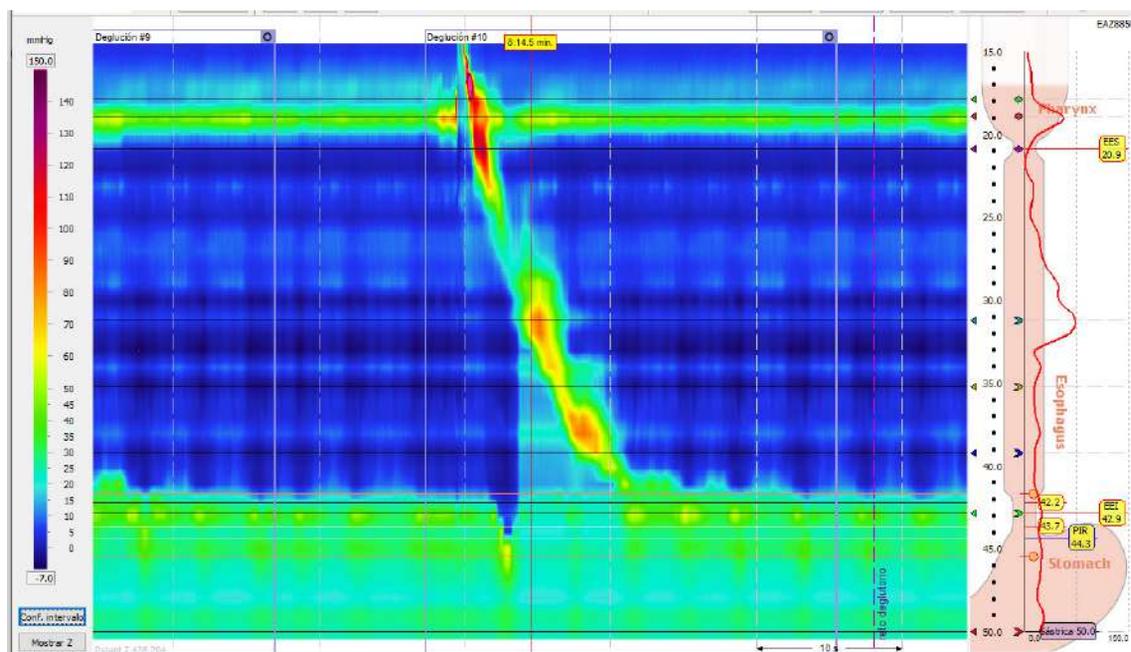


Figura 5.7. Topografía de presión esofágica durante una deglución normal medida a través manometría de alta resolución, mostrando ambos esfínteres y el cuerpo del esófago. EES: esfínter esofágico superior; EEI: esfínter esofágico inferior.

Fuente: Cortesía del Hospital Universitario San Ignacio.

En el estudio de enfermedades gástricas, su papel es limitado, ya que está enfocada en el estudio de motilidad esofágica. No obstante, cuando hay sospecha de alguna alteración motora esofágica asociada, debe indicarse su realización. En pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos que involucran el estómago, está indicada la manometría esofágica en pacientes candidatos a cirugía antirreflujo para descartar alteraciones motoras como la acalasia, que contraindiquen el procedimiento. Actualmente, con la evolución de consensos y estudios, adicional a esta indicación, la presencia de alteraciones en la reserva peristáltica, además de otras características como el porcentaje de ondas débiles en la motilidad esofágica inefectiva, pueden modificar el tipo de procedimiento que elegir en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. (54, 55) A continuación, se presentan las indicaciones de la manometría esofágica:

- Disfagia.
- Dolor torácico no cardíaco.
- Sospecha de Acalasia.
- Prequirúrgico en cirugía antirreflujo.
- Posicionamiento de catéteres de pH-metría.
- Potenciales indicaciones: antes de cirugía bariátrica, evaluación de HH.

Manometría antroduodenal

Este es un estudio que ha sido utilizado en la evaluación de trastornos motores

gástricos y de intestino delgado, teniendo especial importancia en la pseudo-obstrucción de intestino delgado donde, por la dificultad de llegar al diagnóstico por otros métodos, la manometría antroduodenal, cuando se ha excluido obstrucción mecánica, puede identificar patrones de miopatía o neuropatía asociada a este trastorno, lo que puede evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios, con gran impacto en el manejo de estos pacientes.

Los síntomas sugestivos de dismotilidad gástrica e intestino delgado, como lo son la náusea, vómito persistente, distensión (*bloating*), dolor abdominal, en general, tienen severidad variable, pero con un impacto considerable en la calidad de vida de estos pacientes. (56)

En la actualidad, se consideran como indicaciones de la manometría antroduodenal las siguientes:

1. Sospecha de pseudo-obstrucción de intestino delgado.
2. Náusea, vómito, dolor abdominal no explicados.
3. Como parte de estudios de motilidad gastrointestinal, cuando se sospecha compromiso difuso de este.

Para realizar el estudio, se dispone, al igual que en la manometría esofágica, de catéteres con sistemas de perfusión de agua y catéteres de estado sólido. De estos últimos hay disponibles sistemas de alta resolución con 36 sensores circunferenciales localizados con espacios de 1-2 cm

entre ellos. La ubicación del catéter se realiza por vía nasoduodenal, con guía fluoroscópica, para así facilitar la ubicación distal en el ligamento de Treitz, al menos 20 cm de trayecto duodenal, para poder realizar la medición de patrones gastroduodenales.

La duración del estudio es alrededor de 6 horas: 4 horas de periodo en ayuno, luego viene la ingestión de una merienda y, luego, 2 horas postprandiales. Ya que es un estudio prolongado, ha limitado su uso e interpretación en laboratorios de motilidad expertos y, por esta razón, su uso no es tan frecuente, haciéndolo una herramienta limitada.

Teniendo en cuenta que este estudio permite la evaluación de las fases del complejo motor migratorio (CMM), debe tenerse en cuenta para guiar la ubicación del catéter la más alta frecuencia de contracción que, para el antro, es de 3 ciclos/min y, para duodeno, 11-12 ciclos/min. Se espera una observación del periodo de ayuno hasta que se alcanza la fase III del CMM; luego, la ingesta y, seguida, la reproducibilidad de la fase I y II.

Hay estudios con dispositivos que permiten registros ambulatorios para evaluar la reproducibilidad de estas fases en un periodo de 24 horas. No obstante, no contamos con ellos en nuestro medio. (56, 57)

En la interpretación pueden identificarse dos patrones principales:

a. *Miopático*. Presente en pacientes con esclerosis sistémica, amiloidosis, distrofia muscular y miopatía visceral familiar. Hay ondas de baja amplitud de propagación.

b. *Neuropático*. Puede observarse en pacientes diabéticos. Hay una incoordinación entre las fases e incluso imposibilidad de progresar en estas luego de la ingesta.

Hay otros patrones identificables como, por ejemplo, ondas retrogradas en pacientes con vómito persistente, que pueden ser observadas en este estudio. No obstante, dadas las limitaciones descritas que tiene, en la actualidad su uso es en las indicaciones descritas, cuando no se ha llegado a un diagnóstico probable. Hay para el estudio de enfermedades gástricas herramientas adicionales en cuanto a una valoración de trastornos que involucran la motilidad, que serán tratados en otra parte de este capítulo. (57)

Cápsula de motilidad inalámbrica (*SmartPill*®)

La cápsula de motilidad inalámbrica *SmartPill*® es un sistema aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para evaluar la sospecha de vaciamiento gástrico retardado en gastroparesia y dispepsia funcional. El dispositivo mide el tránsito en el estómago, el intestino delgado y el colon, detectando transiciones de pH características, y cuantifica las ondas de presión

en cada región intestinal. Los tiempos de vaciamiento gástrico de la cápsula de motilidad se correlacionan con las medidas gamagráficas. Beneficios de la cápsula de motilidad en pacientes con sospecha de gastroparesia incluyen delineación de anomalías de la presión y retardo en el tránsito del intestino delgado y del colon.

Este procedimiento se utiliza para investigar la motilidad gastrointestinal (GI) relacionada con síntomas secundarios a los trastornos de esta que pueden ser difíciles de diagnosticar, entre los que se incluyen afecciones como la gastroparesia y el estreñimiento de tránsito lento. La cápsula de motilidad inalámbrica no es invasiva, es una prueba ambulatoria que mide los tiempos de tránsito y los parámetros de presión en todo el tracto gastrointestinal.

La cápsula SmartPill® mide 26,8 x 11,7 mm, y transmite a una frecuencia de portadora de radio de 434 MHz a un receptor de datos usado por el paciente. El dispositivo tiene una carcasa de poliuretano que contiene sensores que miden el pH luminal, la presión y temperatura, así como una batería con una duración mínima de 120 horas. Después de la activación, el pH se cuantifica cada 5 segundos, durante las primeras 24 horas; cada 10 segundos, de 24 a 48 horas, y cada 2,5 minutos, después de 48 horas. Los cambios de pH de 0,05 a 9,0 se detectan con una sensibilidad de $\pm 0,5$ unidades de pH. Medidas de presión de 0 a 350 mm HG se obtienen cada 0,5 s durante las primeras 24 horas y cada 1 s a partir de

entonces; las determinaciones de presión son precisas para ± 5 mm Hg para valores < 100 mm Hg y $\pm 10\%$ para presiones > 100 mm Hg. Se obtienen temperaturas de 25 a 49° C cada 20 segundos en las primeras 24 h y cada 40 segundos a partir de entonces y con una precisión de $\pm 1^\circ$ C. (58)

La realización de la cápsula de motilidad inalámbrica está contraindicada en pacientes con enfermedad gástrica conocida, bezoares, disfagia a alimentos sólidos o pastillas, y otros trastornos de la deglución, estenosis o fistulas dentro del tracto gastrointestinal, cirugía previa en el tracto gastrointestinal, cualquier cirugía abdominal o cirugía pélvica en los tres meses anteriores, antecedente de enfermedad de Crohn, antecedente de diverticulitis y presencia de un marcapasos o desfibrilador cardíaco (estimuladores gástrico, estimuladores de la vejiga, estimuladores espinales, medicación con dispositivos de infusión, bombas de insulina, monitores continuos de glucosa). Los pacientes no pueden someterse a pruebas de resonancia magnética dentro 7 días después de la ingestión de WMC (Wireless Motility Capsule) y la evacuación de la cápsula debe realizarse confirmando antes de obtención de imágenes.

El tiempo de vaciamiento gástrico de la cápsula inalámbrica se calcula a partir del trazado del pH utilizando criterios estandarizados. El comienzo del periodo de vaciamiento gástrico se define cuando se ingiere la cápsula y su paso al duodeno se define cuando el pH se eleva abruptamente

± 2 unidades de pH desde el periodo postprandial más bajo, al menos 4 y no disminuye por debajo de 4 durante > 10 min en cualquier momento posterior durante la grabación. El tiempo de vaciamiento gástrico de la cápsula inalámbrica se calcula restando el tiempo de ingestión de la cápsula desde el momento en que la cápsula pasó al duodeno. Un tiempo de vaciamiento gástrico > 5 h se considera retardado.

El trazado de temperatura de la cápsula inalámbrica también debe examinarse durante el tiempo que la cápsula está en el estómago. Cualquier desviación de temperatura refleja el consumo de un bolo líquido o sólido. Si hay un aumento prolongado del pH asociado con dicha desviación de temperatura, esto genera preocupación por la ingesta subrepticia de comida, hecho que pudiera invalidar cualquier evaluación del vaciamiento gástrico.

Los tiempos de tránsito en las regiones intestinales más distales también son cuantitativos. El paso de la cápsula inalámbrica a través de la unión ileocecal se detecta cuando el pH disminuye bruscamente en ± 1,0 unidad de pH al menos 30 min después de la evacuación gástrica y persiste al menos 10 min. Esta disminución del pH se observa en > 85 % de los estudios y se ha validado utilizando gammagrafía de intestino completo.

El tiempo de tránsito de la cápsula inalámbrica se calcula a partir del tiempo de paso pilórico hasta el momento del tránsito ileocecal. Un tiempo de tránsito del

intestino delgado > 6 h es considerado retardado. La temperatura es constante de 35,6 a 37,5° C en todo el intestino. La expulsión de la cápsula anal se determina mediante descensos bruscos de temperatura de 0,025° C por segundo.

El tiempo de tránsito de los dos puntos de la cápsula inalámbrica se calcula a partir del momento de paso ileocecal hasta el momento de la expulsión de la cápsula a través del ano que es detectada por esta caída de temperatura. Un tiempo de tránsito de colon > 59 h es consistente con tránsito lento. En los casos en que el tránsito ileocecal no pueda ser identificado, combinar el tránsito del intestino delgado y el tránsito de colónico es calculado; un valor > 65 horas se considera retardado.

La gastroparesia es una alteración crónica del estómago, caracterizada por retardo en el vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción mecánica. Es una condición relativamente común con una prevalencia de 9,6 por 100.000 hombres y 37,8 por 100.000 mujeres e incidencias ajustadas por edad por cada 100.000 personas años de 2,4 para los hombres y 9,8 para las mujeres. (59) El tratamiento incluye terapias médicas (proquinéticos), toxina botulínica, estimulación eléctrica gástrica, yeyunostomía o nutrición parenteral.

El estreñimiento de tránsito lento comprende una serie de síntomas que incluyen esfuerzo para defecar, sensación de evacuación incompleta y movimientos intestinales poco frecuentes. El manejo

incluye terapias médicas como laxantes, fibra, proquinéticos y consejos sobre el estilo de vida. El procedimiento estándar utilizado para evaluar la motilidad GI superior es la gammagrafía de vaciamiento gástrico que implica la ingestión de una comida radiomarcada estandarizada, y se evalúa el vaciamiento hasta 4 horas después. El estreñimiento de tránsito lento puede ser evaluado mediante la evaluación del tránsito colónico con marcadores radiopacos en el que el paciente ingiere una serie de marcadores radiopacos y se le hace una radiografía después de un periodo predefinido (generalmente 4 o 5 días) para determinar si los marcadores han sido evacuados.

Es un desafío hacer un diagnóstico de gastroparesia. Como lo menciona Lee y cols. (60), existe un buen acuerdo en los resultados de los análisis de la cápsula de motilidad inalámbrica y de la gammagrafía de vaciamiento gástrico, pero el rendimiento diagnóstico de la cápsula no está claro y la precisión de este método no ha sido validada. Este estudio compara las características de rendimiento de ambos métodos en la evaluación del vaciamiento gástrico en pacientes con sospecha de gastroparesia.

La cápsula inalámbrica ofrece una evaluación más completa de pacientes con sospecha de gastroparesia, debido a mayor sensibilidad para detectar retardo de vaciamiento gástrico (60) y mayor rendimiento diagnóstico. Estos mejores resultados de diagnóstico podrían impactar el manejo del paciente.

Endoflip®

El Endoflip® (sonda de formación de imágenes lumbinales funcional) fue aprobado en el 2017 por la FDA, y consiste en un balón que contiene 16 electrodos ubicados cada 0,5 cm o cada 1,0 cm. Se utiliza especialmente para la evaluación de esfínteres como el cardial, piloro, esfínter anal y, potencialmente, esfínter de Oddi, aclarando que no hay sondas en el mercado para este último fin. Permite evaluar en los esfínteres y, en general, en el tracto gastrointestinal la presión, distensibilidad y elasticidad en tiempo real mediante planimetría de impedancia en área de sección transversal. Se puede ubicar bajo guía endoscópica o fluoroscópica. Se propone su uso especialmente a nivel del cardias en enfermedad por reflujo gastroesofágico, acalasia; en el piloro, permite estudios para patologías asociadas como gastroparesia y, en el esfínter anal, se propone en el estudio de pacientes con incontinencia. En el esfínter de Oddi permitiría la evaluación de la disfunción de este sugiriendo el beneficio de la esfinterotomía. (61)

Se espera que el Endoflip® permita entender mejor el comportamiento funcional de estas patologías y su evaluación permita predecir la respuesta especialmente a los tratamientos quirúrgicos en casos de reflujo gastroesofágico, acalasia, gastroparesia e incontinencia anal. También se propone como complemento en la calibración intraoperatoria de los pacientes sometidos a realización de manga gástrica en el manejo de obesidad para disminuir

complicaciones que tengan que ver con zonas de estenosis que están implicadas en fistulas y reflujo gastroesofágico posoperatorio. Múltiples estudios se realizan para estandarizar la técnica a utilizar en las diferentes patologías. (62, 63)

Referencias

1. Pariente EA, Kerlau M, Lanoé JL, Morin T, Fardeau M, Bader JP. UGI Endoscopy vs Radiography. *Gastroenterology* 1981;81(2):424-425. DOI: 10.1016/S0016-5085(81)80098-4
2. Levine MS, Rubesin SE, Laufer I. Barium studies in modern radiology: do they have a role? *Radiology*. 2009;250(1):18-22. DOI: 10.1148/radiol.2501080806
3. Rubesin SE, Levine MS, Laufer I. Double-contrast upper gastrointestinal radiography: a pattern approach for diseases of the stomach. *Radiology*. 2008;246(1):33-48. DOI:10.1148/radiol.2461061245
4. Brockmeyer JR, Simon TE, Jacob RK, Husain F, Choi Y. Upper gastrointestinal swallow study following bariatric surgery: institutional review and review of the literature. *Obes Surg*. 2012;22:1039-43. DOI: 10.1007/s11695-012-0658-4
5. Finn P, Dresner S, Wescott H, Davis PA. Routine Contrast Radiology After Oesophagectomy and Total Gastrectomy. *Gastroenterology* 2011;140(5):S1004-5. DOI: 10.1016/S0016-5085(11)64172-3
6. Levine S. Role of the double-contrast upper gastrointestinal series in the 1990s. *Gastroenterol Clin North Am*. 1995;24(2):289-308
7. Tolone S, Savarino E, Zaninotto G, Gyawali CP, Frazzoni M, de Bortoli N. High - resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A prospective comparison with surgical in vivo evaluation. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(7):981-989. DOI: 10.1177/2050640618769160
8. Ott DJ, Gelfand DW, Chen YM. Radiology and endoscopy complementary in early gastric cancer. *Gastroenterology*. 1989;97(5):1353-4. DOI: 10.1016/0016-5085(89)91726-5
9. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
10. Roman S, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease. En: Podolsky DK, Camilleri M Fitz JG,

Kaloo A, Shanahan F, Wang T, editores. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 6.^a ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2016. p. 906-28.

11. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, *et al*. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1-15. DOI: 10.1111/nmo.13067
12. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004;53(7):1024-31. DOI: 10.1136/gut.2003.033290
13. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):453-9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00427.x
14. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, *et al*. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43(7):542-7. DOI: 10.1016/j.dld.2011.01.016
15. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, *et al*. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
16. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):740-9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07398.x
17. Johnsson F, Joelsson B, Isberg PE, *et al*. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut*. 1987;28(9):1145-50. DOI: 10.1136/gut.28.9.1145
18. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal reflux monitoring. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(4):917-30. DOI: 10.1016/j.gie.2008.09.022
19. Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, Dendorfer A, Pace F, Müller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1987;93(1):85-90. DOI: 10.1016/0016-5085(87)90318-0
20. Vitale GC, Cheadle WG, Sadek S, Michel ME, Cuschieri A. Computerized 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring and esophagogastroduodenoscopy in the

- reflux patient. A comparative study. *Ann Surg.* 1984;200(6):724-8. DOI: 10.1097/00000658-198412000-00009
21. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, Gri-gioni WF, Zannoli R, Felice V, *et al.* Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 1989;34(1):71-8. DOI: 10.1007/BF01536157
 22. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW, *et al.* Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci.* 1988;33(9):1127-33. DOI: 10.1007/BF01535789
 23. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, *et al.* Twenty four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6):1037-43. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04172.x
 24. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, *et al.* Normal values and day to day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(10):1011-21. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02677.x
 25. Johnson LF, DeMeester TR, *et al.* Development of the 24 hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol.* 1986;8(1):52-8. DOI: 10.1097/00004836-198606001-00008
 26. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1988;83(4):358-61.
 27. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom association probability: an improved method for symptom analysis of 24 hour esophageal pH data. *Gastroenterology.* 1994;107(6):1741-5. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90815-x
 28. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1599-606. DOI: 10.1053/gast.2001.24840
 29. Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of anti reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut.* 2011;60(4):435-41. DOI: 10.1136/gut.2010.224824
 30. Desjardin M, Luc G, Collet D, Zerbib F. 24 hour pH-impedance monitoring on

therapy to select patients with refractory reflux symptoms for antireflux surgery. A single center retrospective study. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(1):146-52. DOI: 10.1111/nmo.12715

31. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Manta R, Frazzoni L, Melotti G. Refractory gastroesophageal reflux disease as diagnosed by impedance-pH monitoring can be cured by laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc.* 2013;27(8):2940-6. DOI: 10.1007/s00464-013-2861-3
32. Savarino E, Marabotto E, Salvador R, De Cassan C, Furnari M, Zentilin P, *et al.* Patients with non acid reflux disease and those with erosive and non erosive reflux disease have similar response to anti reflux surgical therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(4):S-611. DOI: 10.1016/S0016-5085(15)32062-X
33. Blondeau K, Tack J. Pro: impedance testing is useful in the management of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(11):2664-6. DOI: 10.1038/ajg.2009.568
34. Roman S, Bruley des Varannes S, Poudoux P, Chaput U, Mion F, Galmiche JP, *et al.* Ambulatory 24 h oesophageal impedance pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro oesophageal reflux assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(11):978-86. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00825.x
35. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Aanen MC, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Computer analysis of 24 h esophageal impedance signals. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(3):271-6. DOI: 10.3109/00365521.2010.531483
36. Prakash C, Clouse RE. Wireless pH monitoring in patients with non-cardiac chest pain. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):446-52. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00425.x
37. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wire less pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(4):329-34. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00021-2
38. Scarpulla G, Camilleri S, Galante P, Manganaro M, Fox M. The impact of prolonged pH measurements on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: 4-day wireless pH studies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2642-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01461.x
39. Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong T. Prolonged, wireless pH studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24 h catheter based pH studies. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(5):419-26. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01663.x
40. Wong WM, Bautista J, Dekel R, Malagon IB, Tuchinsky I, Green C,

- et al.* Feasibility and tolerability of transnasal/per-oral placement of the wireless pH capsule vs. traditional 24-h oesophageal pH monitoring a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(2):155-63. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02313.x
41. Penagini R, Sweis R, Mauro A, Domingues G, Vales A, Sifrim D. Inconsistency in the Diagnosis of Functional Heartburn: Usefulness of Prolonged Wireless pH Monitoring in Patients With Proton Pump Inhibitor Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(2):265-72. DOI: 10.5056/jnm14075
 42. Sweis R, Fox M, Anggiansah R, Anggiansah A, Basavaraju K, Canavan R, *et al.* Patient acceptance and clinical impact of Bravo monitoring in patients with previous failed catheter-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(6):669-76. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03923.x
 43. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, *et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172-80. DOI: 10.1136/gut.45.2.172
 44. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(8):665-8. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00289-7
 45. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(2):CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub2
 46. Van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME, *et al.* Short term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro oesophageal reflux disease like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub4
 47. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, *et al.* High prevalence of gastro esophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(3):275-85. DOI: 10.1080/00365520510011579
 48. Wang A, Mattek NC, Holub JL, Lieberman DA, Eisen GM. Prevalence of complicated gastroesophageal reflux disease and Barrett's

esophagus among racial groups in a multicenter consortium. *Dig Dis Sci.* 2009;54(5):964-71. DOI: 10.1007/s10620-009-0742-3

49. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368-79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012
50. Maurer AH. Enhancing Scintigraphy for Evaluation of Gastric, Small Bowel, and Colonic Motility. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(3):499-517. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.04.006
51. O'Malley J, Ziessman H. Nuclear Medicine and Molecular imaging: The Requisites. 5.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2020.
52. Ora M, Nazar AH, Parashar A, Kheruka S, Gambhir S. Gastric Emptying Scintigraphy: Beyond Numbers. An Observational Study to Differentiate between Various Etiologies and a Step toward Personalized Management. *Indian J Nucl Med.* 2019;34(3):194-200. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_55_19
53. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol.* 2008;36(1):44-54. DOI: 10.2967/jnmt.107.048116
54. Savarino E, de Bortoli N, Bellini M, Galeazzi F, Ribolsi M, Salvador R, et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry—A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis.* 2016;48(10):1124-35. DOI: 10.1016/j.dld.2016.06.021.
55. Hani de Ardila AC, Bernal W, Leguizamón AM, Zuliaga C, Vargas R, Vergara H, et al. Cómo realizar e interpretar una manometría esofágica de alta resolución usando la clasificación de Chicago 3.0. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2017;32(4):369-78. DOI: 10.22516/25007440.181
56. Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. Technique of functional and motility test: how to perform antroduodenal manometry. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(3):395-404. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.395
57. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut.* 2019;68(12):2238-50. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318712
58. Hasler WL. The use of SmartPill for gastric monitoring. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;8(6):587-600. DOI: 10.1586/17474124.2014.922869

59. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, *et al.* The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225-33. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.047
60. Lee AA, Rao S, Nguyen LA, Moshiree B, Sarosiek I, Schulman MI, *et al.* Validation of Diagnostic and Performance Characteristics of the Wireless Motility Capsule in Patients With Suspected Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1770-79. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.063
61. Despres C, Roman S, Leroi A, Gourcerol G. The use of impedance planimetry (Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe, EndoFLIP®) in the gastrointestinal tract: A Systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(9):e13980. DOI: 10.1111/nmo.13980
62. Saadi M, Yu D, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Características del esfínter pilórico utilizado EndoFLIP® en gastroparesia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(4):375-84. DOI: 10.1016/j.rgmx.2018.02.013
63. Kim GH. Is EndoFLIP Useful for Predicting Clinical Outcomes after Peroral Endoscopic Myotomy in Patients with Achalasia? *Gut Liver*. 2019;13(1):3-4. DOI: 10.5009/gnl18443

Sección Clínica

Sección Clínica

Autores

Fabio Leonel Gil Parada
Raúl Antonio Cañadas Garrido
Fernando García del Risco
Luis Ignacio Londoño Álvarez
Emiro Alfonso Meisel
Pedro Nel Aponte Ordoñez
María Alejandra Castro Rodríguez
Gustavo Adolfo Reyes Medina
Gustavo Landazábal Bernal
María Eugenia Manrique Acevedo
Fabián Valle Carrión
Antonio María Martínez
Luis Fernando Álvarez
Héctor Adolfo Polanía Lizcano

Manifestaciones clínicas

Fabio Leonel Gil Parada

Gastroenterólogo de la Pontificia Universidad Javeriana
Clínica Universitaria Colombia
Magíster en Epidemiología de la Universidad CES - Universidad del Rosario
Expresidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
Expresidente de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Abreviaturas: ERGE (Enfermedad por reflujo gastroesofágico), SVC (Síndrome de vómito cíclico), SHC (Síndrome de hiperémesis cannabinoide).

Introducción

Para el diagnóstico de la enfermedad subyacente que motiva la consulta, el profesional de la salud debe acudir al patrón de reconocimiento de los síntomas, los signos y la evidencia desde la investigación clínica. Requiere del conocimiento de la biología, determinantes de la salud y la enfermedad; la anatomía, fisiopatología y taxonomía. Con esta premisa, a continuación se describen los principales síntomas que pueden estar originados en el estómago. Para su evaluación y aplicación se debe recurrir al profesionalismo, juicio clínico y experticia, involucrando la perspectiva del paciente y su población, que permita un mejor acercamiento diagnóstico con implicaciones terapéuticas efectivas para la satisfacción, mejoría y mantenimiento de la salud de la comunidad. (1)

Desde el punto de vista etiológico en el contexto de esta publicación, los síntomas pueden tener dos orígenes: por una parte, aquellos con una causa orgánica, sistémica o metabólica, que puede ser identificada por los procedimientos diagnósticos tradicionales, como se describe en los respectivos capítulos y que mejoran cuando se resuelve la patología subyacente; por otra, motivo principal de esta sección, están los síntomas en pacientes sin una lesión específica identificable, originados en el estómago y más frecuentemente denominados como funcionales. Estos síntomas afectan negativamente la calidad de vida, generan estrés emocional, interfieren con la actividad física, el desempeño social y la productividad laboral, y trastornan el sueño.

Dolor abdominal

La historia de la presentación del dolor y el examen físico son suficientes para determinar la causa orgánica o no orgánica del dolor abdominal en el 79 % de los pacientes. La localización del dolor es una parte clave para determinar los órganos afectados. Comprender la derivación embriológica de los órganos gastrointestinales ayuda a reducir las posibilidades del diagnóstico diferencial. La localización en el epigastrio es altamente específica para los órganos originados en el intestino anterior, incluyendo el estómago, el páncreas, el hígado y el duodeno proximal. (2)

Un síntoma es un cambio notable que experimenta el paciente en el cuerpo o sus partes, que informa como diferente a lo normal, y que puede interpretarse o no como significativo. (3) El dolor, como síntoma originado en el estómago, puede ser atípico referido en varios sitios del abdomen; además, el tamaño de la lesión, cuando se presenta, puede no corresponder con la intensidad del dolor. Hacia el epigastrio, el dolor usualmente está enmarcado en el contexto de la dispepsia o “indigestión”, por lo que se describe su manifestación acorde a la asociación, que en la mayoría de los casos, cuando no se encuentra una alteración estructural específica identificable, es tradicionalmente referido como funcional. (4)

Los criterios de Roma III, reiterados en la versión de Roma IV, definen la dispepsia funcional como la presencia de llenura posprandial molesta, saciedad temprana, dolor

o ardor epigástrico en ausencia de enfermedad estructural o metabólica, presente en los últimos tres meses y con inicio al menos seis meses antes del diagnóstico. Con una prevalencia mundial estimada entre el 4,5 % y el 40 %, el paciente puede presentar malestar posprandial, caracterizado por síntomas relacionados con la comida, como la llenura posprandial y saciedad temprana, que deben ser tan severos que impactan las actividades diarias o previenen terminar el alimento por al menos tres días por semana; también se puede presentar el síndrome del dolor epigástrico, caracterizado por síntomas que no se relacionan con las comidas, tales como dolor o ardor epigástrico, que impactan las actividades diarias y ocurre al menos una vez por semana, y en muchos casos también se puede manifestar tardíamente después de comer.

En el capítulo de gastroparesia se profundizan los aspectos relacionados con la llenura y la saciedad. Los pacientes con dispepsia —más prevalente en mujeres— tienen una reducción en su calidad de vida y experimentan incremento en los costos del cuidado de la salud con pérdida de la productividad. Se han descrito como factores de riesgo asociados las infecciones gastrointestinales, diarrea del viajero, uso de antibióticos, ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), abuso en la infancia, exposición temprana a microbios, tabaquismo, sobrepeso, obesidad, estrés y factores psicológicos. (5-7)

Por el origen embriológico del estómago en el intestino anterior, cuando genera

dolor, este es referido hacia el epigastrio con mayor frecuencia, pero la descripción verbal por parte del paciente puede ser ambigua, por lo que se ha propuesto el uso de representaciones pictóricas diseñadas para ilustrar su naturaleza, evaluación y evolución de los síntomas, que resultan efectivas para mejorar la comprensión y recuerdo de la información proporcionada. Los pictogramas facilitan la comunicación, el entendimiento del patrón sintomático en el contexto de las diferencias culturales, educativas, sociales y lingüísticas entre las diferentes poblaciones. Estas herramientas permiten documentar los síntomas desde la perspectiva de los pacientes, basados en modelos conceptuales descritos en la literatura para la mejor comprensión de lo que el paciente siente y quiere transmitir para recibir soluciones; se pueden construir e implementar con representaciones gráficas o el uso de dispositivos electrónicos, a manera de diario discriminando múltiples ítems y escalas para la medición de severidad. (8, 9)

Patogénesis

La dispepsia funcional se atribuye al vaciamiento gástrico retardado, hipersensibilidad a la distensión gástrica, empeoramiento en la acomodación del estómago proximal a las comidas, que produce una distribución desproporcionadamente mayor a lo normal del volumen hacia el antro, además de las alteraciones duodenales relacionadas con la hipersensibilidad a los ácidos, lípidos, cambios inflamatorios

con incremento en el conteo de eosinófilos y mastocitos en las biopsias, incremento en la permeabilidad de la mucosa e inflamación de bajo grado con cambios neuronales en la submucosa. La disfunción de la integridad de la mucosa duodenal, por alteración del contenido duodenal o disbiosis, puede generar activación del sistema inmune local y sistémico con disturbios en las señales de los mecanismos de retroalimentación duodenogástrica con trastornos neuronales en los nervios aferentes. El grado de hipersensibilidad visceral se correlaciona con la severidad de los síntomas. Además, el estrés puede ser mediado por incremento de la permeabilidad duodenal y la activación inmune, por lo que muchos pacientes lo identifican como un disparador de sus síntomas, mientras que en otros pacientes se asocia a mayor riesgo de enfermedades atópicas y autoinmunes. (10-12)

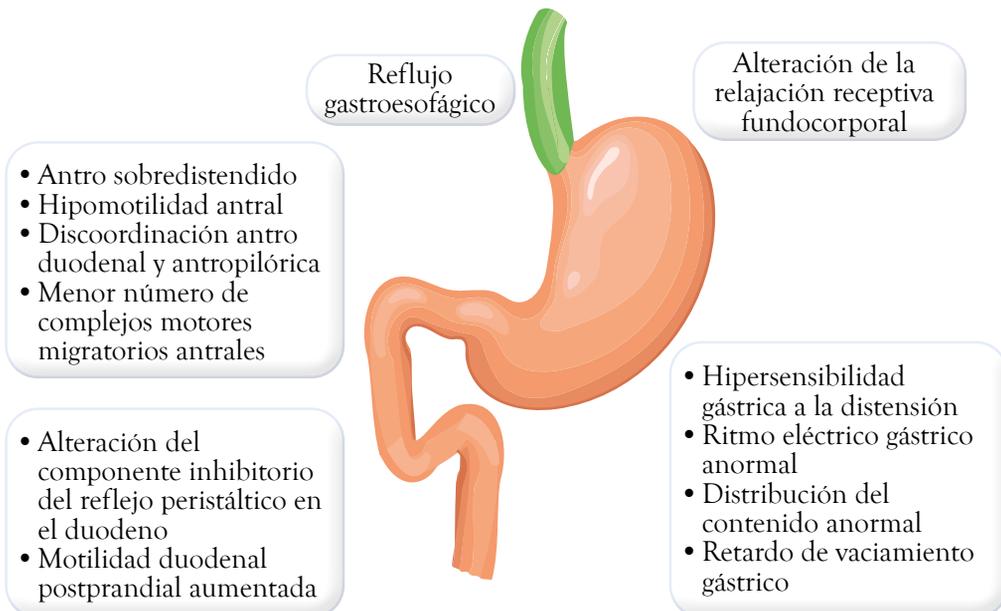
Se ha descrito susceptibilidad y alteración genética que pueden estar influenciadas por alteraciones epigenéticas condicionadas por factores ambientales, alimentarios, alérgenos y patógenos, que interactúan con la inmunidad innata y respuesta inmune adaptativa. La alergia se ha relacionado con la eosinofilia duodenal y los síntomas de dispepsia. Una infección gastrointestinal aguda puede disparar los síntomas en pacientes susceptibles, como se ha descrito después de disentería o gastroenteritis por *Salmonella* que, por ejemplo, sugiere relación con una respuesta inmune residual alterada y cambio en el microbioma residente a

través de desplazamiento por patógenos o por el uso de antibióticos. Una revisión sistemática de la activación del sistema inmune en dispepsia funcional muestra un incremento en las células T ayudadoras circulantes que expresan marcadores de migración o recirculación (*homing*) a la mucosa intestinal, en respuesta a las células presentadoras de antígeno, por pérdida de la homeostasis mucosa. El aumento en la secreción de ácido gástrico hacia el duodeno puede activar los nervios sensitivos e inducir dolor. Finalmente, el cigarrillo se asocia con un incremento del riesgo de 50 % de dispepsia funcional cuando se compara con los que nunca han fumado. (13)

En biopsias gástricas y duodenales se evidencia hiperplasia de mastocitos con incremento en la liberación de histamina y triptasa, asociada a la sensibilización de nervios periféricos con mayores niveles del factor neurotrófico derivado de una

línea de células gliales, en estrecha asociación entre nervios y mastocitos, con el conocido sinergismo para activar neuronas. También se ha descrito que eosinófilos y mastocitos degranulan cerca a las neuronas entéricas, y proveen un mecanismo para la excitación sensorial que puede ser percibido por el sistema nervioso entérico y central. Los niveles de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, así como de células T efectoras, se incrementan y relacionan con la intensidad de los síntomas y empeoramiento del vaciamiento gástrico. Se registra un incremento en la respuesta de los linfocitos T ayudadores tipo 2 CD4+, potentes productores de interleucinas (4, 5, 13) involucradas en el reclutamiento, activación de eosinófilos y mastocitos. Las citoquinas en el torrente sanguíneo desde el intestino también pueden generar señales en el cerebro, lo que permite una comunicación cruzada entre el sistema inmune, el cerebro y el intestino (**Figura 6.1**). (7, 12)

A



B

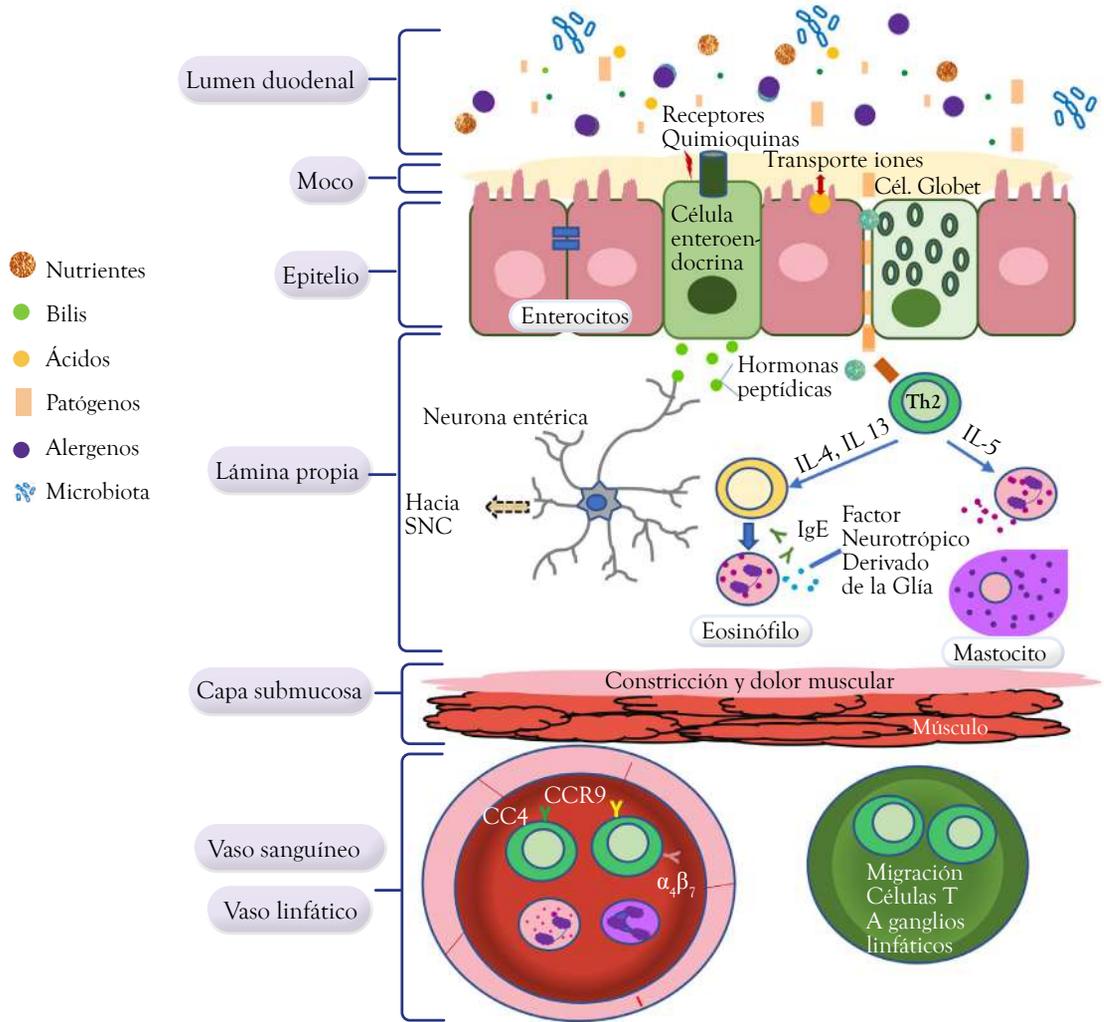


Figura 6.1. Fisiopatología de la dispepsia. **A.** Esófago, estómago y duodeno; **B.** Pared intestinal. **Fuente:** adaptada de (7).

Más del 30 % de los síntomas se asocian a una actividad atípica del complejo motor migratorio, principalmente consistente en ondas retrógradas o contracciones agrupadas que no se propagan, con la consecuente alteración en el vaciamiento gástrico, actividad intestinal refleja hasta el incremento de la quimio y mecanosen-sibilidad. (7)

Se ha documentado una alteración en la activación neuronal en respuesta a la distensión gástrica en comparación con individuos sanos. Hay alteraciones en la conectividad funcional de regiones del cerebro en reposo y diferencias en las estructuras cerebrales medidas, incluyendo volumen regional de materia gris y microestructura de materia blanca, con al-

teraciones en los sistemas de neurotransmisores centrales, incluyendo el sistema serotoninérgico y endocanabinoide. La distensión gástrica activa la corteza prefrontal somatosensorial y ventrolateral. El dolor se transmite al cerebro principalmente por el tracto espinotalámico, del tálamo a la ínsula, el hipotálamo y la amígdala, así como a niveles corticales más altos como el cíngulo y cortezas prefrontales. La disminución en la motilidad antral inducida por el estrés puede estar asociada a disminución del tono vagal, más que incremento del tono simpático. Una revisión sistemática de estudios funcionales con neuroimágenes concluye que regiones como la corteza frontal y somatosensorial muestran anomalías. En resumen hay una modulación anormal central (cerebro a intestino) y señales de hiperactividad visceral sensorial (intestino a cerebro), activadas o reguladas por factores psicológicos, en respuesta al estrés del eje hipotalámico-pituitario-adrenal con evidencia de interacción bidireccional. (11, 14)

Reflujo

La enfermedad por reflujo gastroesofágico, definida como el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago, se asocia a síntomas molestos que impactan la calidad de vida, más frecuentemente pirosis y regurgitación ácida en los últimos tres meses. En la práctica cotidiana, se observa su presentación en relación con el estómago, entre otras cosas, por el empeoramiento

en la acomodación del fondo gástrico a las comidas que se ha vinculado con el aumento en las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, principal mecanismo subyacente que potencia el verdadero reflujo patológico, como una manifestación de origen gástrico, asociado al vaciamiento gástrico retardado. En este sentido también se ha documentado incremento patológico del reflujo ácido por pH-metría en 20 %-30 % de los casos de dispepsia funcional. Esto puede ocurrir en el momento de presentación de la dispepsia o posteriormente. El inicio de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con dispepsia, inicialmente libres de síntomas de reflujo, puede ser debido a un aumento en la carga de ácido en el tercio distal del esófago o una manifestación de pirosis funcional secundaria al desarrollo de hipersensibilidad esofágica. La eosinofilia duodenal también se ha asociado recientemente a mayor riesgo de inicio de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con dispepsia funcional, aunque en el pasado fueron consideradas enfermedades estrictamente separadas. (15)

En general, la prevalencia de superposición entre síntomas de dispepsia y ERGE puede variar entre 1,9 % y 27,7 %. En un metaanálisis, se registra 7,41 % (intervalo de confianza (IC): 4,55 %-11,84 %) de superposición entre la ERGE con dispepsia funcional en la población general; 41,15 % (IC: 29,46 %-53,93 %) de ERGE con síntomas de dispepsia funcional, y 31,32 % (IC: 19,43 %-46,29 %) de dispepsia funcional

con síntomas de ERGE, aunque se describen diferentes criterios diagnósticos a lo largo de los estudios clínicos. (6)

Náuseas y vómitos

Las náuseas y vómitos están comúnmente asociados y el enfoque clínico es similar, con presentación crónica más de cuatro semanas, y aguda, menor a siete días. Esta diferenciación es importante porque la mayoría de los casos agudos representan una afección médica transitoria, autolimitada o efecto secundario de una medicación. Las náuseas, derivadas de la palabra griega *nautia* ('mareo'), se definen como una sensación de malestar vaga y desagradable, que puede producir vómitos, típicamente experimentada en el epigastrio o garganta. Este es un síntoma subjetivo que puede estar precedido de sensación de anorexia y acompañado de síntomas objetivos como palidez, hipersalivación, diaforesis y taquicardia. El vómito (en latín *vomere*, 'descargar') es el resultado de la interacción

de los músculos inspiratorios y expiratorios, que conducen a la expulsión oral (raramente nasal) forzada del contenido gastrointestinal asociado a la contracción de los músculos abdominales, los de la pared del tórax, diafragma y orofaringe. Esta es una respuesta esencial de supervivencia porque, aunque el consumo de alimentos es un elemento clave, puede exponer al organismo a toxinas, comidas alteradas y microorganismos patógenos. Las náuseas y vómitos también involucran todas las implicaciones de los trastornos de la interacción cerebro-intestino. (16-18)

Las náuseas son menos prevalentes que el dolor epigástrico y con frecuencia se presentan asociadas a otros síntomas. La prevalencia del síndrome de náuseas y vómitos crónicos es desconocida, aunque se ha descrito en el 2,2% de una población entrevistada por Internet, mientras que se estima que en el 3 %-14 % de los adultos con náuseas y vómitos inexplicables, por el síndrome de vómitos cíclicos (SVC) (Tabla 6.1). (4, 19)

Tabla 6.1. Náuseas y vómitos

B3: Criterios diagnósticos para los trastornos de náuseas y vómitos		
B3a: Síndrome de náuseas y vómitos crónicos	B3b: Síndrome de vómitos cíclicos	B3c: Síndrome de hiperemesis cannabinoide
Criterios cumplidos durante los últimos tres meses con inicio de síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico. Debe incluir todo lo siguiente para cada uno:		
1. Náuseas molestas (es decir, lo suficientemente graves como para afectar las actividades habituales), que ocurren al menos un día por semana o uno o más episodios de vómitos por semana.	Episodios estereotipados de vómitos con respecto al inicio (agudo) y la duración (menos de una semana).	1. Vómitos episódicos estereotipados que se asemejan al síndrome de vómitos cíclicos en términos de inicio, duración y frecuencia.

<p>2. Vómitos autoinducidos; los trastornos de la alimentación, la regurgitación o la rumia están excluidos.</p> <p>3. No hay evidencia de enfermedades orgánicas, sistémicas o metabólicas que puedan explicar los síntomas en las investigaciones de rutina (incluso en la endoscopia superior).</p>	<p>1. Al menos tres episodios discretos en el año anterior y dos episodios en los últimos seis meses, que ocurren con al menos con una semana de diferencia.</p> <p>2. Ausencia de vómitos entre episodios, pero pueden presentarse otros síntomas más leves entre ciclos.</p>	<p>2. Presentación después del consumo excesivo prolongado de cannabis</p> <p>3. Alivio de los episodios de vómitos por el cese sostenido del consumo de cannabis.</p>
	<p>Observaciones: historia personal o familiar asociada a migraña</p>	<p>Observaciones: puede estar asociado con el comportamiento patológico del baño (baños o duchas calientes prolongados)</p>

Fuente: adaptada de (4).

El SVC se caracteriza por episodios estereotipados, recurrentes, de náusea severa y vómitos. El diagnóstico usualmente se hace 5-6 años después del inicio de los síntomas y los pacientes ya han consultado en promedio 15 veces a urgencias antes de este. Tiende a presentarse con mayor frecuencia en pacientes de raza blanca, mujeres y hacia la edad promedio de 35 años, aunque se describía más en la infancia. Son cuatro fases en su presentación clínica: una fase de pródromos, como la migraña (náusea, sudoración, fatiga, malestar abdominal, sensación de frío o calor, pánico, insomnio); una fase emética, que puede ser tan intensa hasta con 30 episodios diarios, frecuentemente asociados a dolor abdominal, cefalea con foto y fonosensibilidad, diarrea, salivación, vértigo; y dos fases más, una de recuperación y otra de periodos

asintomáticos entre las crisis, aunque también se describen síntomas leves de náusea o dispepsia. Se pueden asociar a la menstruación o diabetes; también se pueden precipitar por la gestación, estrés, eventos desagradables, privación de sueño, infecciones, comidas, cinetosis, medicamentos, y ciertos alimentos como el chocolate y el queso.

Muchos pacientes muestran reducción gradual de los síntomas con el tiempo, mientras otros progresan con náuseas y vómitos diariamente sin intervalos asintomáticos. Un tercio de los pacientes con este presunto diagnóstico reporta uso de marihuana. Inicialmente, se ha atribuido a factores psicosociales, pero recientemente se ha asociado a mutaciones en el DNA mitocondrial. Aunque los pacientes están sintomáticos solamente el

10 % del tiempo, el impacto económico es mayor; médica y socialmente, es incapacitante, tanto que muchos paciente son sometidos a cirugías innecesarias como colecistectomías, apendicectomías y laparotomías. (16, 18)

La marihuana es la droga ilícita más frecuentemente utilizada en el mundo, con ascenso dramático en la cantidad de usuarios, como consecuencia de las leyes que permiten su aplicación medicinal, recreacional y dosis para uso personal. El síndrome de hiperémesis cannabinoide (SHC) descrito desde 2004 se caracteriza por ciclos de náuseas, vómitos y dolor abdominal difuso en usuarios de cannabis (al menos semanalmente). Los episodios agudos pueden ser precipitados por el estrés o el ayuno en los consumidores crónicos de cannabis. Típicamente, entre el 90 % y el 100 % de los pacientes reporta el deseo compulsivo por las duchas o baños calientes para aliviar los síntomas. Si el paciente niega el consumo, pero la sospecha clínica persiste, se recomienda la evaluación de drogas en orina. En muchos casos se descubre tardíamente, y pueden pasar en promedio 4,1 años entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la asociación, con las implicaciones que tienen las múltiples admisiones hospitalarias, costosas investigaciones y complicaciones como arritmias severas, deshidratación, trastornos electrolíticos y falla renal. Los pacientes suelen ser menores de 50 años y el cuadro clínico se resuelve dentro de las primeras dos semanas después de suspender el consumo. (20)

Sin sustrato orgánico, estos pacientes han sido remitidos al psiquiatra con supuesto vómito psicógeno, bulimia o SVC. El 70 % de los pacientes reporta más de siete episodios por año. Este síndrome puede ser dividido en tres fases:

1. *Fase prodrómica*, que se caracteriza por náuseas, malestar abdominal y miedo a los vómitos. Los hábitos alimenticios son normales y el peso estable. No hay necesidad compulsiva de tomar duchas calientes en esta etapa y los pacientes tienden a continuar o incluso aumentar su consumo de cannabis, con la esperanza de aliviar sus síntomas con el conocido efecto antiemético de la sustancia.
2. *Fase hiperemética*, que suele durar 24 a 48 horas y se caracteriza por vómitos incoercibles graves (hasta cinco veces por hora); estos síntomas son resistentes a los antieméticos convencionales. En la mayoría de los casos, hay dolor abdominal leve y difuso. Durante esta fase, es cuando se observa la necesidad compulsiva de tomar duchas calientes para aliviar temporalmente los síntomas. Este alivio depende de la temperatura: cuanto más caliente es el agua, más eficaz es y los pacientes a veces se queman. Los pacientes tienen disminución del apetito y se observa pérdida de peso en el 83 % de los pacientes.
3. *Fase de recuperación*, que comienza cuando se detiene el consumo de

cannabis. Los síntomas se resuelven en unos pocos días (96,8 % de los casos). El paciente recupera los hábitos alimenticios normales y desaparece la necesidad compulsiva de tomar duchas calientes. (21-23)

Eructos

La ingestión de aire es normal. Mediante la peristalsis esofágica y la relajación de los esfínteres esofágicos, el aire ingerido se puede acumular, pero existe un sistema de ventilación fisiológico para proteger contra la dilatación extrema. Eructar se define como un escape repentino del aire desde el esófago o el estómago hacia la faringe, que puede ser audible o silencioso. Se considera un evento fisiológico que normalmente ocurre hasta 30 veces al día. Sin embargo, los eructos excesivos pueden convertirse en motivo de consulta cuando son repetitivos e interfieren en la actividad diaria, afectan la calidad de vida de los pacientes y pueden presentarse en más del 50 % de los pacientes con dispepsia. En la evaluación cuidadosa se debe asegurar la ausencia de disfagia y pérdida de peso, como síntomas de alarma que descartan su origen funcional. (4, 24)

Hay dos tipos de eructos: supragástrico y gástrico. El eructo supragástrico se considera como una reacción involuntaria a una sensación desagradable en el abdomen o región retroesternal que no ocurre durante el sueño, el habla o la distracción

del paciente. Se produce por succión de aire, cuando los pacientes contraen inconscientemente la parte del músculo esquelético del diafragma, lo que genera una presión negativa en el esófago y, cuando el esfínter esofágico superior se relaja, la diferencia de presión entre la faringe y la atmósfera da como resultado la entrada rápida de aire al esófago; posteriormente, ese aire sale nuevamente del esófago durante el esfuerzo que se percibe como eructo. Otro mecanismo es la inyección de aire, que se produce por contracción voluntaria de la base de la lengua que da como resultado una presión faríngea elevada y una presión esofágica sin cambios, lo que da como resultado un empuje de aire desde la faringe hacia el esófago. Nuevamente, se expulsa el aire del esófago durante el esfuerzo. Pueden asociarse a eventos estresantes, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, bulimia y encefalitis. Se diferencia del eructo gástrico, que ocurre por la liberación impetuosa de aire desde el estómago a través de la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior. (24)

Las manifestaciones clínicas también pueden ser causadas por masticar chicle en exceso, ingesta de bebidas carbonatadas, comer demasiado rápido, vaciamiento gástrico retardado, distensión gástrica que induce eructos, hipersensibilidad gástrica con eructos compensatorios o una respuesta conductual condicionada por factores psicológicos y hábitos alimentarios alterados que se asocian a un aumento en la deglución de gas. (25-27)

Referencias

1. Richardson WS. The practice of evidence-based medicine involves the care of whole persons. *J Clin Epidemiol.* 2017;84:18-21. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.02.002
2. Natesan S, Lee J, Volkamer H, Thouréen T. Evidence-Based Medicine Approach to Abdominal Pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(2):165-90. DOI: 10.1016/j.emc.2015.12.008
3. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00223-7 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
4. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, *et al.* Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
5. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, *et al.* Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99-114e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
6. Geeraerts A, Van Houtte B, Clevers E, Geysen H, Vanuytsel T, Tack J, *et al.* Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? *Am J Gastroenterol.* 2020;115(8):1167-82. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000619
7. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, *et al.* Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17081. DOI: 10.1038/nrdp.2017.81
8. Tack J, Carbone F, Holvoet L, Vanheel H, Vanuytsel T, Vandenberghe A. The use of pictograms improves symptom evaluation by patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(5):523-30. DOI: 10.1111/apt.12855
9. Taylor F, Higgins S, Carson RT, Eremenco S, Foley C, Lacy BE, *et al.* Development of a Symptom-Focused Patient-Reported Outcome Measure for Functional Dyspepsia: The Functional Dyspepsia Symptom Diary (FDSD). *Am J Gastroenterol.* 2018;113(1):39-48. DOI: 10.1038/ajg.2017.265
10. Beeckmans D, Farré R, Riethorst D, Keita ÁV, Augustijns P, Söderholm JD, *et al.* Relationship between bile salts, bacterial translocation, and duodenal mucosal integrity in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(5):e13788. DOI: 10.1111/nmo.13788
11. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel

- concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 2020;69(3):591-600. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318536
12. Talley NJ. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver*. 2017;11(3):349-57. DOI: 10.5009/gnl16055
 13. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Tangible pathologies in functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019;40-41:101650. DOI: 10.1016/j.bpg.2019.101650
 14. Suciú A, Popa SL, Dumitrascu DL. Upper Gastrointestinal Sensitization and Symptom Generation. *J Med Life*. 2019;12(4):316-21. DOI: 10.25122/jml-2019-0111
 15. Ronkainen J, Aro P, Walker MM, Agréus L, Johansson SE, Jones M, et al. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(1):24-32. DOI: 10.1111/apt.15308
 16. Popa SL, Chiarioni G, David L, Golea GI, Dumitrascu DL. Functional Emesis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(3):319-25. DOI: 10.15403/jgld-236
 17. Lacy BE, Parkman HP, Camilleri M. Chronic nausea and vomiting: evaluation and treatment. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(5):647-59. DOI: 10.1038/s41395-018-0039-2
 18. Bhandari S, Jha P, Thakur A, Kar A, Gerdes H, Venkatesan T. Cyclic vomiting syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Auton Res*. 2018;28(2):203-9. DOI: 10.1007/s10286-018-0506-2
 19. Aziz I, Palsson OS, Whitehead WE, Sperber AD, Simrén M, Törnblom H. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Associations for Rome IV Functional Nausea and Vomiting Disorders in Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):878-86. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.020
 20. Chocron Y, Zuber JP, Vaucher J. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *BMJ*. 2019;366:l4336. DOI: 10.1136/bmj.l4336
 21. Deceuninck E, Jacques D. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a review of the literature. *Psychiatr Danub*. 2019;31(3):390-4.
 22. Richards JR. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Pathophysiology and Treatment in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2018;54(3):354-63. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.010
 23. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis,

Pathophysiology, and Treatment—a Systematic Review. *J Med Toxicol.* 2017;13(1):71-87. DOI: 10.1007/s13181-016-0595-z

24. Zad M, Bredenoord AJ. Chronic Burping and Belching. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2020. DOI: 10.1007/s11938-020-00276-0
25. Wilkinson JM, Cozine EW, Loftus CG. Gas, Bloating, and Belching: Approach to Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2019;99(5):301-9.
26. Caballero N, Marin I, Serra J. Responses to gastric gas in patients with functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e13963. DOI: 10.1111/nmo.13963
27. Caballero N, Serra J. Gas swallow during meals in patients with excessive belching. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(9). DOI: 10.1111/nmo.13128

Gastropatía hipertrófica y eosinofílica

Dr. Raúl Antonio Cañadas Garrido

Md. Internista- Gastroenterólogo
Profesor Asociado de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana
Gastroenterólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá-Colombia
Jefe Unidad de endoscopia digestiva, Clínica de Marly, Bogotá-Colombia
Expresidente Asociación Colombiana de Endoscopia digestiva

Abreviaturas: GEE (Gastroenteritis eosinofílica), TGI (Tracto gastrointestinal), IL (Interleucina), FNT (Factor de necrosis tumoral), Th2 (T helper 2), LT (Leucotrienos), TGF (Factor de crecimiento transformante), TC (Tomografía axial computarizada), IgE (Inmunoglobulina E), PAI (Pancreatitis autoinmune), CMV (Citomegalovirus), AINE (Antiinflamatorio no esteroide).

Introducción

Existen diversas clasificaciones de las gastritis y gastropatías basadas en criterios clínicos, etiológicos, endoscópicos o patológicos, pero no existe una clasificación totalmente aceptada en la actualidad. Sin embargo, cuando se tienen presentes los últimos tres aspectos mencionados, se encuentran propuestas que engloban el total de las entidades patológicas. Es así como se conforma el conjunto de las gastritis de tipo específico —que incorpora la gastropatía o gastritis eosinofílica— y la gastropatía

hipertrófica que contempla la enfermedad de Ménétrier, el síndrome de Zollinger-Ellison y la gastropatía hiperplásica secretora. En este capítulo se enfatizará en los aspectos relacionados con la gastropatía eosinofílica y la enfermedad de Ménétrier por ser las dos grandes exponentes dentro de los grupos mencionados.

En relación al primer grupo, la gastropatía eosinofílica (GEE), se inicia el capítulo con la mención de algunos aspectos relevantes de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos que constituyen una variedad de

trastornos caracterizados por infiltración eosinofílica patológica del esófago, estómago, intestino delgado o colon y conducen a disfunción orgánica y síntomas clínicos. Clásicamente la presentación clínica específica depende de la ubicación (órgano) y extensión (invasión de capa) de la infiltración eosinofílica, siendo la esofagitis eosinofílica la más común de estos trastornos.

La *gastroenteritis eosinofílica primaria* es una entidad extremadamente rara, con pocos datos epidemiológicos para estimar su verdadera frecuencia. Desde su descripción original en 1937, menos de 400 casos han sido reportados en la literatura. Puede afectar a cualquier grupo etáreo, pero la mayor incidencia está entre la tercera a quinta década de la vida con un ligero predominio entre sexo masculino de aproximadamente 1,4:1. También es conocida como gastroenteropatía alérgica e incorpora un subgrupo de pacientes que tienen en común un componente alérgico asociado, afirmación basada en que la mayoría exhiben un incremento de la IgE total y de los niveles de IgE específicos de alimentos. Está estrechamente relacionada con eosinofilia periférica con biopsias gástricas que demuestran infiltración de eosinófilos, que llega a comprometer una o más capas del tracto gastrointestinal (TGI) y en donde endoscópicamente tiene una amplia gama de manifestaciones que van desde hallazgos tenues e irrelevantes hasta datos semiológicos clave, como lo son la obstrucción del tracto de salida gástrico (asociada a pliegues gástricos prominentes

o engrosados), nodularidades e incluso ulceraciones extensas que en ocasiones son visualmente indiferenciables de las neoplasias, pero con el sello histológico marcado por la infiltración eosinofílica con abscesos eosinofílicos de las criptas, necrosis y regeneración epitelial. (1)

Se puede afirmar que se trata de un trastorno benigno, aunque se desconoce el curso natural de la enfermedad; además, se debe mencionar que existen los trastornos secundarios vinculados a la gastroenteritis eosinofílica con una presentación y pronóstico muy diferentes como lo son el síndrome hipereosinofílico, la enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, vasculitis, enfermedad del tejido conectivo (esclerodermia), infecciones (*Helicobacter pylori*, parásitos) y lesión o hipersensibilidad por medicamentos.

Por su parte, la *gastropatía hipertrófica* que se abordará en la segunda sección del capítulo, cobija aquellos trastornos caracterizados por engrosamiento de los pliegues del cuerpo y del fondo gástrico evidenciados por métodos endoscópicos o radiológicos. Entre ellos se encuentran la enfermedad de Ménétrier, el síndrome de Zollinger-Ellison y la gastropatía hiperplásica hipersecretoria. Histológicamente muestran, en común, hiperplasia foveolar con dilataciones quísticas, asociada a infiltrado inflamatorio que puede o no estar presente. La enfermedad de Ménétrier, su principal exponente, se asocia generalmente a una gastropatía con pérdida de proteínas y a hipoclorhidria, mientras

que su variante, la gastropatía hiperplásica hipersecretora, se asocia a secreción ácida normal o aumentada e hiperplasia de células parietales y principales con o sin pérdida gástrica excesiva de proteínas. Como se mencionó anteriormente, el capítulo enfatizará en la enfermedad de Ménétrier dada su importancia y relevancia histórica y clínica.

Gastroenteritis eosinofílica

En 1937, Kaijser describe la gastroenteritis eosinofílica por primera vez y luego, en 1970, Klein y colaboradores definen tres tipos con base en las manifestaciones clínicas y la profundidad de compromiso (enfermedad de la mucosa, predominantemente enfermedad muscular y enfermedad serosa). (2) Con todo ello, y a pesar de estar mejor caracterizada, a la fecha se han reportado menos de 400 casos, tal vez debido a su baja incidencia; sin embargo, sigue presente la inquietud por la existencia de un subdiagnóstico significativo frecuentemente relacionado con la presencia de síntomas vagos o con el desconocimiento de las implicaciones del eosinófilo en el TGI que puede hacer que pase desapercibido para el clínico o el patólogo. (3) De hecho, estudios recientes demuestran que la incidencia está incrementando, pero al ser un trastorno infrecuente se enfrenta regularmente a error diagnóstico por la falta de sospecha clínica y hallazgos endoscópicos inespecíficos, situación que

puede ocurrir hasta el 4,6 % de casos en las series publicadas. (4)

En el estudio de los trastornos eosinofílicos primarios del tracto gastrointestinal (TGI) el eosinófilo es el gran protagonista como célula efectora del sistema inmune y, en ese sentido, en su activación se identifica con la interleucina 5 (IL5) —una citocina clave para la diferenciación y proliferación de eosinófilos— mientras las eotaxinas promueven el reclutamiento de eosinófilos maduros para el intestino. Estas eotaxinas juegan, entonces, un papel fundamental en la regulación de los niveles de eosinófilos en el intestino, como lo demuestra una alta expresión de ARNm de eotaxina por las células intestinales. Al activarse, los eosinófilos liberan múltiples agentes citotóxicos y citocinas inmunomoduladoras, lo que resulta en inflamación local y daño tisular. Por lo tanto, los eosinófilos cumplen un papel vital en los mecanismos de defensa, pero tras su estímulo permanente y su acumulación pasan de ser protectores a provocadores de una cascada inflamatoria que puede precipitar los trastornos infiltrativos primarios de esófago, estómago e intestino que configuran la esofagitis, gastroenteritis y colitis eosinofílica. Estas células son habitantes habituales del TGI excepto del esófago y con el paso del tiempo y el incremento notorio de trastornos alérgicos las respuestas de hipersensibilidad a los alérgenos pueden ser un factor gatillo hacia el reclutamiento y activación de los eosinófilos. De allí, el incremento en el interés, durante las últimas décadas, por el estudio de los trastornos eosinofílicos primarios del TGI.

Fisiología y patofisiología del eosinófilo

Los eosinófilos se describieron por primera vez hace más de un siglo, caracterizados como glóbulos blancos granulares que se tiñen fácilmente con eosina. Estos granulocitos afines al ácido son las células inflamatorias involucradas, predominantemente, en trastornos alérgicos y parasitarios en los vertebrados. Los eosinófilos comienzan la vida y residen en la médula ósea durante 8 días mientras están madurando. La diferenciación de la célula madre hematopoyética a eosinófilos en la médula ósea depende de una serie de citoquinas y factores de crecimiento. En presencia de interleucina 1 (IL1), IL3, y

factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, las células madre se convierten en precursoras de eosinófilos. La diferenciación termina y cualquier proliferación posterior es dependiente de la presencia de IL5. Luego, los eosinófilos se reubican en la circulación periférica por un periodo de 8 a 12 horas para, finalmente, viajar a tejidos específicos – predominantemente el tubo gastrointestinal– con mayor afinidad a superficies epiteliales que interactúan con el medio externo (TGI, piel) donde residen durante al menos 1 semana. (5)

Yan *et al.* (5) muestran un interesante modelo del funcionamiento y los pasos del eosinófilo en el TGI (Figura 7.1).

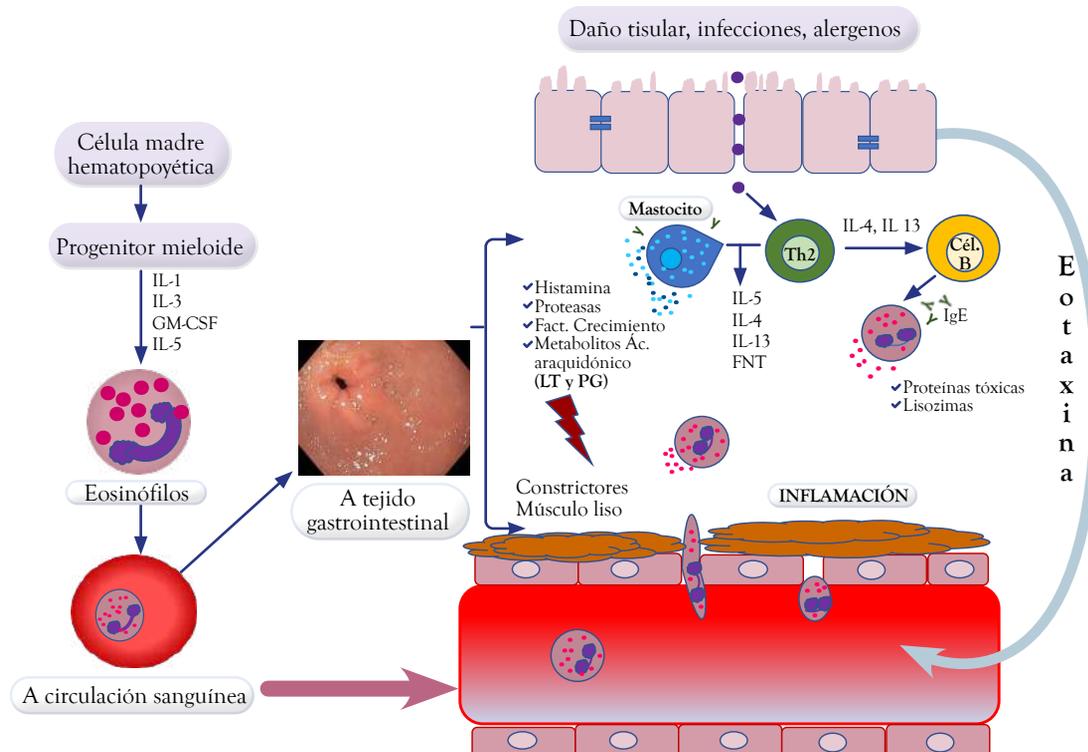


Figura 7.1. Interacción del eosinófilo en el tracto gastrointestinal.

Fuente: adaptada de (5).

La activación de eosinófilos responde a varios estímulos incluyendo el daño tisular, infecciones y alérgenos. El reclutamiento y activación en los sitios de inflamación están regulados por citoquinas, incluidas IL5, IL13, IL4 y factor de necrosis tumoral (FNT) producido por el Th2 (linfocitos T helper 2) activado y mastocitos. La activación produce o se traduce en desgranulación, generación de citocinas, producción de IgE y grandes cantidades de leucotrienos (LT) que luego se metabolizan y resultan en potentes constrictores de músculo liso. Además, los eosinófilos, al producir las citoquinas mencionadas, potencian la respuesta inflamatoria que involucra otras citoquinas como la IL1, IL3, IL6, IL8, factor de crecimiento transformante (TGF) y factor de necrosis tumoral (FNT), lo que confirma el papel del eosinófilo como inmunoregulador.

Los eosinófilos residen principalmente en la lámina propia del intestino delgado y protegen contra los parásitos y bacterias patógenas, permiten que algunos gérmenes residan en la mucosa, regulando así el microbioma intestinal y participando en los mecanismos de homeostasis de los tejidos. En el intestino delgado mantienen las concentraciones de IgA secretora encargada de la primera línea de defensa mucosa capaz de prevenir la invasión de microorganismos patógenos al cubrirlos con una envoltura hidrófila que es repelida por el epitelio mucoso, lo que permite su expulsión. Sin embargo, su presencia excesiva no es beneficiosa y, en los trastornos eosinofílicos en los que

el reclutamiento de eosinófilos es inducido por agentes infecciosos o alérgenos, provoca daño epitelial.

Como se evidencia, aunque existe un papel fundamental del eosinófilo en los mecanismos de regulación de la respuesta inflamatoria del TGI, existen muchos vacíos e incógnitas en la génesis de estos trastornos, lo que dificulta el enfoque terapéutico eficaz que está en pleno desarrollo en la actualidad.

Se debe tener presente que, además, existen causas secundarias de eosinofilia gastrointestinal, que son numerosas, y que hay que tenerlas presentes en el momento de interpretar hallazgos clínicos o paraclínicos como lo son la hipersensibilidad a los alimentos, las reacciones medicamentosas, la infestación parasitaria, los tumores malignos, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la enfermedad inflamatoria intestinal. Dentro de las causas infecciosas, la asociación con *Helicobacter pylori* es incierta. De hecho, estudios recientes han sugerido que la disminución en la infección por *H. pylori* podría predisponer a las personas a desarrollar enfermedades alérgicas debido a un desbalance entre los mecanismos mediados por Th2 (postulado en la etiología de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos) y Th1 (predominante en la infección por *H. pylori*). (6)

Dada la presencia de trastornos primarios y secundarios es importante conocer la clasificación sugerida de los trastornos eosinofílicos del TGI (**Tabla 7.1**):

Tabla 7.1. Clasificación de los trastornos gastrointestinales asociados a eosinófilos

Enfermedades eosinofílicas primarias	<ul style="list-style-type: none">• Esofagitis eosinofílica.• Gastroenteritis eosinofílica.• Colitis eosinofílica.• Síndrome hipereosinofílico con compromiso gastrointestinal.
Infiltración eosinofílica secundaria en enfermedad	<ul style="list-style-type: none">• Infección: p. ej., infección parasitaria o por <i>H. pylori</i>.• Hipersensibilidad a los alimentos o fármacos.• Neoplasia.• Enfermedades del tejido conectivo.• Vasculitis.
Enfermedades gastrointestinales asociadas con aumento de eosinófilos	<ul style="list-style-type: none">• Dispepsia funcional.• Síndrome del intestino irritable sin constipación.• Espiroquetosis colónica.• Enfermedad por reflujo gastroesofágico.• Enfermedad celíaca.• Enfermedades inflamatorias del intestino, incluida la enfermedad de Crohn y C.U

Fuente: elaboración propia con base en (8).

Epidemiología

En países como Estados Unidos se informa una prevalencia de gastroenteritis eosinofílica de 5,1/100.000. Puede afectar a pacientes de cualquier edad, pero generalmente se presenta en la tercera a quinta década con un ligero predominio en el sexo masculino. Se asocia con enfermedades alérgicas como rinitis, asma, sinusitis, dermatitis, eczema o urticaria y alergias alimentarias y a medicamentos. Se ha comprobado que existen casos de enfermedades autoinmunes asociadas como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, esclerosis sistémica y miositis inflamatoria.

Fisiopatología

La patogenia de la eosinofilia presente en la gastroenteritis y la colitis eosinofílicas está

pobrementemente dilucidada. La histopatología, como se ha mencionado, se caracteriza por un número excesivo de eosinófilos con signos de desgranulación que fortalece la teoría alérgica; de hecho, la mitad de los pacientes con gastritis eosinofílica muestra positividad a las pruebas de sensibilidad cutánea de alérgenos. Estos pacientes tienen niveles de inmunoglobulina E (IgE) elevada en suero. También se ha identificado una población de linfocitos Th2 que expresa interleucina 5, lo que sugiere que la exposición a ciertos alimentos activa su diferenciación y origina eosinofilia.

Con una población de interleucina-5 (IL-5) que expresa células T helper 2 (Th2) específicas de alérgenos alimentarios puede activarse e impulsar la diferenciación de las células IL-5 + Th2, lo que resulta en infiltración eosinofílica en el tejido

gástrico de estos pacientes exhibiendo un patrón de expresión génica de citoquinas. De otra parte y de manera sincrónica, la eotaxina incrementa el reclutamiento de eosinófilos a nivel gastrointestinal y, cuando los eosinófilos han sido reclutados, se perpetúan a través de la liberación de citoquinas eosinofílicas como IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de macrófagos. Por último, el eosinófilo por sí mismo origina inflamación local por liberación de proteínas catiónicas citotóxicas. (7)

En conclusión, en pacientes con gastroenteritis eosinofílica se observa un aumento de la expresión de los genes involucrados en las vías operativas potenciales que incluye la inmunidad tipo T-helper impulsada por las interleucinas. Sin embargo, algunos pacientes con trastornos gastrointestinales eosinofílicos tienen un componente autoinmune compartido sin atopia, el cual podría conducir a la eosinofilia a través de diferentes vías inmunológicas, con lo que se evidencia la complejidad de esta enfermedad. (8, 9)

La disbiosis gastrointestinal se promulga como otro factor importante en la fisiopatología de estos trastornos. Las alteraciones en la microbiota intestinal han sido implicadas en la alergia, pero se desconoce si esto es una causa o una consecuencia de la enfermedad. Es probable que la combinación de predisposición genética, disbiosis y medio ambiente prepare el terreno para la eosinofilia en la gastroenteritis eosinofílica, pero se necesitan más estudios para realizar afirmaciones sobre

los efectos subyacentes patogénicos de estos trastornos.

Presentación clínica

Debe sospecharse gastropatía eosinofílica (GEE) en pacientes con dolor abdominal, náuseas, vómitos, saciedad precoz, diarrea, pérdida de peso o ascitis que están asociados con eosinofilia periférica o antecedentes de alergia o intolerancia a algunos alimentos. (10) Hasta el 50% de los pacientes tiene antecedentes de atopia, incluido asma, sensibilidad a alimentos, eczema o rinitis.

Como se observó antes, los síntomas gastrointestinales pueden ser variables y poco específicos, pero se apoyan en el hecho de encontrar un recuento de eosinófilos en sangre elevados, aunque también pueden ser normales. Algunos estudios informan que la mayoría de los pacientes (80 %) tiene, al menos, eosinofilia periférica leve.

Probablemente, la presentación clínica depende del sitio y la extensión y profundidad de la enfermedad en el tracto gastrointestinal. Los estudios han sugerido que la GEE tiene predilección por el antro distal y el intestino delgado proximal.

De acuerdo a este comportamiento, en relación al grado de compromiso (profundidad) se describen tres variantes:

- *Variante mucosa*: es la más común y en ella la infiltración se limita a la mucosa. Esto puede producir una variedad

de síntomas que dependerá del área del TGI que esté involucrado. En estudios retrospectivos en esta variedad se muestra que los síntomas más comunes son dolor abdominal, náuseas, vómitos, saciedad temprana, diarrea y, en algunos casos, pérdida de peso.

- *Variante muscular:* puede resultar en engrosamiento de la pared, motilidad alterada y, a menudo, rigidez de la porción del TGI comprometida. Los pacientes pueden presentar síntomas de obstrucción intestinal que incluyen náuseas, vómitos, distensión abdominal y obstrucción del tracto de salida gástrico que se comporta como un síndrome pilórico. Se describe de la misma manera la pseudoacalasia por compromiso submucoso del cardias que se presenta clínicamente con disfagia y regurgitación.
- *Variante serosa:* esta es la forma más rara de gastroenteritis eosinofílica. Puede presentarse con ascitis sola o en combinación con síntomas característicos del compromiso mucoso o submucoso. Típicamente, la eosinofilia en el líquido ascítico está notablemente elevada.

Diagnóstico

El diagnóstico de este trastorno depende de la presentación clínica, hallazgos endoscópicos y, lo más importante, la confirmación histológica.

Es importante mencionar que los recuentos periféricos de eosinófilos suelen estar

elevados en el 80 % de los pacientes y varían de 5 a 35 % con un recuento promedio absoluto de eosinófilos entre 500 a 1000 células/ μ l. En el 25 % de los casos se observa una elevación de la velocidad de sedimentación globular y los niveles de inmunoglobulina E (IgE) sérica. Se considera que el nivel periférico de eosinófilos puede ser un biomarcador eficaz para la recurrencia en pacientes con diagnóstico de trastornos sistémicos graves. (11)

Entre las ayudas diagnósticas se encuentran las imágenes radiológicas. La tomografía axial computarizada (TC) en la enfermedad con afectación de la capa muscular puede observar pobre distensibilidad con el medio o evidenciar zonas de estenosis y engrosamiento de los pliegues. Si la afectación es de la serosa, puede haber ascitis, engrosamiento omental y linfadenopatías.

La gastroenteritis eosinofílica se puede sospechar en el estudio endoscópico, con cierto nivel de sospecha clínica y suspicacia semiológica endoscópica y su confirmación depende exclusivamente de la biopsia para estudio histológico. Los hallazgos endoscópicos varían desde la normalidad hasta presentar eritema, placas blanquecinas, erosiones focales, nodularidad, ulceraciones, engrosamiento de los pliegues, pólipos, y friabilidad. En la mayoría se presenta eritema, pero existen reportes de caso con ulceraciones extensas, en especial antroduodenales, así como estenosis pilórica y úlceras duodenales bulbares.

La elección de los sitios de biopsia durante la endoscopia es un factor relevante. Una buena práctica es basarse en el sistema de Sydney y tomar muestras de antro, cuerpo e incisura; los autores recomiendan que se tomen al menos 6 muestras de biopsia entre el antro y la primera y segunda porción del duodeno, colocando las muestras en recipientes separados.

La histología de las biopsias de la mucosa gastrointestinal es el estándar determinante para el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica, mientras que el criterio diagnóstico principal es el exceso de eosinofilia mucosa en ausencia de una causa conocida. Sin embargo, aunque el número de eosinófilos necesario para hacer un diagnóstico no está bien definido, en la mayoría de series se recomienda como valor diagnóstico el hallazgo de 30 eosinófilos/campo de alta potencia que es considerado razonable para hacer el diagnóstico.

La histopatología de la mucosa se describe como el exceso de eosinófilos dispuestos en grupos sobre la lámina propia, con desgranulación y posible infiltración del epitelio superficial con formación de abscesos superficiales y crípticos. El epitelio podría mostrar cambios degenerativos y regenerativos con hiperplasia foveolar y de las criptas. La biopsia de espesor completo podría ser necesaria y debe efectuarse vía laparoscopia cuando la endoscopia y las biopsias de mucosa no son definitivas; además, este abordaje puede servir para excluir malignidad en casos seleccionados o de duda clínica razonable.

Diagnósticos diferenciales

Entre los diagnósticos diferenciales más relevantes tenemos la eosinofilia gástrica que puede estar asociada a la infección por *H. pylori*, tanto antes como después del tratamiento de erradicación. La hipersensibilidad a los medicamentos también puede desencadenar eosinofilia, por ejemplo, al micofenolato y los ANES. Debemos anotar que, cuando en las biopsias gástricas se hallan eosinófilos, siempre se debe sospechar una enfermedad inflamatoria intestinal, ya que las biopsias de colon en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa también muestran un mayor número de eosinófilos en la lámina propia, en comparación con sujetos control. También se ha observado infiltración eosinofílica del TGI en trastornos del tejido conectivo y en las vasculitis.

Tratamiento de la gastroenteritis eosinofílica

Inicialmente, dentro del enfoque terapéutico, las causas secundarias como los medicamentos o las infecciones parasitarias deben ser cuidadosamente evaluadas y tratadas. Si no se encuentra una causa secundaria de eosinofilia, se puede hacer el diagnóstico de gastroenteritis eosinofílica primaria con varias opciones terapéuticas, aunque la evidencia para la mayoría de las terapias se limita a pequeñas series de casos.

Modificaciones dietéticas y corticosteroides son tratamientos de primera línea

para la gastroenteritis eosinofílica y la cirugía puede ser requerida dependiendo de la capa de la pared gástrica involucrada con manifestaciones severas, como en casos de obstrucción y perforación.

Terapia dietética

La terapia dietética ha demostrado ser efectiva como tratamiento de primera línea para los trastornos gastrointestinales eosinofílicos en general y, para tal fin, se recomienda establecerla por un periodo entre 4 y 6 semanas. La dieta de eliminación empírica consiste en evitar los alimentos que con mayor frecuencia causan hipersensibilidad inmediata en una población, por lo que las dietas más utilizadas son las que excluyen los antígenos alimentarios comúnmente implicados (leche, trigo, soja, huevos, frutos secos y mariscos). Aunque algunos informes de casos describen resultados exitosos de la eliminación de alimentos específicos basados en pruebas de alergia, se ha reportado que la respuesta al tratamiento falló en las alergias alimentarias identificadas por la prueba de sensibilidad cutánea o la medición de las concentraciones séricas de IgE específicas de los alimentos, lo que sugiere que la eliminación selectiva de alimentos podría no resultar eficaz.

Cuando hay incertidumbre con respecto a la respuesta al tratamiento o grado de actividad de la enfermedad se recomienda una endoscopia con biopsias. Si los cambios dietéticos son exitosos para reducir los síntomas y la eosinofilia periférica o eosinofilia tisular, los alimentos pueden

ser reintroducidos en forma paulatina, idealmente, del menos al más alergénico.

El seguimiento con los cambios en la eosinofilia periférica se realiza cada cuatro a seis semanas; la reducción de más del 50% puede considerarse una respuesta adecuada. Este control no es útil en aquellos que no presentan eosinofilia periférica.

Corticosteroides

La evidencia para apoyar el uso de corticoides es bastante limitada y se basa en pequeñas series de pacientes. Los corticosteroides se utilizan como tratamiento farmacológico de primera línea para la gastroenteritis eosinofílica cuando la terapia dietética no logró una adecuada respuesta clínica. Se ha demostrado que 20 a 40 mg/día de prednisona oral durante 2 semanas induce la remisión clínica en la mayoría de los pacientes, independiente de la capa involucrada. Después de este lapso de tiempo lo ideal es usar la dosis mínima necesaria para mejorar los síntomas. Los pacientes cuyos síntomas recaen durante o después de la disminución de la dosis del fármaco pueden requerir un tratamiento de mantenimiento. A menudo, se utilizan corticosteroides sistémicos como la prednisona en dosis bajas (5-10 mg/día o la dosis mínima requerida para mantener la respuesta).

Es importante, además, tener presente que pacientes no respondedores a la prednisona oral deben tratarse con glucocorticoides intravenosos. Pacientes que no responden

a esta alternativa deben someterse a una reevaluación para descartar la presencia de una infección subyacente o un diagnóstico alternativo. A pesar de los pocos y pequeños estudios al respecto, los datos sugieren que los pacientes que responden a la dieta inicial o a los corticosteroides deben ser monitoreados a largo plazo. En los pacientes con recaída durante la reducción o el cese de la corticoterapia, la misma puede ser aumentada o reiniciada, con miras a usar un agente ahorrador de esteroides. Se ha conseguido una buena respuesta con la utilización de budesonida (3-9 mg/día) en especial cuando hay compromiso del antro gástrico.

Otras terapias

Otras opciones terapéuticas son los estabilizadores de los mastocitos, como el cromoglicato de sodio (800 mg/día dividido en 4 tomas), pero ha tenido resultados contradictorios en algunas series. El ketotifeno, un antihistamínico-H1 estabilizador de mastocitos, muestra mejoría de los síntomas y de la eosinofilia del tejido. En adultos, se administra a una dosis inicial de 1 mg por la noche y se aumenta a 2 a 4 mg/día por un lapso de 1 a 4 meses.

Omalizumab, un agente anticuerpo monoclonal anti-IgE, se asocia a mejora significativa en los síntomas de alergia mediada por IgE y niveles reducidos de eosinofilia tisular. Se promulga el uso de un nuevo anticuerpo dirigido contra un receptor de eotaxina CCR3 expresado por los eosinófilos, que facilita su reclutamiento en

sitios de inflamación en modelos experimentales.

Cirugía

La intervención quirúrgica se considera la última opción ya que, aún en el contexto de un abdomen agudo, una gastroenteritis eosinofílica conocida o altamente sospechosa, los síntomas podrían responder al manejo conservador con inmunosupresores. La clave para acudir a esta opción será el estado general del paciente y la urgencia de intervenir.

Curso clínico de la gastroenteritis eosinofílica

Sobre una mediana de seguimiento de 13 años, el 42 % de los pacientes no sufren recaídas, pero un porcentaje cercano al 40 % trascurren entre remisión y recaídas y hasta un 20 % tendrá enfermedad crónica refractaria.

Conclusiones

En la actualidad, la eosinofilia del TGI puede ser reconocida como un trastorno primario o secundario, por lo tanto, se necesita un enfoque clínico y patológico juicioso para asegurar que se realiza un diagnóstico correcto y un tratamiento dirigido. Sin duda, se requieren más estudios para caracterizar mejor los factores etiológicos y la historia natural de estos trastornos, esperando que a medida que la investigación avance, la causa pueda ser determinada, lo que permitirá la orientación exitosa de las terapias para estos trastornos en aras de fortalecer las opciones de tratamiento.

Gastropatía hipertrófica

La gastropatía hipertrófica incluye trastornos caracterizados por engrosamiento de los pliegues del cuerpo y fondo gástrico los cuales son observados endoscópicamente o en diagnóstico por imágenes. Entre las patologías asociadas a esta presentación se encuentran la enfermedad de Ménétrier con una variante, la gastropatía hiperplásica hipersecretoria y el síndrome de Zollinger Ellison. Histológicamente las gastropatías hipertróficas muestran hiperplasia foveolar con dilataciones quísticas asociada a infiltrado inflamatorio que puede o no estar presente. La enfermedad de Ménétrier se asocia generalmente a una gastropatía con pérdida de proteínas y a hipoclorhidria, mientras que su variante, la hipersecretora hiperplásica, se asocia a secreción ácida normal o aumentada e hiperplasia de células parietales y principales con o sin pérdida gástrica excesiva de proteínas.

Existen otras entidades que pueden presentar pliegues gástricos engrosados o gastropatía con pérdida de proteínas con las que se debe hacer diagnóstico diferencial, entre ellas se incluye la infección por *Helicobacter pylori*, otras infecciones (CMV) y neoplasias como carcinomas, linfomas y carcinoides. (1) Recientemente se informó un caso de gastropatía hipertrófica por IgG4 en Chile, donde se describe el primer caso de pancreatitis autoinmune (PAI) tipo 1, asociado simultáneamente a compromiso gástrico con hallazgos muy similares a la enfermedad

de Ménétrier en estudio endoscópico con examen histológico e inmunohistoquímico de las biopsias gástricas que confirmaron la infiltración por plasmocitos positivos a IgG4. Los autores concluyen que, aunque la asociación es rara, se aconseja realizar endoscopia digestiva alta en los pacientes con sospecha de PAI y tomar biopsias para estudio inmunohistoquímico, en particular si se observan algunas alteraciones endoscópicas. (12)

Enfermedad de Ménétrier

La enfermedad de Ménétrier fue descrita hace más de un siglo, en 1888, por el patólogo francés Pierre Ménétrier —de allí su nombre—, quien observó pliegues gástricos engrosados en hallazgo de autopsias. Esta extraña patología con mecanismo fisiopatológico no claro es más frecuente en adultos entre los 30 y 60 años, con predominio en el sexo masculino. Se caracteriza por hipertrofia de los pliegues fundocorporales de aspecto cerebriforme debido a la hiperplasia celular foveolar, edema y grado variable de inflamación asociado a hipersecreción con pérdida de proteínas e hipoclorhidria. La enfermedad se ha asociado a riesgo aumentado de cáncer gástrico con cifras entre el 10 y el 15 % de los casos.

Desde hace muchos años, la enfermedad de Ménétrier suscita gran interés por la dificultad diagnóstica, las variaciones clínicas, los diversos hallazgos endoscópicos comunes con otras patologías, y porque

el conocimiento sobre ella parte de casos aislados y series de casos pequeñas, lo que hace años generaba una evidente confusión acerca de la enfermedad y de su desarrollo. Es así como se encuentran descripciones muy interesantes, como las del grupo de la Clínica Mayo que presenta una serie de 43 pacientes con enfermedad de Ménétrier durante el periodo 1970-1980, quienes tuvieron agrandamiento de los pliegues gástricos (como lo demostraron las radiografías con bario y la gastroscopia) asociado a niveles totales de proteína y albúmina bajos en suero determinados por la electroforesis convencional. (13)

Etiología y fisiopatología

La etiología continúa siendo incierta; por el momento, se plantean algunas hipótesis como el origen autoinmune, infeccioso, hormonal y genético. Se considera que algunos casos se deben a infección por citomegalovirus (CMV) y por *H. pylori*, aunque también se promulga el *Mycoplasma pneumoniae*, la giardia y el virus del herpes simple.

El mecanismo tampoco es claro, aunque algunos estudios conducen a una sobreexpresión del factor de crecimiento TGF-alfa que está encargado de la proliferación y la secreción de mucina por parte de las células epiteliales gástricas y del aumento en la expresión de receptores del factor de crecimiento epidermoide. En este contexto, el factor transformador del crecimiento alfa se incrementa y genera hiperplasia gástrica e hipersecreción. (14, 15)

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes son epigastralgia, pérdida de peso, vómito asociado a anemia, diarrea, anorexia, edemas y, en reportes de caso, debut de la enfermedad con sangrado digestivo alto. El edema periférico característico aparece cuando hay hipoalbuminemia que podría llegar a ser extrema con anasarca e incluir ascitis, derrame pleural y pericárdico. Dadas sus características clínicas dentro de los diagnósticos diferenciales debe tenerse presente las neoplasias, en especial linfoma y sarcomas, el síndrome de Zollinger-Ellison, la gastropatía hipertrófica asociada a infecciones por *H. pylori*, histoplasma, y *Mycoplasma*, la gastritis linfocítica, sarcoidosis y gastritis eosinofílica, entre otras.

Diagnóstico

La presencia de hipoproteinemia e hipoalbuminemia es, quizás, el hallazgo más característico en los exámenes paraclínicos. Dado que en la mayoría de las enfermedades no es fácil la identificación de la infección por CMV, se recomienda la identificación por PCR, detección de antígenos virales por inmunohistoquímica, o la visualización de inclusiones virales típicas.

El diagnóstico endoscópico no siempre es sencillo, ya que el engrosamiento de pliegues gástricos se asocia a diversas patologías tales como linfoma, síndrome de Zollinger-Ellison, afectación gástrica de la enfermedad de Crohn, gastritis linfocítica

hipertrófica, gastritis eosinofílica, entre otras. La endoscopia evidencia el engrosamiento de los pliegues gástricos —que casi siempre respeta el antro— con edema, eritema, ulceraciones de grado variable asociadas incluso a áreas de necrosis y, ocasionalmente, se evidencia secreción gástrica viscosa y espesa debido a que la mucosa gástrica afectada secreta cantidades importantes de mucina, lo que conlleva a pérdida de proteínas acompañada de hipoalbuminemia y edema.

La endoscopia con biopsias convencionales no siempre es diagnóstica, así que ante la fuerte sospecha se debe realizar macrobiopsia con asa de polipectomía que incluya todo el espesor de la mucosa afectada para mejorar el rendimiento. Característicamente, la histología suele revelar hiperplasia foveolar con glándulas tortuosas y dilatadas con disminución significativa de las células parietales, glándulas oxínticas e infiltrado inflamatorio con incremento de células productoras de moco.

Es posible afirmar que hoy en día la ecoendoscopia (EUS) orienta al diagnóstico, ya que nos permite examinar las diferentes capas de la pared gástrica y medir su espesor, de tal manera que es precisa para discriminar entre gastropatía superficial y linitis, toda vez que en algunos casos la enfermedad de Ménétrier simula la neoplasia. Este aspecto de radical importancia se ve expuesto en los hallazgos endosonográficos típicos descritos por Palazzo y colaboradores en 23 casos de enfermedad de Ménétrier, quienes clásicamente descri-

ben el engrosamiento de la segunda capa (muscularis mucosa), hipoeoica, con espesor > 5 mm con área quística sugestiva en su interior; sin embargo, las biopsias son indispensables para la confirmación final del diagnóstico porque en algunas entidades como la gastritis linfocítica, los aspectos endosonográficos pueden estar superpuestos y hacer difícil el diagnóstico ecoendoscópico diferencial. (16, 17)

En la histología de muestras gástricas se observan glándulas dilatadas y tortuosas con edema y atrofia de la mucosa oxíntica e hiperplasia foveolar, características típicas de enfermedad de Ménétrier.

En pacientes con hallazgo incidental o en quienes por estudio complementario se realiza la tomografía computarizada (TC) abdominal, en la fase arterial con contraste se revela engrosamiento mal definido de la pared gástrica y estrechamiento de la luz gástrica con preservación de las capas. (20)

Tratamiento

Respecto al tratamiento para la enfermedad de Ménétrier no existe ningún fármaco específico. La erradicación de *H. pylori* induce remisión en algunos casos. Otros tratamientos tales como inhibidores de la bomba de protones (IBP), octreótido, anti Colinérgicos, corticoides o cetuximab han mostrado resultados dispares. La cirugía se reserva para casos con complicaciones graves (obstrucción, hemorragia recidivante o pérdida masiva de proteínas).

La enfermedad de Ménétrier puede curarse sin necesidad de tratamiento y remitir completamente en los pacientes menores de 10 años y cuando aparece en el posparto. Sin embargo, en la actualidad se considera que no existe un tratamiento establecido lo que se atribuye, seguramente, a la incertidumbre en su etiología. A pesar de ello, en los pacientes infectados y documentados con *H. pylori* se recomienda su erradicación, con lo cual se puede lograr el control de los síntomas e incluso, en algunos casos, la remisión del síndrome. En este sentido, la manifestación de pliegues engrosados en el estómago se ha informado como una consecuencia de la gastritis severa por *H. pylori* debida al incremento en la producción de interleucina 1 β y factor de crecimiento, lo que estimula la proliferación de células epiteliales e hiperplasia foveolar. La erradicación en estos pacientes debería resultar en la mejora de la gastritis y regresión de los pliegues prominentes. (21) A pesar de ser el CMV el germen con mayor peso etiológico, aún no existe acuerdo en relación a los beneficios en el tratamiento con ganciclovir y, en general, se recomienda su uso en pacientes con curso prolongado y ausencia de mejoría dentro las 4 a 6 semanas o en caso de cuadros de severidad clínica inobjetable.

Se postula como parte del tratamiento las dietas ricas en proteínas, el uso de IBP, los antisecretores como el octreotide y el cetuximab. El octreotide es un análogo de somatostatina que muestra efectividad en

varios casos reportados en la literatura, normaliza gradualmente las proteínas, mejora los síntomas y disminuye el engrosamiento parietal, efecto atribuible a su efecto modulador sobre el factor de crecimiento TGF-alfa, que interfiere y ejerce retroalimentación negativa sobre su expresión. Faltan datos en relación al tiempo de duración de la terapia, los objetivos de tratamiento y qué hacer en caso de recaída de la enfermedad al retirar el ocreótide.

Se propone, además, el cetuximab, anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidermoide que emerge como un tratamiento altamente efectivo, aunque su uso aún no está aprobado dada la ausencia de ensayos para este propósito. La mayoría de los pacientes tratados con cetuximab han mostrado resultados favorables lo que hace posible evitar la gastrectomía y mejorar la calidad de vida. Aún no existen pautas específicas en relación a dosis, la duración de la terapia y el seguimiento; a pesar de ser defendido como una terapia de primera línea por algunos autores, otros apoyan que sea una opción como terapia de rescate en no respondedores y previa a gastrectomía. (19) A pesar, entonces, de que la terapia se encuentra como efectiva, el paciente puede recaer tras la suspensión del tratamiento; sin embargo, la terapia puede extenderse indefinidamente si se declina la opción de la gastrectomía. (22, 23)

El manejo quirúrgico estándar es la gastrectomía para pacientes con pérdida no

controlable de proteínas, sangrado gastrointestinal y displasia, ya que elimina el riesgo de malignización, por ello algunos autores recomiendan la gastrectomía total, pero la extensión continúa siendo un debate basado en la morbilidad operatoria. Una opción es la gastrectomía total en los casos extensos, difusos, localizados cerca del cardias o en la displasia o neoplasia confirmada histológicamente, mientras que la gastrectomía subtotal se reserva para casos de compromiso antral sin signos de displasia; sin embargo, existen reportes de recurrencia en el estómago residual en el caso de la gastrectomía subtotal.

La enfermedad de Ménétrier se ha asociado a mayor riesgo de cáncer gástrico, pero la magnitud de este riesgo es incierta y oscila entre 0 y 10 % en la literatura. Dado el posible riesgo de malignización (se han descrito casos sincrónicos asociados de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal) algunos autores recomiendan seguimiento endoscópico, aunque debido al bajo número de casos publicados, hoy por hoy no existe suficiente evidencia para hacer una recomendación clara en este aspecto.

Referencias

1. Valdivia Roldán M. Gastritis y gastropatías. *Rev. Gastroenterol. Peru* [Internet]. 2011;31(1):38-48. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v31n1/a08v31n1.pdf>
2. Zhang M, Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: A state of the art review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):64-72. DOI: 10.1111/jgh.13463
3. Alhmoud T, Hanson JA, Parasher G. Eosinophilic Gastroenteritis: An Underdiagnosed Condition. *Dig Dis Sci*. 2016;61(9):2585-92. DOI: 10.1007/s10620-016-4203-5
4. Abassa KK, Lin XY, Xuan JY, Zhou HX, Guo YW. Diagnosis of eosinophilic gastroenteritis is easily missed. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19):3556-64. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3556
5. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut*. 2009;58(5):721-32. DOI: 10.1136/gut.2008.165894
6. Muñoz-Guzmán M, Hernández-Suyo A, Deriaz-Alvarez J, Rodríguez-Hurtado D. Gastroenteritis eosinofílica. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017;37(2):177-81.
7. Shih HM, Bair MJ, Chen HL, Lin IT. Eosinophilic Gastroenteritis: Brief Review. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(2):239-44.
8. Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol*

- Hepatol. 2018;3(4):271-80. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30005-0
9. Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):272-285. DOI: 10.1007/s12016-019-08732-1
 10. Arellano-Aguilar G, Ramírez-Arias F, Aguirre-Trigueros J, Domínguez-Carrillo LG. Gastroenteritis eosinofílica. *Acta Med.* 2015;13(4):238-243.
 11. Sato H, Honma T, Owaki T, Tominaga K, Yokoyama J, Terai S. Clinical and pathological profile of eosinophilic gastroenteritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(2):157-162. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001241
 12. Berger Z, Lea-Plaza Puig MI, Varela C, Becerra M, Capetillo M, Vargas J. Gastropatía hipertrófica por IgG4. Reporte del primer caso en Chile. *Rev Med Chil.* 2019;147(1):119-124. DOI: 10.4067/S0034-98872019000100119
 13. Searcy RM, Malagelada JR. Menetrier's disease and idiopathic hypertrophic gastropathy. *Ann Intern Med.* 1984;100(4):565-70. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-565
 14. Martínez-Leyva L, Oliveira C, Tanoeiro G, de Sousa M, Leite N, Almeida GF. Enfermedad de Ménétrier. Caso clínico. *Endoscopia.* 2015;27(4):175-179. DOI: 10.1016/j.endomx.2015.11.004
 15. Fretzayas A, Moustaki M, Alexopoulou E, Nicolaidou P. Menetrier's disease associated with *Helicobacter pylori*: three cases with sonographic findings and a literatura review. *Ann Trop Paediatr.* 2011;31(2):141-7. DOI: 10.1179/146532811X13006353133876
 16. Maunoury V, Klein O, Lecomte-Houcke M, Colombel JF. Endoscopic Ultrasonography in the Diagnosis of Hypertrophic Gastropathy. *Gastroenterology.* 1994;106(3):820. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90728-5
 17. Hizawa K, Kawasaki M, Yao T, Aoyagi K, Suekane H, Kawakubo K, *et al.* Endoscopic ultrasound features of protein-losing gastropathy with hypertrophic gastric folds. *Endoscopy.* 2000;32(5):394-7. DOI: 10.1055/s-2000-640
 18. Ostiz Llanos M, Pueyo Royo A, Razquin Lizarraga S. Enfermedad de Ménétrier en paciente con dolor abdominal. *RAPD Online.* 2019;42(1):44-46
 19. Nunes G, Barosa R, Patita M, Pinto-Marques P, Gonçalves D, Fonseca C, *et al.* Ménétrier's disease: a case of successful treatment using long-acting octreotide. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82(3):429-32.
 20. Gur M, Besir FH, Ermis F.. Computed Tomography View of Menetrier's

Disease. J Gastrointestin Liver Dis. 2014;23(4):364. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.234.vmd

21. Kakushima N, Aizawa D, Yoshida M, Ito S, Satoh T, Ono H, *et al.* A Rare Case of Hypertrophic Gastropathy with Adenocarcinoma Arising from a Gastric-type Adenoma. 2019;58(13):1877-83. DOI: 10.2169/internalmedicine.2355-18.
22. Bancila I, Popescu I, Herlea V, Becheanu G, Dumbrava M, Gheorghe C. Ménétrier's disease: a rare entity which mimicks gastric cancer. J Gastrointestin Liver Dis. 2016;25(2):137. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.men
23. Lambrecht NW. Ménétrier's disease of the stomach: a clinical challenge. Curr Gastroenterol Rep. 2011;13(6):513-7. DOI: 10.1007/s11894-011-0222-8

Gastropatía por AINE

Fernando García del Risco

Médico gastroenterólogo y endoscopista de la Universidad Paris VII Francia.
Profesor titular de la Universidad de Cartagena.
Presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología 2019-2021.

Abreviaturas: AINE (antiinflamatorio no esteroideo), ASA (ácido acetilsalicílico), COX (ciclooxigenasa), EGD (endoscopia de vías digestivas altas), EPC (endoperóxidos cíclicos), FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos), FNT (factor de necrosis tumoral), IBP (inhibidor de la bomba de protones), IL (interleuquina), ON (óxido nítrico), ONS (óxido nítrico sintetasa), PG (prostaglandinas), RR (riesgo relativo).

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas ampliamente utilizados en todo el mundo por su efectividad para el alivio del dolor, fiebre, cefaleas, dolores articulares y de músculos esqueléticos. (1)

El consumo de AINE ha aumentado en todos los grupos etarios, especialmente en personas de edad avanzada por el aumento de la expectativa de vida en la población mundial. Hasta el 70 % de los ancianos toman AINE regularmente. En

los últimos años, se han utilizado en la prevención de algunas neoplasias y como terapia adyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. (2) Los AINE deben ser tomados siempre bajo prescripción médica; sin embargo, en varios países en el mundo son de venta libre con el riesgo de la automedicación que conlleva un aumento de los efectos adversos que, en ocasiones, pueden ser graves. (3,4)

Historia

- Hace 3 500 años, Hipócrates describió el uso de hojas y extractos de la corteza

del sauce en el tratamiento de la fiebre y la inflamación. (5)

- En 1829, Henri Leroux en Francia, obtuvo un compuesto de ácido salicílico conocido como *salicina*, en forma cristalina, el cual logró dividir y obtener el ácido en estado puro.
- En 1859, el profesor Hermann Kolbe en Alemania descubrió la estructura química del ácido salicílico y logró sintetizarlo.
- En 1875, el salicilato de sodio se utilizó por primera vez para el tratamiento de la fiebre reumática.
- En 1899, Félix Hoffman en Alemania sintetizó el ácido acetilsalicílico (ASA) y a partir de allí su uso comercial.
- En 1914, Bayer Pharmaceutical comenzó a fabricar el ASA con el nombre de *aspirina*.
- En 1961, el profesor inglés Stewart Adams descubrió las propiedades antiinflamatorias del ibuprofeno en cobayos. (6)
- En 1971, el científico británico John Vane descubrió el mecanismo de acción del ASA mediante la inhibición de la producción de prostaglandinas por el bloqueo de la enzima prostaglandina sintetasa o ciclooxigenasa (COX). Este hallazgo trascendental le mereció el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en

el año 1982 el cual compartió con Sune Bergström y Bengt Samuelson. (7)

- En 1999, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprueba los AINE inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2). En el año 2000, nuevos fármacos con acción de inhibición más selectiva de la COX2 como el celecoxib, el rofecoxib con otras propiedades adicionales como una acción antineoplásica en la prevención del cáncer de colon, en la disminución de los pólipos en la poliposis colónica familiar y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. (8)

Epidemiología

En el mundo más de 30 millones de personas toman AINE regularmente y, en particular, en Estados Unidos (USA) 13 millones las consumen. Cada año, 103 mil personas son hospitalizadas por complicaciones relacionadas con su consumo. Entre el 20 y el 50 % de los consumidores de AINE desarrollan dispepsia, 25 % úlcera péptica y entre el 2 y el 4 % complicaciones como hemorragias, perforación o sangrado. Se estima que 47/100 000 consumidores de AINE requieren hospitalización por eventos adversos del tracto digestivo. La mortalidad varía entre el 5 y el 10 % con 16 000 muertes por año. Adicionalmente, la gran cantidad de pacientes que toman AINE conllevan una carga económica muy significativa en cualquier sistema de salud. (9)

Factores de riesgo por el uso de AINE

Los siguientes factores han sido asociados a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales por el uso de AINE:

1. Edad avanzada
2. Antecedentes de úlcera péptica
3. Uso concomitante de corticoides
4. Enfermedades sistémicas serias
5. Uso de anticoagulantes
6. Factores de riesgo como infección por *H. pylori*, cigarrillo y alcohol. (10)

Las prostaglandinas y la mucosa gástrica

La ciclooxigenasa (COX) es la enzima encargada de la síntesis de las prostaglandinas (PG), convierte el ácido araquidónico, derivado de los fosfolípidos de las membranas celulares, en endoperóxidos cíclicos (EPC): PGG₂ y PGH₂, los cuales por la acción de las sintetasas celulares son convertidos en PG y compuestos prostanoides (tromboxano A₂) (Figura 8.1).

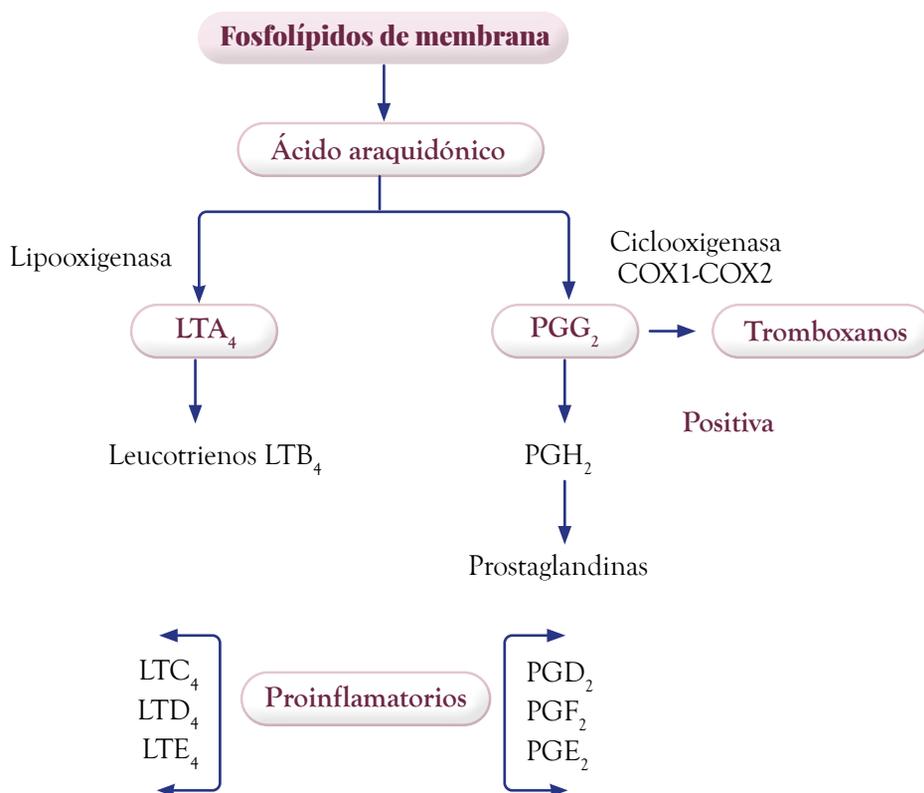


Figura 8.1. Síntesis de las prostaglandinas.

Fuente: elaboración propia.

Existen dos isoenzimas de la ciclooxigenasa: la ciclooxigenasa 1 (COX-1), enzima constitutiva, y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), enzima inducible. La COX-1 interviene en la síntesis de las PG con funciones fisiológicas. Su expresión es bastante estable en la mayoría de las células del cuerpo y, en la mucosa gástrica, desempeña una función muy importante como agente citoprotector. La COX-2 interviene en la síntesis de PG con propiedades proinflamatorias, la cual, por ser una enzima inducible, se expresa en muchas células en respuesta a una variedad de estímulos como endotoxinas, citocinas proinflamatorias, polisacáridos bacterianos, FNT, IL-1b y factores de crecimiento. La COX-2 es responsable de la producción de prostanoideos que son intermediarios en los procesos que llevan a la inflamación, el dolor y la fiebre. (11)

La citoprotección mediada por las PG incluyen la estimulación de la secreción de moco y bicarbonato, los que se combinan para formar una capa de agua alcalina no agitada en la mucosa gástrica, que evita la retrodifusión del ácido clorhídrico y la pepsina desde la luz gástrica hacia el epitelio glandular. (12)

Papel del óxido nítrico

El óxido nítrico (ON), producido por la acción de la óxido nítrico-sintetasa (ONS), es un intermediario clave en la citoprotección gástrica con un papel si-

milar al de la COX-1, pues estimula la secreción de moco, bicarbonato, aumenta el flujo sanguíneo y produce una mayor proliferación de células epiteliales. (13,14)

Mecanismo de acción y efecto nocivo de los AINE

El principal mecanismo de acción de los AINE es la inhibición competitiva y reversible de la COX, bloqueando las PG proinflamatorias, especialmente la PGE2 y también las PG citoprotectoras.

El efecto nocivo de los AINE sobre la mucosa gástrica y duodenal está mediado por dos mecanismos bien estudiados:

1. Por su **acción sistémica** con inhibición de la actividad de la COX, expresado en la disminución de la síntesis de moco, bicarbonato, prostaglandinas citoprotectoras, un menor flujo sanguíneo y la disminución de la proliferación epitelial.
2. Por su **acción tópica**, ya que por ser ácidos débiles no se ionizan al pH ácido de la luz gástrica con alteración de la barrera mucosa gástrica, ingresando al interior de las células, lo que produce alteraciones en las mitocondrias y en la cadena de fosforilación oxidativa, lo cual provoca un aumento de la permeabilidad de la membrana, daño epitelial, necrosis y apoptosis de las células gástricas (**Figura 8.2 y 8.3**). (3)

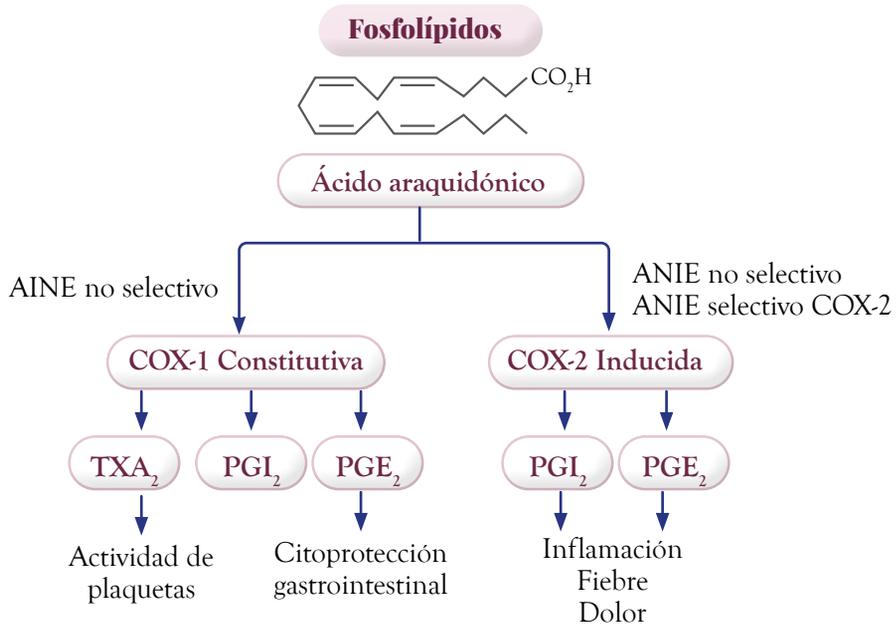


Figura 8.2. Mecanismo de acción de los AINE.

Fuente: elaboración propia.

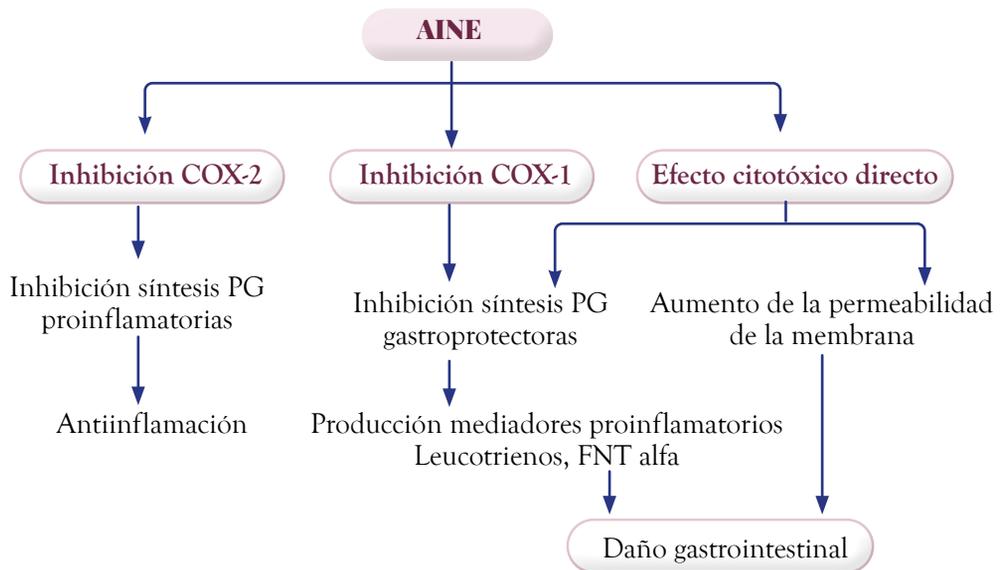


Figura 8.3. Gastrotoxicidad de los AINE.

Fuente: elaboración propia.

Un AINE es más gastrolesivo cuanto más inhiba la COX-1; por lo tanto, el índice COX-2/COX-1 es más alto. Mientras que

es menos gastrolesivo y mejor tolerado cuanto menor sea la inhibición de la COX-1 con un índice COX-2/COX-1 más bajo.

Ahora bien, los AINE no selectivos bloquean la COX-1 y la COX-2; por lo tanto, afectan la producción de PG gástrica citoprotectoras. En tanto que los AINE selectivos de la COX-2 preservan la protección de la mucosa gastrointestinal mediada por las PG. Los más utilizados son los coxibs (celecoxib, etoricoxib) y el etodolaco. Los inhibidores selectivos de COX-2, a pesar de ser selectivos, también pueden bloquear la COX-1 en una menor proporción; por lo tanto, también tienen el potencial de causar daño a la mucosa gástrica. (15)

Espectro de las lesiones de la mucosa gastroduodenal

Las lesiones inducidas por AINE varían desde alteraciones sutiles, como daño microscópico en las células del epitelio gástrico, hasta lesiones macroscópicas, con edema, eritema de la mucosa, hemorragias subepiteliales, erosiones, ulceraciones, úlceras y complicaciones graves como sangrado, perforación y obstrucción gástrica (Figura 8.4). (16)

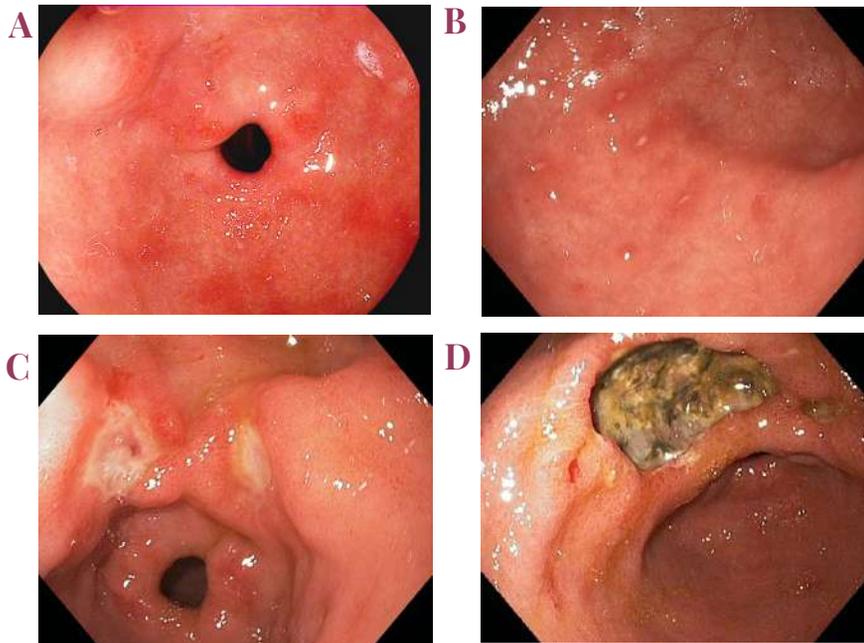


Figura 8.4. Lesiones gástricas inducidas por AINE. A. Hiperemia y edema mucosa antral. B. Erosiones gástricas. C. Ulceraciones de la mucosa antral. D. Úlcera antral.

Fuente: fotos del autor.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían desde el paciente asintomático, pasando por

síntomas como náuseas, vómito, plenitud posprandial, llenura, epigastralgia, pirosis hasta complicaciones como hemorragias, abdomen agudo e hiperémesis incoercible.

Es importante tener en cuenta que la presencia de síntomas no predice el grado de lesión mucosa gástrica. Hasta el 50 % de los pacientes consumidores de AINE presenta síntomas sin lesión gástrica o duodenal y hasta el 50 % de los pacientes con úlcera péptica complicada no refieren síntomas previos. El periodo de mayor riesgo de presentar síntomas o complicaciones es durante el primer mes de consumo de AINE con un Riesgo Relativo (RR) de 5,7. (17)

Diagnóstico de la gastropatía inducida por AINE

La endoscopia de vías digestivas altas (EGD) es el estudio de primera elección en el diagnóstico de las lesiones inducidas por AINE, porque permite visualizar todas las lesiones del tracto digestivo superior, las cuales pueden ser hiperemia, edema de la mucosa, erosiones, ulceraciones, úlceras, o complicaciones como hemorragias con sangrado activo, estenosis y perforación gástrica. (18) La EGD también permite la toma de biopsias para confirmar una infección por *Helicobacter pylori*, microorganismo responsable de la gastritis crónica, cuya presencia ante la ingestión de AINE amplifica el daño de la mucosa gástrica. El uso de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en conjunto con AINE reduce el riesgo de las lesiones gástricas y duodenales inducidas por estos fármacos. Siempre que se diagnostica una infección por *H. pylori*

en un paciente consumidor de AINE, se debe llevar a cabo su erradicación. (19-21)

Prevención de las lesiones gástricas por AINE

Para reducir el riesgo de las lesiones inducidas por AINE se recomienda:

- En pacientes de alto riesgo que requieren el uso de AINE permanente, se recomienda la terapia dual con AINE y un IBP para reducir el riesgo de úlceras y complicaciones asociadas.
- En pacientes de alto riesgo se recomienda el uso de AINE selectivos de la inhibición de la COX-2 o acetaminofén. Esta estrategia no elimina completamente las lesiones inducidas por AINE, pero reduce el riesgo de su aparición.
- En pacientes que requieren terapia con AINE a largo plazo, se recomienda tomar la dosis más baja por el menor tiempo posible, así como investigar y tratar la infección por *Helicobacter pylori* de manera sistemática. (22)

Resumen

La lesión inducida por los AINE y la aspirina se debe principalmente a la inhibición de la COX-1 en la mucosa gastroduodenal. Aspectos como la edad avanzada, úlcera péptica, uso de corticoides, anticoagulantes, antecedentes de

enfermedades sistémicas serias, infección por *H. pylori*, consumo de cigarrillo o alcohol, así como la duración y dosis de los AINE, están asociados con un mayor riesgo de toxicidad gastroduodenal y complicaciones con el uso de estos fármacos.

En cuanto al diagnóstico para las lesiones gastroduodenales inducidas por AINE, la EGD es el examen de primera elección. Dichas lesiones varían desde lesiones menores como edema, eritema de la mucosa, erosiones, ulceraciones y úlceras, hasta complicaciones graves como sangrado, perforación y obstrucción gástrica.

Para evitar este tipo de lesiones, siempre se recomienda el uso de AINE con inhibición selectiva de la COX-2 o acetaminofén, los cuales son menos gastrolesivos. De igual manera, la terapia dual de un IBP con AINE reduce el riesgo de las lesiones gástricas y duodenales. Mientras que para pacientes que requieren terapia con AINE a largo plazo, se aconseja de manera sistemática, investigar y tratar la infección por *Helicobacter pylori*.

Referencias

1. Bielsa-Fernández MV, Tamayo-de la Cuesta JL, Lizárraga-López J, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez R, Aldana-Ledesma JM, et al. The Mexican consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of NSAID-induced gastropathy and enteropathy. *Rev Gastroenterol Mex.*

2020;85(2):190–206. DOI: 10.1016/j.rgm.2019.11.003

2. Huang XZ, Chen Y, Wu J, Zhang X, Wu CC, Zhang CY, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: A dose-response meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(3):4781–95. DOI: 10.18632/oncotarget.13591
3. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127–46. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000
4. Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. *Am J Manag Care.* 2013;19(14 Suppl):s267–72.
5. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019;113:1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>
6. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Rev Gastroenterol Perú.* 2015;35(1):63–71.

7. Shampo M, Kyle R, Steensma D. John Robert Vane—British Pharmacologist and Nobel Laureate Mayo Clinic Proceedings. 2013;88(7): e71.
8. McCarberg B, Gibofsky A. Need to develop new nonsteroidal anti-inflammatory drug formulations. *Clin Ther.* 2012;34(9):1954–63. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.08.005
9. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol.* 1999;56(Suppl):18–24.
10. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology.* 2001;120(3):594–606. DOI: 10.1053/gast.2001.21907
11. Aronson J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). En: *Meyler's Side Effects of Drugs.* 16 Ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 236–72.
12. Roberts A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77(4):761–7.
13. Wallace JL, Miller MJ. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way. *Gastroenterology.* 2000;119(2):512–20.
14. Ehrlich K, Sicking C, Respondek M, Peskar BM. Interaction of cyclooxygenase isoenzymes, nitric oxide, and afferent neurons in gastric mucosal defense in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;308(1):277–83. DOI: 10.1124/jpet.103.057752
15. Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
16. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39(3):433–64. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.010
17. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med.* 2019;132(4):447–56. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.12.009
18. Tsujimoto S, Mokuda S, Matoba K, Yamada A, Jouyama K, Murata Y, *et al.* The prevalence of endoscopic gastric mucosal damage in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS ONE.* 2018;13(7):1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0200023
19. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* Infection:

New Facts in Clinical Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605-15. DOI: 10.1007/s11938-018-0209-8

20. Jonaitis L, Pellicano R, Kupcinskas L. *Helicobacter pylori* and nonmalignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*. 2018;23 (Suppl 1):e12522. DOI: 10.1111/hel.12522
21. Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl FW, Malfertheiner P. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1464-71. DOI: 10.1111/apt.14652
22. Hunt R, Lazebnik LB, Marakhouski YC, Manuc M, Ramesh GN, Aye KS, *et al*. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2018;8(2):148-60. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1281

Gastritis y úlcera benigna

Dr. Luis Ignacio Londoño Álvarez

Gastroenterólogo clínico quirúrgico
Clínica Medellín, Medellín, Antioquia

Para empezar con un análisis etimológico, valga decir que el término *gastritis* es una palabra de origen griego, que proviene de los términos *gaster*, que significa ‘vientre’ o ‘estómago’, e *-itis*, que denota ‘inflamación’. Por su parte, el vocablo *úlcera* se deriva de *ulcus*, *-eris*, que significa ‘llaga’. Finalmente, *benigno* viene del latín *benignus*, que significa ‘bueno de nacimiento’. De esta manera, se introducen los temas en los que se divide este capítulo: gastritis y úlcera benigna.

Gastritis

La gastritis es una inflamación del estómago; su término ha sido reconocido durante toda la evolución de la historia de la medicina. En 1947, Schindler (1) realizó un trabajo que consistió en comparar el tejido gástrico a través de un gastroscopio (macroscópico) y con biopsia a través de laparotomías (microscópico); además, de-

rivados de su investigación acuñó los términos *gastritis aguda* y *crónica*, así como reconoció los términos *gastritis crónica superficial* y *gastritis crónica atrófica*.

El siguiente hito histórico fue tomar biopsias gástricas por intermedio del endoscopio. En 1949, Wood (2) reportó la toma de 55 biopsias con un endoscopio flexible de Schindler, colocando anestesia tópica en *spray*, para quien lo más sorprendente fue lograr que los pacientes no sangraran ni sintieran dolor.

La gastritis aguda, definida desde el punto de vista de la histología, es un agregado de polimorfonucleares neutrófilos; además, puede tener escasos linfocitos y plasmocitos. Asimismo, puede informar edema, hemorragia y erosiones. En la gastritis crónica predominan las células como linfocitos y plasmocitos, y es poco común encontrar diagnóstico histológico de estómago normal, aunque sí lo reportan los patólogos. (2)

En 1972, Whitehead (3) realizó un gran aporte a la clasificación de la gastritis crónica, pues describió el tipo de mucosa gástrica al diferenciar el cuerpo del antro, los grados de gastritis crónica (leve, moderada y severa), la actividad de la gastritis crónica y la presencia y tipo de metaplasia (seudopilórica o intestinal).

Por sup arte, Stricklan y Mackay (4) en 1973 hicieron otro gran aporte a la clasificación de la gastritis, al proponer los términos de gastritis atrófica tipo A y tipo B. Robin Warren y Barry Marshall (5) en 1982 publicaron el descubrimiento del *Helicobacter pylori* y, desde entonces, se inicia un cambio sustancial en la clasificación de

las gastritis con este nuevo factor etiológico como causa de gastritis aguda y crónica.

Además, Ashley B Price en 1991 (1) publicó el sistema Sydney, piedra angular de la clasificación de la gastritis crónica en la actualidad. Esta clasificación histológica (Figura 9.1) se fundamenta en describir la etiología o patología asociada a la gastritis, el compromiso anatómico (pangastritis, gastritis del antro o gastritis corporal) y, como sufijo de la descripción del estudio histológico, el grado (inflamación, actividad, atrofia, presencia de metaplasia intestinal, presencia de *H. pylori*), así como el grado de severidad (ninguno, bajo, medio o severo).

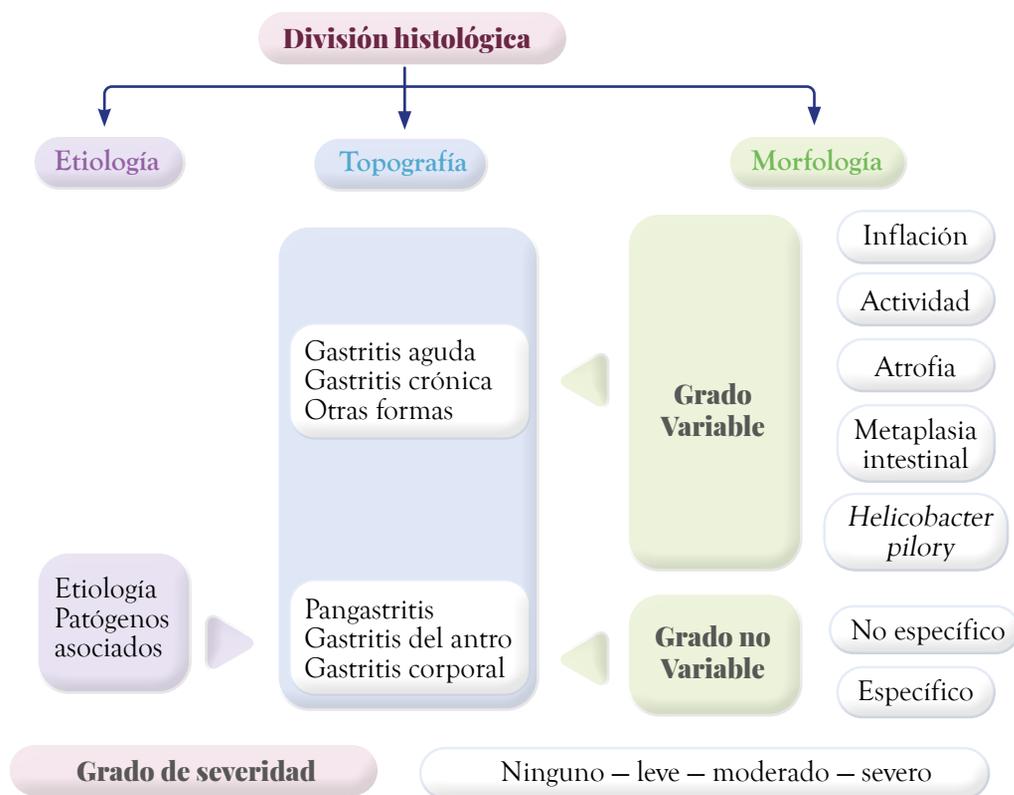


Figura 9.1. Trabajo sydney original.

Fuente: adaptada de (1).

Pentti Sipponene y Ashley B Price (6) en 2011 realizaron una revisión del sistema Sydney, veinte años después de su publicación, y concluyeron que la clasificación sigue siendo vigente, pues ha permitido dar claridad al diagnóstico de gastritis crónica ordenando el informe de patología, ya que logra una matriz o un lenguaje universal. Pero también ha sido criticada e, incluso, censurada. Hay que entender el sistema Sydney no como una clasificación, sino como un método para realizar un diagnóstico más amplio y universal que ayude a aclarar la etiología, la localización y la variedad.

En 1997, el mismo grupo de Sydney se reunió de nuevo en Houston: Michael Dixon, Robert Genta, John Yardley y Pelayo Correa, (7) y allí concluyeron que es poco lo que le pueden cambiar a la idea inicial; es imposible aspirar a que todo el mundo siga su consenso, pero la idea central es tener un orden lógico para el reporte de los resultados de patología.

Posiblemente su mayor contribución fue la recomendación en relación con la toma de las biopsias: dos de la región antral a 2 o 3 cm del píloro, sobre la curva mayor y la curva menor; otras dos a 8 cm del cardias, sobre la curva mayor, y a 4 cm sobre la curva menor; además, una quinta biopsia de la incisura angular, ya que los estudios demostraban mayor incidencia de gastritis atrófica a este nivel. (7)

En abril de 2005, un grupo multidisciplinario de gastroenterólogos y patólogos

creó el conocido sistema OLGA (8) (acrónimo de *operative link for gastritis assessment*), que centra su idea principal en tratar de actualizar la clasificación Sydney, método por el cual se evalúan y clasifican las gastritis atróficas. Dicho grupo recalcó que una clasificación debe demostrar si hay inflamación y de qué tipo, así como aclarar si la inflamación es por causa del *H. pylori*, y si hay lesiones con algún riesgo de cáncer gástrico. Basados en esta premisa, los autores proponen un nuevo estadiaje de las lesiones gástricas basadas en la atrofia gástrica, dejando como base de nuevo lo ya establecido por la clasificación de Sydney.

Dicha información se resume en un cuadro que clasifica por áreas anatómicas (antro o cuerpo), y cada área se subdivide en cuatro puntuaciones: 0, si no hay atrofia; 1, si hay atrofia leve de antro, incluyendo incisura angular; 2, para la atrofia moderada del antro, incluyendo incisura angular, y 3, para la atrofia severa del antro, incluyendo incisura angular. Lo mismo ocurre con el cuerpo gástrico: 0, si no hay atrofia del cuerpo; 1, si hay atrofia leve del cuerpo; 2, si hay atrofia moderada del cuerpo, y 3, si hay atrofia severa del cuerpo (**Tabla 9.1**).

Un artículo a modo tutorial sobre el sistema OLGA, (9) a través de dibujos muy claros, muestra muy didácticamente desde qué es una mucosa normal hasta cada uno de los estadios descritos en dicho sistema. Por otra parte, Lisette G. Capelle *et al.*, (10) en el 2010, decidieron cambiar en el siste-

ma OLGA la valoración de la gastritis atrófica por la de metaplasia intestinal, bajo la tesis de la dificultad de poner de acuerdo a varios observadores sobre el diagnóstico y clasificación de la gastritis atrófica, al comparar la facilidad de los mismos observadores para definir la metaplasia intestinal, sabiendo el paso descrito de atrofia a metaplasia y luego a displasia ya descrito

hace muchos años. Así, luego de esta publicación, se conoció otro método de estadificar el riesgo de cáncer gástrico temprano: el Olgim. Siguiendo este concepto, lograron tener menos pacientes catalogados como estadio III y IV, lo que se traduce en un seguimiento más fácil, ya que son menos los pacientes por seguir a través de nuevas endoscopias para toma de biopsias. (9)

Tabla 9.1. Sistema OLGA

	No atrofia (score 0)	Cuerpo			
		Atrofia leve (puntaje 1)	Atrofia moderada (puntaje 2)	Atrofia severa (puntaje 3)	
A N T R O	No atrofia (puntaje 0). Incluye incisura angular.	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	Atrofia leve (puntaje 1). Incluye incisura angular.	Estadio I	Estadio II	Estadio II	Estadio III
	Atrofia moderada (puntaje 2). Incluye incisura angular	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
	Atrofia severa (puntaje 3). Incluye incisura angular.	Estadio III	Estadio III	Estadio IV	Estadio IV

Fuente: adaptada de (8).

Los términos *gastritis aguda* y *gastritis crónica* en la actualidad no logran tener una relación directamente proporcional con los síntomas ni con lo observado en una endoscopia, así como tampoco en los resultados de los estudios de histología; el paciente puede tener muchos síntomas y pocos cambios en la endoscopia o en la histología. Aquí entran a jugar otros términos como el de la *dispepsia funcional*.

Se han asociado algunas enfermedades a las gastritis como la úlcera péptica, el

cáncer gástrico, la anemia perniciosa o las gastritis autoinmunes, pero no se han encontrado más causas etiológicas de dichas inflamaciones. La etiología más conocida de la gastritis aguda y crónica es la infección por el *H. pylori*. Son claros los mecanismos de efectos secundarios a los que conlleva la inflamación crónica del estómago, así como los cambios a gastritis atrófica en sus diferentes subtipos y los cambios en la histología en el tiempo que llevan a metaplasia, displasia y cáncer gástrico.

Kentaro Sugano y colaboradores publicaron el Consenso Global de Kyoto, (11) en donde se reunió un grupo de gastroenterólogos y patólogos de Japón, Bélgica, Holanda, Estados Unidos, Reino Unido y Alemania. Sus objetivos fueron sacar un consenso sobre 1) la clasificación de la gastritis crónica y duodenitis, 2) la diferencia entre la dispepsia funcional con o sin *H. pylori*, 3) el diagnóstico adecuado de la gastritis, y 4) cuándo, a quién y cómo tratar la gastritis por *H. pylori*. Para ello, formularon 23 preguntas que debían contener un consenso de más del 80 %. La primera pregunta fue sobre la si clasificación ICD-10 actual era adecuada, cuyo consenso da la siguiente recomendación: la clasificación ICD-10 es obsoleta, con un grado de recomendación fuerte, un nivel de evidencia alto y un nivel de consenso del 100 %.

A continuación, se enumera la clasificación internacional de enfermedades publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El ICD-10, que fue formulado en 1989, engloba 10 diagnósticos de gastritis, de los cuales tres son de gastritis crónica. En ellos solo se enumera el alcohol como factor etiológico y deja por fuera el *H. pylori* que, conforme a lo aclarado en este capítulo, termina siendo el elemento etiológico más importante en el desarrollo y evolución de la gastritis crónica. A continuación, se presenta el ICD-10, versión 2019 (12):

- K29 Gastritis y duodenitis.
 - k29.0 Gastritis hemorrágica aguda
 - k29.1 Otra gastritis aguda

- k29.2 Gastritis alcohólica.
- k29.3 Gastritis superficial crónica
- k29.4 Gastritis atrófica crónica
- k29.5 Gastritis crónica, no especificada
- k29.6 Otra gastritis
- k29.7 Gastritis, no especificada
- k29.8 Duodenitis
- k29.9 Gastroduodenitis, no especificada

La segunda pregunta es si es apropiada la clasificación ICD-11 para la gastritis. La respuesta es que hay una nueva versión mejorada, la ICD-11β, porque su base fundamental está en tener los factores etiológicos como elemento de clasificación. Su grado de recomendación es fuerte, con nivel de evidencia alto y nivel de consenso del 100 %.

El ICD-11 versión 2018 incluye 13 diagnósticos con una subclasificación de 17 diagnósticos para un total de 30, incluyendo 8 factores etiológicos (*H. pylori*, eosinofilia, linfocítica, alérgica, alcohólica, radiación, químicos y fármacos). A continuación, se presenta el ICD-11 versión 2018 (12, 13):

- DA42 Gastritis
 - DA42.0 Gastritis autoinmune
 - DA42.1 Gastritis inducida por *Helicobacter pylori*
 - DA42.2 Gastritis eosinofílica
 - 4A83.0 Gastroenteritis eosinofílica inducida por alimentos
 - DA42.3 Gastritis linfocítica
 - DA42.4 Gastritis alérgica
 - DA42.40 Gastritis alérgica debida a hipersensibilidad mediada por IgE

- DA42.41 Gastritis alérgica debida a hipersensibilidad no mediada por IgE
- DA42.4Y Otras gastritis alérgicas especificadas
- DA42.4Z Gastritis alérgica, no especificada
- DA42.5 Gastritis por reflujo duodeno gástrico
- DA42.6 Enfermedad de Menetrier
- DA42.7 Gastritis de etiología desconocida con características endoscópicas o patológicas específicas
 - DA42.70 Gastritis superficial aguda de etiología desconocida
 - DA42.71 Gastritis superficial crónica de etiología desconocida
 - DA42.72 Gastritis hemorrágica aguda de etiología desconocida
 - DA42.73 Gastritis atrófica crónica de etiología desconocida
 - DA42.74 Gastritis metaplásica de etiología desconocida
 - DA42.75 Gastritis granulomatosa de etiología desconocida
 - DA42.76 Gastritis hipertrófica de etiología desconocida
- DA42.7Y Otras gastritis especificadas de etiología desconocida con características endoscópicas o patológicas específicas
- DA42.8 Gastritis por causas externas
 - DA42.80 Gastritis alcohólica
 - DA42.81 Gastritis por radiación
 - DA42.82 Gastritis química
 - DA42.83 Gastritis inducida por fármacos.
 - DA42.8Z Gastritis debido a causas externas, no especificadas

- DA42.9 Flemón gástrico
- DA42.Y Otra gastritis especificada
- DA42.Z Gastritis, no especificada

La propuesta de clasificación real que debería utilizarse en la actualidad según la recomendación es la a versión ICD-11 β . La versión final del ICB-11 fue publicada en junio de 2018, mientras que la versión ICD-11 β aún está en estudio y podría tardar más de cinco años. La versión ICD-11 β en el Consenso de Kyoto es condensada en un cuadro que incluye múltiples factores etiológicos pero aun no se ha publicado de forma oficial.

En conclusión, la gastritis es un término que involucra un cuadro clínico que fácilmente se puede confundir con la dispepsia funcional. (14) Lo más importante es el resultado de la patología, así como definir si una gastritis es aguda o crónica. La etiología más frecuente de la gastritis aguda es la infección por *H. pylori*, pero no se deben olvidar otras etiologías como bacterias, virus y hongos, o sustancias químicas, como licor, radioterapia o fármacos.

Como diagnóstico histológico en la gastritis crónica, lo importante es saber si es con o sin atrofia, además de recordar que el término *metaplasia* implica tener atrofia. Por esta razón, el sistema OLGA fue modificado para vigilar la metaplasia con el sistema Olgim, ya que para los patólogos es más fácil definir una metaplasia que definir una atrofia. Para el seguimiento del paciente, la atrofia o la meta-

plasia unidas al *H. pylori* son elementos clave para hacer seguimiento a futuro de los pacientes en pro de disminuir el riesgo de cáncer gástrico.

El 20 % de los pacientes, luego del estudio histológico, puede reportar metaplasia intestinal, en la que se centra hoy en día el seguimiento de los pacientes en el tiempo por el riesgo de sufrir un adenocarcinoma, de los que el 5,8 % corresponde al riesgo absoluto de sufrir un adenocarcinoma gástrico en cinco años. Por esto, la Sociedad Europea de Gastroenterología y la Sociedad Británica de Gastroenterología recomiendan hacer vigilancia endoscópica de pacientes cada tres años, para lograr de esta manera un diagnóstico temprano de cáncer gástrico. (15, 16)

La recolección de la biopsia es un aspecto importante sobre el que el sistema OLGA definió cinco biopsias de cinco lugares ya expuestos (**Figura 9.2**). Algunos investigadores han realizado hasta doce biopsias, pero entre cinco y siete biopsias es el número más óptimo. Tres biopsias del estómago dan una sensibilidad para *H. pylori* de 99 %; de 82 %, para atrofia, y del 81 %, para metaplasia. Si se toman cinco biopsias, la sensibilidad para *H. pylori* se incrementa al 100 %; al 96 %, para atrofia, y al 95 %, para metaplasia. El embalaje de las biopsias se debe realizar con frasco separado para cada lugar anatómico biopsiado. Además, debe tener un diagnóstico claro y explicar el porqué del seguimiento endoscópico con biopsias seriadas. (16)

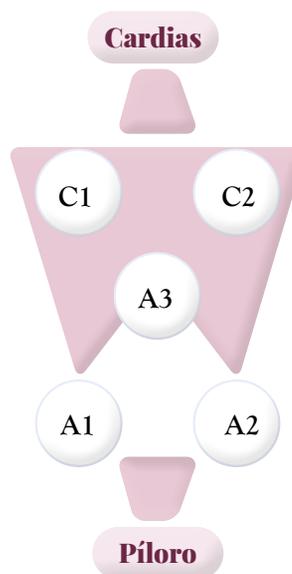


Figura 9.2. Toma de biopsia para sistema OLGA
Fuente: elaboración propia.

Úlcera benigna

La úlcera se produce por la pérdida de la mucosa, exponiendo la submucosa. Las erosiones son pérdidas de 2 a 5 mm; las úlceras son mayores a 5 mm con sensación de profundidad. Hay una pérdida de equilibrio de los factores protectores de la mucosa versus agresores de la mucosa (dieta, drogas, *H. pylori*, virus, cigarrillo alcohol, vasculitis, estrés, cirugías bariátricas, tumores que incrementan gastrina, entre otros). (17)

La prevalencia de la úlcera gástrica está entre un 5 % y un 10 % con una incidencia del 0,1 % a 0,3 % por año. (18, 19) En términos generales, la úlcera viene decreciendo gracias al diagnóstico y tratamiento del *H. pylori*, pero también puede crecer por el aumento de medicamentos

antitrombóticos en grupos de pacientes con múltiples comorbilidades, por la falta de tratamientos para la erradicación del *H. pylori* o por la resistencia a los antibióticos y aumento de falla en la erradicación del *H. pylori*. Pero, en general, la incidencia viene disminuyendo en todos los grupo etarios. De la misma manera, la mortalidad ha ido disminuyendo. El uso generalizado de inhibidores de bomba de protones y la disminución del uso de aines por la población en general puede estar cambiando la incidencia y prevalencia de la úlcera. (16)

También hay estudios que comparan grupos poblacionales sin *H. pylori*, sin ingesta de aines o aspirina, en donde se encuentra incidencia de úlcera. Aquí el factor etiológico son las susceptibilidades a otros factores etiológicos como el estrés por eventos catastróficos (terremotos, inundaciones, etc.), o producidos por el estilo de vida. La incidencia de este tipo de úlceras por factores de causas no reconocidas se desconoce. (19)

Hay otros factores etiológicos poco comunes de úlcera que se deben tener en cuenta, como las infecciones por inmunosupresión (citomegalovirus y otros), enfermedad de Crohn, vasculitis, radioterapia de la parte superior del abdomen, uso de narcóticos y síndrome de Zollinger-Ellison. (16, 20)

Los síntomas pueden variar desde ser asintomático hasta tener un episodio de sangrado o dolor súbito por perforación;

desde un cuadro leve de dolor epigástrico a uno severo; sensación de llenura; mejoría postprandial del dolor, náuseas, eructos, dolor retro esternal. En conclusión la sintomatología es fácil de confundir con la dispepsia funcional. (11, 14)

El 70 % de la úlceras gástricas están relacionadas con *H. pylori*, (9) pero no todos los pacientes con esta bacteria o ingesta de aines sufren de úlcera. Deben tener algún grado de susceptibilidad o virulencia de la bacteria, donde ambos factores inducen el daño de la mucosa.

Su diagnóstico se realiza necesariamente por endoscopia, aunque los estudios digestivos superiores con medio de contraste pueden ayudar en el diagnóstico. Al llenarse el defecto con el medio de contraste o con el doble contraste se puede evidenciar el defecto de la mucosa, es decir, a mayor tamaño, más fácil evidenciar la úlcera.

Como el diagnóstico es endoscópico, la descripción precisa de la úlcera debe ser un factor importante en la diferenciación entre úlcera benigna o maligna. Por supuesto, toda úlcera debe ser biopsiada y manejada según su resultados de histología. La Omed 20 recomienda realizar la descripción de la lesión ulcerada según el tamaño en milímetro, así como si su forma es superficial, crateriforme o lineal; además, se debe dar una ubicación anatómica clara y concisa, e informar si hay sangrado en chorro, rezumado, coágulo o mancha melánica (estigmas de sangrado), o no sangrado.

La clasificación de Forrest una forma universal de describir el sangrado o no de una úlcera enunciado por el doctor J. A. Forrest en 1974, y definida luego por Loren Laine y Walter L. Peterson en 1994, según la clasificación el riesgos de sangrado. (20, 21) Después de la descripción

de una úlcera, se recomienda clasificarla para poder definir el riesgo de resangrado; además, según esta clasificación, se ha definido que la úlcera debe ser manejada con métodos terapéuticos (infiltración, cauterización, ligadura, etc.) que serán descritos en otros capítulos en esta obra.

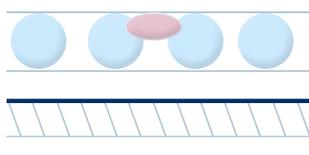
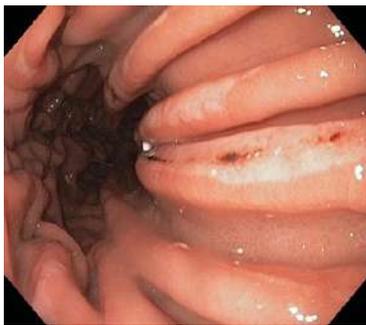
Tabla 9.2. Clasificación de Forrest

Clasificación	Hallazgo endoscópico	Recidiva sangrado
IA	Sangrado a chorro (activo)	55 %
IB	Sangrado babeante (activo)	55 %
IIA	Vaso visible (no activo)	43 %
IIB	Coágulo adherido (no activo)	22 %
IIC	Mancha hemática (no activo)	10 %
III	Fondo limpio (ausencia de sangrado)	5 %

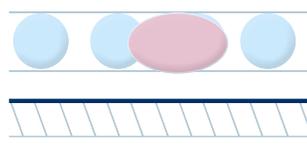
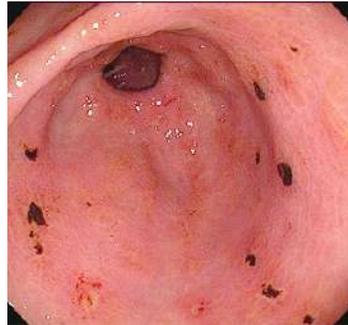
Fuente: adapata de (22).

Por otra parte, la clasificación de Murakami define la úlcera según la profundidad de la lesión: si compromete el epitelio su-

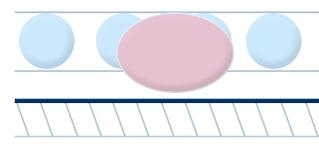
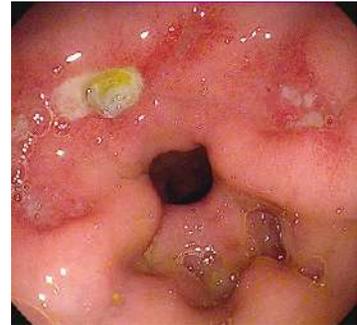
perficial, si compromete la submucosa, si compromete la muscular propia o si llega hasta la serosa (**Figura 9.3**). (23)



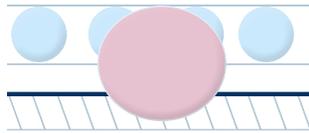
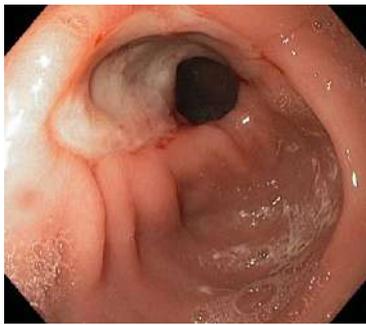
UI-o. Erosión. Compromete solamente la mucosa.



UI-I. Úlcera con pérdida del epitelio superficial.



UI-II. Úlcera que compromete hasta la submucosa.



UI-III. Úlcera que compromete hasta la muscular propia.



UI-IV. Úlcera que compromete hasta la serosa.

Figura 9.3. Clasificación de Murakami, según la profundidad de la úlcera.

Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, la clasificación de Johnson define la úlcera desde su ubicación anatómica (Tabla 9.3). Asimismo, Csendes le agrega a esta clasificación un cuarto tipo de ubicación (Tabla 9.4). (23) Hacen una

correlación fisiopatológica en el grado de acidez gástrica y la localización de la úlcera, reconociéndose como con mayor acidez las úlceras distales en el estómago y menor acidez las úlceras proximales en el estómago.

Tabla 9.3. Clasificación de Johnson, por localización anatómica.

Tipo	Localización	Frecuencia (%)
1	Úlcera corporal	57
2	Úlcera gástrica y duodenal	22
3	Úlcera pre pilórica	20

Fuente: adaptada de (23).

Tabla 9.4. Clasificación de Csendes, por localización anatómica.

Tipo	Localización	Frecuencia (%)
1	Úlcera corporal	54
2	Úlcera gástrica y duodenal	5
3	Úlcera pre pilórica	13
4	Úlcera subcardial	27

Fuente: adaptada de (23).

Además, hay otra clasificación: la de Sakita, que describe el estado en que se halla la úlcera en relación con su evolución, es

decir, si la úlcera está activa o ya hay cambios de curación o cicatrización (Tabla 9.5). (23).

Tabla 9.5. Clasificación de Sakita, según evolución de la úlcera.

Estado	Descripción
A1 (úlceras activa)	Úlcera con moco, bordes elevados por edema.
A2 (úlceras activa)	Úlcera cubierta de moco, discretos bordes, menos edema que A1.
H1 (úlceras en curación)	Úlcera no cicatrizada cubierta por epitelio de regeneración (menos del 50 %) con o sin pliegues que la cubran.
H2 (úlceras en curación)	Úlcera con ruptura de la mucosa, pero casi cubierta por epitelio de regeneración.
S1 (cicatriz)	Cicatriz roja con epitelización. Con o sin ruptura de la mucosa.
S2 (cicatriz)	Cicatriz blanca con reepitelización completa.

Fuente: adaptada de (23).

Referencias

1. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6(3):209-22. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x
2. Wood IJ, Motteram MB, Doig RK, Hughes A. Gastric biopsy; report on 55 biopsies using a new flexible gastric biopsy tube. *Lancet.* 1949;1(6540):18-21. DOI: 10.1016/s0140-6736(49)90344-x
3. Whitehead R, Truelove SC, Gear MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1972;25(1):1-11. DOI: 10.1136/jcp.25.1.1
4. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis.* 1973;18(5):426-40. DOI: 10.1007/BF01071995
5. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1(8336):1273-5.
6. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(1):31-4. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06536.x
7. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Histological classification

of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter*. 1997;2(1):17-24. DOI: 10.1111/j.1523-5378.1997.06b09.x

8. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol*. 2005;36(3):228-33. DOI: 10.1016/j.humphath.2004.12.008
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(8):650-8. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.030
10. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, *et al*. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(7):1150-8. DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.029
11. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al*. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
12. OMS [Internet]. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD); 2019. Disponible en: <https://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>
13. The Lancet. ICD-11 [editorial]. *Lancet*. 2019;393(10188):2275. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31205-X
14. Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Sakurai J, Kondo T, Matsumoto T. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(3):53-60. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06633.x
15. Dinis-Ribeiro M, Kuipers EJ. How to Manage a Patient With Gastric Intestinal Metaplasia: An International Perspective. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1534-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.008
16. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Smith C, Schofield A, Halperin D, Sanchez L, Parsonnet J. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions. *Hum Pathol*. 2003;34(1):28-31. DOI: 10.1053/hupa.2003.3
17. Lanis A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613-24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32404-7
18. Adler DG, Leighton JA, Davila RE, Hirota WK, Jacobson BC, Qureshi WA, Rajan E, Zuckerman MJ, Fanelli RD, Hambrick RD, Baron T, Faigel DO; ASGE. ASGE guideline: The role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):497-504. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)01568-8

19. WEO [Internet]. Munich: World Endoscopy Organization; 2020. Minimal Standard Terminology. Disponible en: <http://www.worldendo.org/resources/minimal-standard-terminology-mst/>
20. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974;2(7877):394-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91770-x
21. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med*. 1994;15;331(11):717-27. DOI: 10.1056/NEJM199409153311107
22. P Cortes G. Clasificación de Forrest. *Gastroenterol. Latinoam*. 2010;21(1):59-62. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2010n100012.pdf>
23. Polanía HA. Diagnóstico endoscópico de las lesiones gástricas deprimidas. En: Landazábal G, editor. *Endoscopia y patología biliodigestiva*. Bogotá: Asociación Colombiana de Cirugía. 2011. p. 113-120.

Microbiota y *Helicobacter Pylori*

Dr. Emiro Alfonso Meisel

Gastroenterólogo clínico
Universidad de Caldas

Abreviaturas: PCR (reacción en cadena de la polimerasa), FISH (hibridación con fluorescencia *in situ*), DGGE (electroforesis en gel de gradiente desnaturalizado), TGGE (electroforesis en gel con gradiente de temperatura), UFC (unidades formadoras de colonias), Vac A (citoxina vacuolizante A), Cag A (citoxina asociada al gen A), CA (cáncer).

El microbioma es el colectivo de microorganismos, genes y metabolitos que conviven de manera simbiótica, es decir, en armonía saludable, en homeostasis con el ser humano. El imbalance de su composición es conocida como disbiosis. El metagenoma es el colectivo genético de este ambiente, y el estudio de todo el material genético recuperado es lo que conocemos como metagenómica. El colon es el más grande nicho de comunidad microbótica del cuerpo humano. (1)

En el intestino, con una superficie de alrededor de 200 metros cuadrados, encontramos más o menos 1 kg de bacterias comensales con más de un trillón de bac-

terias, y unos tres millones de genes (100 veces más que el DNA humano) y más de mil diferentes especies, de las que entre el 60-80 % no son detectables por cultivos, quizá porque son altamente sensibles al oxígeno y no pueden crecer en cultivos estándar. Estas están compuestas por tres dominios: Bacteria, Archae y Eukarya, pero también hay hongos y virus cuyo papel aún se desconoce.

Nuevos métodos de secuenciación genética han avanzado ostensiblemente y han permitido mejorar su sensibilidad. Las más usadas hoy en día son el PCR, para determinación de ADN mediante técnicas como FISH (Hibridación con fluorescencia *in situ*),

DGGE (Electroforesis en gel de gradiente desnaturalizado), TGGE (Electroforesis en gel con gradiente de temperatura), o mediante la identificación de RNA ribosomal de secuencia 16S, común a todas las bacterias, y el manejo de técnicas de procesamiento informático que nos ha permitido determinar cientos de familias bacterianas. De ellas hay 4 familias mayores, que constituyen más del 90 %:

- Firmicutes, con tres grupos importantes: los *Clostridium cocoides* (11-43 % del total de la microbiota), con especies como *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Lachospira*, *Roseburia* y *Butyrivibrio*; el *Clostridium leptum* (21 %); Lactobacilales como *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus thermophilus*, y Leuconostae (10 %), para un total del 60 a 80 % de la microbiota.
- Bacteroidetes, que constituyen el 20 a 40 %; incluye especies como el *Bacteroides* y *Thetaiotamicron*.
- Proteobacterias (*Escherichia coli* y *Helicobacter pylori*), que constituye menos del 10 %.
- Actinobacterias (*Bifidobacterium*), que constituye menos del 3 %.

Tenemos dos subdivisiones: una microbiota residente o autóctona, que es estable o permanente, también llamada microbiota central funcional, y otra no estable, transitoria o pasajera. A su vez

estas se encuentran constituidas por bacterias benéficas como los Bacteroidetes, anteriormente mencionados, que producen metabolitos benéficos como los ácidos grasos de cadena corta; Citoquinas antiinflamatorias, como IL-4 e IL-10, que previenen el crecimiento de patógenos. En contraposición, están las bacterias supresoras, principalmente los Firmicutes, que generan la producción de metabolitos tóxicos como el ácido deoxicólico y citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, FNT; en condiciones usuales, estos conviven en un estado de equilibrio u homeostasis. Dicho armisticio puede romperse, generando disbiosis intestinal que condiciona la disminución de los efectos benéficos y el aumento de los adversos, provocando el desarrollo de inflamación crónica y producción de metabolitos que llevarían al desarrollo de procesos patológicos. Este desbalance puede ocurrir por dietas desequilibradas, el uso de medicamentos (antibióticos, inhibidores de bomba de protones), toxinas ambientales y el estrés psicológico, entre otros.

Las principales funciones de nuestra microbiota son generar una respuesta inmunitaria adaptativa: la inmunomodulación; eliminar toxinas y patógenos; estimular el adecuado crecimiento y diferenciación celular intestinal; obtener una acción metabólica al producir ácidos grasos de cadena corta, que son fundamentales en la nutrición del enterocito y determinantes en la digestión y absorción de oligoelementos, la producción de enzimas, la síntesis y la absorción de algunas vitaminas como la

vitamina K. En cada nivel gastrointestinal existen comunidades bacterianas relativamente estables; en el estómago, hay un promedio de 10(1) UFC/mL con PH de 1-2, mientras que en el intestino delgado es de 10(3) a 10(5) UFC/mL, y en colon, de 10(10) a 10(12) UFC/mL.

Debido al PH bajo en el estómago, pocas especies son capaces de sobrevivir, lo que sumado a la constitución del moco con mucina MUC5AC lo hace un hábitat agreste. Estudios se han llevado a cabo en el jugo gástrico y biopsias de la mucosa del estómago para identificar y cuantificar patógenos como el *Helicobacter pylori*, que es el miembro bacteriano más importante y más estudiado. Pero con estudios de DNA y RNA, se han encontrado ácidos nucleicos de *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Stomatococcus*, que también se han detectado en la cavidad oral y el tracto respiratorio. Otras investigaciones han determinado que hay 128 filas, 5 de ellas dominantes: Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria, Fusobacteria. De estas, dos terceras partes están también presentes en la cavidad oral, sugiriendo posible colonización por especies orofaríngeas; sin embargo, todos estos hallazgos requieren evidencias adicionales para verificar si hay una microbiota gástrica específica o son simplemente contaminación de áreas superiores. (2)

Más adelante dedicaremos parte del capítulo a hablar específicamente del *H. pylori*, pero se hace énfasis en cómo se han

encontrado en biopsias con cáncer gástrico filas de Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria y Fusobacteria; Unidades taxonómicas operacionales identificadas por análisis genéticos de 16-S rRNA de 81 casos de gastritis cónica, atrofia gástrica y metaplasia intestinal mostraron aumento de 21 y disminución de 10 taxas; en gastritis crónica, se observó aumento de cinco especies: *Peptoestreptococcus stomatis*, *Streptococcus anginosus*, *Parvimonas micra*, *Slackia exigua* y *Dialister pneumosintes*, usualmente aisladas en pacientes sin *H. pylori*. En individuos con cáncer gástrico se han detectado especies de *Parvimonas micra*, *Dialister pneumosintes*, *Slackia exigua*, *Peptostreptococcus stomatis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella oris*, *Fusobacterium nucleatum*, *Cantonella morbi*; además, parece que estos cambios en el microbioma son similares en el CA cardial que en el no cardial. (2, 3)

Una investigación realizada en Portugal, que caracterizó 54 pacientes con CA gástrico comparado con 81 personas con gastritis crónica, encontró diferencias significativas. Los pacientes con la neoplasia mostraban una disbiosis caracterizada por una disminución de la diversidad microbiana, con aumento de Proteobacteria, Lactobacillus, Clostridium y Rhodococcus, y una disminución del *H.pylori*. Esto puede ser responsable de aumento de actividad de las nitrito-reductasas y nitrato-reductasas que participan en el metabolismo del nitrógeno y producción de nitrogenados carcinogénicos. (4)

Otras investigaciones han mostrado liberación de purinas en el microambiente tumoral, aumento de digestión y absorción de carbohidratos que podrían condicionar hiperproliferación celular, suprarregulación del COX-2 y activación de Protein-kinasa con actividad mitogénica, lo que aumentaría la transformación celular y la tasa de mutaciones genéticas adquiridas. Aunado a la quimiotaxis, esto llevaría a un aumento en la inflamación crónica y la liberación de productos metabólicos que elevarían el PH local, particularmente ante la coexistencia con el *H. pylori*, facilitando el crecimiento de microbios extragástricos; al parecer, este fenómeno es mayor en las bacterias formadoras de biofilm, pues estas pueden determinar una mayor modulación metabólica.

Otros estudios han mostrado aumento de *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Vieionella* y *Rothia*, en interacción carcinogénica con el *H. pylori*. Una adecuada erradicación de este puede conducir a la restauración de la microbiota gástrica, potenciando así su efecto benéfico. (5)

Lo que aún está por aclararse es si este aumento de bacterias es pasajero o conductor de carcinogénesis, y si estas bacterias de la microbiota oral están jugando algún papel. Desenmarañar esta disbiosis en el desarrollo de CA podría ser importante para establecer estrategias de prevención y tratamiento; quizás en el futuro podrían usarse biomarcadores bacterianos para diferenciar gastritis crónica de CA. (4, 5)

Por otro lado, identificar esta microbiota carcinogénica podría ser un objetivo terapéutico, al ejercer sobre ellas manejo con dieta, o uso de antibióticos, probióticos y prebióticos. La utilización de inhibidores de bomba de protones y otros inhibidores de la secreción ácida frenan uno de los primeros mecanismos de defensa para el ingreso de bacterias de la microbiota oral (se ha aislado *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp. y *Candida* spp. de origen orofaríngeo), o del medio externo, generando disbiosis no solo gástrica sino entérica, tanto cualitativa como cuantitativa, lo que predispone el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado, cuyo fenómeno se podría potencializar con el uso de antibióticos cuando se hacen terapias de erradicación del *H. pylori*. (6)

Helicobacter pylori

Cuando el 16 de junio de 1984 la revista *The Lancet* publicó el trabajo de los Drs. Barry Marshall y Robin Warren acerca del hallazgo de biopsias de mucosa antral en 100 pacientes sometidos a endoscopia digestiva de su centro en Australia, en el que encontraron un bacilo en 58 de ellos que pudieron cultivar en 11, lo describieron como una nueva especie relacionada con el género *Campylobacter*, y en su estudio lograron aislarlo en casi todos los pacientes con gastritis crónica, úlcera duodenal y gástrica. Ellos concluyeron que este hallazgo podría ser un factor importante en la etiología de estas enfermedades; nadie pensaba hasta entonces

que especies bacterianas fueran capaces de resistir el ambiente ácido, con lo que se marcó un verdadero hito en la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica y de las malignidades gástricas. (7) Sus hallazgos motivaron que en el 2005 se les otorgara el premio Nobel en fisiología y medicina. Para 1989, se hizo una revisión nominal taxonómica quedando con su nombre actual.

El *H. pylori* es una bacteria espiralada gramnegativa, altamente móvil, con múltiples flagelos unipolares, microaerofílica que habita adyacente a la mucosa gástrica; su forma, motilidad, el bajo requerimiento de oxígeno, sus moléculas de adhesión, el tener una ureasa que convierte la urea en amonio y bicarbonato neutralizando el ácido gástrico le permiten sobrevivir en este ambiente hostil.

El *H. pylori* tiene una prevalencia variable, de alrededor del 50 % de toda la población mundial, con condicionantes para su presencia como la edad y estado socioeconómico. Fluctúa en países desarrollados como Estados Unidos y Canadá en 30 %; Oceanía, con 24,1 %; para Europa, la más baja se presenta en Suecia con el 11 % y la más alta en España 60,3 %; en países en vía de desarrollo, como los de América Latina y el Caribe es del 63,4 %, en África, del 79,1 %, siendo la más alta en Nigeria con el 87,7 %; otro continente como el asiático presenta tasas del 54,7 %, siendo la más alta en China con 83,4 %. Tiene una incidencia estimada en países desarrollados del 0,5 %, y del 3-10 % en los países

en desarrollo; la seropositividad aumenta a 0,3-1 % por año, siendo dependiente de las condiciones sanitarias, el apiñamiento en la convivencia y la pobre higiene; por ende, se ha determinado una relación inversa y fuertemente vinculada al nivel socioeconómico. (8)

Las cifras anteriores sugieren que hay más de un billón de personas infectadas en el mundo, pero solo el 20 % desarrollará enfermedades asociadas. Esto ha desembocado en que haya dos grupos de investigadores. El primero lo considera siempre patógeno por su asociación con el desarrollo de úlcera gástrica y duodenal, asociación que años atrás era de alrededor del 95 % y en estudios recientes varía entre 36-73 %, dependiendo de factores geográficos y socioeconómicos; y el adenocarcinoma gástrico que puede llegar a detectarse hasta en el 90 % de dichas neoplasias, lo que motivó que en 1991 la agencia internacional para la investigación del cáncer lo considerara carcinógeno tipo I; además, le ha atribuido una asociación patogénica con la púrpura trombocitopénica inmune, anemia ferropénica y la anemia por deficiencia de vitamina B12. (9)

El otro grupo lo consideran simbiótico por su asociación negativa con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (a pesar de que otros estudios no han mostrado dicha asociación), enfermedades inmunoalérgicas como el asma bronquial, la obesidad y el desarrollo de adenocarcinoma del esófago, sumado al hecho de que ha estado presente en el estómago de los humanos

por más de 50.000 años, migrando desde África en varias oleadas, argumento que ha sido controversial. (10-12)

Se han sugerido posibles rutas de transmisión fecal-oral, oral-oral y gastro-oral del *H. pylori*. En este segmento del capítulo queremos hacer énfasis en el mecanismo fisiopatogénico. En el *H. pylori* existen factores de virulencia comunes como la presencia de enzimas, tales como la ureasa, mucinasa, lipasa, proteínas de adhesión y flagelos, y otros no comunes a todas las cepas, como la presencia de complejos proteicos y citotoxinas con efecto inflamatorio y citotóxico, tales como citotoxina vacuolizante A (Vac A) y la isla patogénica Cag A (citotoxina asociada al gen A). Este último es el más importante factor de virulencia. Las cepas CagA (-) probablemente solo desarrollarán gastritis crónica con un pequeño riesgo de desarrollar úlcera péptica o CA, mientras que con los CagA (+) ocurre lo contrario. A mayor producción de Cag A, más respuesta inflamatoria debida a la liberación de citoquinas como IL-8 y FNT-KB (también observado en los VacA +) y la producción de radicales libres, lo que lleva al daño del citoesqueleto en las células del epitelio gástrico, el aumento del recambio celular, la disminución de la apoptosis y la afectación de la secuencia de replicación del ADN. Esto lleva al aumento de la proliferación celular y a la alteración de las uniones estrechas, condicionando así el desarrollo del adenocarcinoma. (13)

Se han descrito dos subtipos de esta citotoxina: el occidental y el asiático oriental;

este último conlleva más riesgo. Se ha detectado también un gen promotor de úlcera duodenal (Dup-A) que puede ser considerado un marcador específico de virulencia de neoplasia y úlcera péptica; adicionalmente y muy importante es la formación de biofilm por las bacterias, lo que disminuye la replicación, protege contra la respuesta inmune y dificulta la llegada de antimicrobianos al germen. Si la inflamación generada por el *H. pylori* es predominantemente antral, hay aumento de la producción de ácido y predispone a enfermedad ulcerosa péptica, pero si la inflamación es corporal o hay pangastritis, que al afectar las células parietales conlleva a disminuir la producción ácida, así podría permitirse el crecimiento de otras bacterias, anteriormente descritas, que pueden aumentar la inflamación, haciéndolo proclive al desarrollo de atrofia y metaplasia. (14, 15)

Esto fue descrito como la cascada inflamatoria para el desarrollo de carcinoma por el Dr. Pelayo Correa décadas atrás, que parte de la gastritis crónica, pasando a la atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia de bajo grado y, finalmente, desemboca en displasia de alto grado. No obstante, esto solamente ocurre en 1 a 2 % de los infectados; posiblemente en ello influyen no solo factores inherentes al germen, antes descritos, como del huésped al presentar polimorfismo genético en la producción de algunas citoquinas como la IL-1. Este proceso evolutivo suele ser lento, tardando quizá décadas para desarrollarse. Histológicamente se ha corre-

lacionado la asociación del *H. pylori* con la neoplasia del tipo intestinal y de localización no cardial, en el que se ha aislado hasta en el 74 % de los casos. (15, 16, 17)

En 1991 se describió por primera vez la correlación del maltoma con el *H. pylori*; teóricamente la inflamación crónica compromete linfocitos T y B, conduciendo a la formación de folículos linfoides y proliferación de linfocitos B, que puede llevar al crecimiento no controlado de estos y a la formación neoplásica. Cuando se hace una correcta erradicación, las tasas de remisión alcanzan cifras del 50 al 80 % de estos tumores, especialmente en la variante superficial (Lugano 1-2), los localizados en estómago distal y aquellos en estados tempranos. Pero una menor respuesta se ha visto si hay metástasis ganglionares, linfoma de células B grandes, estados avanzados y en casos de traslocación o en presencia de genes de expresión nuclear BCL. Estos hallazgos de décadas atrás permitió aseverar que este fue el primer tumor felizmente tratado con antibióticos. (13, 14)

Al intentar establecer asociación con anemia ferropénica, existen dos hipótesis causales: una es el secuestro del hierro debido a la infección antral y otra la disminución de la absorción del hierro No-Heme por la hipoclorhidria. (16, 17)

El diagnóstico de la presencia de *H. pylori* puede hacerse mediante estudios invasivos basados en la endoscopia de vías digestivas altas. Para ello, se recomienda

haber suspendido los IBP dos semanas y antibióticos cuatros semanas antes del examen, luego de visualización de mucosa y la toma de biopsia preferencialmente del antro; pero si se quiere evaluar atrofia y metaplasia, se deben hacer muestras de cuerpo y curvatura menor (guía europea, sistema Sydney). Podría hacerse estudio con pruebas rápidas de actividad de ureasa (los comerciales tienen una sensibilidad 85-95 % y especificidad del 95 %); estudio histológico considerado el estándar de oro en la detección directa. Así mismo, se puede hacer con tinción de hematoxilina-eosina o Giemsa, que tiene una sensibilidad de 69-93 % y una especificidad del 87-90 %, pero si hay un pequeño número de bacterias se puede hacer tinciones de plata como Genta o Warthin-Starry. La toma de biopsias también puede permitir hacer cultivos, estudio de PCR-DNA, citología y estudio patológico, utilizando las clasificaciones de OLGA y OLGIM para atrofia y metaplasia intestinal respectivamente.

También se pueden llevar a cabo estudios no invasivos como la detección de antígenos fecales mediante anticuerpos mono o policlonales, con una sensibilidad del 94 % y especificidad del 97 %, para determinar la presencia del germen; el test respiratorio utilizando una comida con urea marcada, usualmente con C-13 (no radioactivo) que, ante la presencia de la ureasa, libera CO₂, y el C-13 es detectado en el aire exhalado, permitiendo determinar también actividad e infección, con una sensibilidad y especificidad del 96 % y 93 %, respectivamente. Estos dos últimos

métodos permiten verificar erradicación postratamiento. Los tests basados en anticuerpos (IgG o IgA) en suero, sangre o saliva solamente son recomendados para estudios epidemiológicos de seroprevalencia; infortunadamente, los niveles de IgM se elevan solo por tiempo corto después de infección, por lo que son poco útiles como método diagnóstico. (9, 17, 18)

Si esta es una enfermedad infecciosa, cualquier persona infectada en teoría debiese ser tratada. Pero los consensos como el de Maastrich, y las guías europea, asiática y colombiana sugieren indicaciones específicas con evidencia para la detección y el tratamiento de erradicación en los siguientes casos: úlcera péptica gástrica y duodenal, que logra cicatrización y disminuye el riesgo de recaídas; uso prolongado de ASA y AINES, disminuyendo el riesgo de úlcera y sangrado; uso crónico de inhibidores de bomba de protones, al disminuir el riesgo de gastritis crónica y metaplasia intestinal; CA gástrico incipiente luego de tratamiento quirúrgico o endoscópico, mermando el riesgo de tumores metacrónicos (8,2 % en erradicados vs. 4,1 %); linfoma MALT de bajo grado, principalmente con afección mucosa y en ausencia de mutación API2-MALT1, logra una mejoría hasta en el 80 % de los pacientes tratados; gastritis crónica OLGA/OLGIM 0-I, deteniendo la cascada inflamatoria y reduciendo el riesgo de CA si al momento del diagnóstico no hay atrofia generalizada o metaplasia intestinal, “punto de no retorno”, que con fines prácticos podría considerarse entonces

como profilaxis primaria y secundaria del CA; dispepsia, aunque está por definir si la mejoría se deba a la erradicación del *H. pylori* o al efecto de los antibióticos sobre la microbiota; historia familiar de CA gástrico, posiblemente disminuyendo el riesgo de desarrollo; enfermedades hematológicas como anemia megaloblástica, purpura trombocitopénica (más del 50 % de los pacientes responden al tratamiento) y anemia ferropénica, una vez que se hayan descartado de esta última otros factores causales. (17-20)

Dando paso al tratamiento, es preciso tener en cuenta que el objetivo ideal del manejo es la erradicación con eficacias no menores al 98 %, pero esta meta está lejos de ser alcanzada con manejos que muestran tasas del 80 % o menos, posiblemente con factores inherentes al microorganismo y donde el principal quizá sea la creciente resistencia bacteriana. Pero otros factores, como la microaerofilia, la formación de biofilm, la conversión a formas cocoides (en la que la bacteria está viva pero incapaz de reproducirse), la carga bacteriana y la resistencia inmunológica, o factores del huésped como la adherencia al tratamiento por pobre énfasis en la erradicación o por efectos adversos, y otros como el fumar (en cuyo caso es menor la respuesta hasta con tasas del 8,4 % menores) llevan a que estas tasas no sean lo suficientemente altas. (18)

Dentro del plan terapéutico es muy importante tener una inhibición profunda de la secreción ácida. Los mejores resultados

han sido los inhibidores de bomba de protones, hidrógeno-potasio ATPasa. Los disponibles hoy día son omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y dexlansoprazol, y más recientemente el uso bloqueantes competitivos de la unión del potasio a la ATPasa como el vonoprazán. Al inhibir la producción ácida y lograr aumentar el pH por encima de 6, se lleva a aumentar la replicación bacteriana potencializando la eficacia de los antibióticos.

Los antibacterianos son base fundamental del tratamiento, pero el uso indiscriminado de estos ha contribuido al desarrollo creciente de cepas de *H. pylori* resistentes, que ha subido globalmente del 2000 al 2010 un 36 %. Los más usados son los siguientes:

- **Amoxicilina:** tiene efecto bactericida cuando se administra tres a cuatro veces al día, pues su vida media es muy corta (solo una hora), por lo que los esquemas habituales la han utilizado dos veces al día; la resistencia bacteriana es muy rara, en Colombia es menor del 2 %, por lo que puede utilizarse en los esquemas de terapia de segunda línea si hay fallas terapéuticas aún si se usó en el primer esquema. (18, 21, 22)
- **Claritromicina:** con una vida media de cinco horas, le permite utilizarse dos veces al día; la dificultad está en la creciente resistencia bacteriana que en Colombia es del 20,5 %; recientemente, la FDA sugiere que debe evitarse en

pacientes con afección cardíaca, pues se ha visto aumento de arritmia y eventos coronarios.

- **Metronidazol:** con una vida media plasmática de alrededor de las ocho horas, puede utilizarse dos a tres veces al día. Trabajos en Colombia han mostrado resistencia hasta del 83 %; la ventaja es que es el único cuya resistencia *in vitro* se vence aumentando dosis a 500 mg 3 a 4 veces al día, y el tiempo del tratamiento; puede ser una alternativa en caso de alergia a penicilina. (22)
- **Quinolonas:** la más utilizada es la levofloxacina, utilizada una vez al día en esquemas de primera y segunda línea; la tasa de resistencia en Colombia es del 27,3 %. La FDA y la EMA sugieren que debe evitarse en pacientes con hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, debido al aumento de riesgo de ruptura de aneurisma de aorta abdominal. También se han descrito casos de hipoglicemias severas y cambios en el estado mental, por lo que se recomienda solo utilizarla en situaciones de infecciones graves; el consenso español para el manejo del *H. pylori* recomienda la utilización de quinolonas solo en las terapias de rescate. (21, 22)
- **Tetraciclina y doxiciclina:** con una vida media de 6 horas, permite su utilización 2 veces al día. En América Latina la resistencia es del 6 %; también puede ser alternativa en caso de alergia a la penicilina.

- **Furazolidona:** la ventaja de este medicamento está en su bajo costo y una tasa de resistencia menor al 3 %; la desventaja radica en los efectos adversos digestivos y extradigestivos (hasta crisis hipertensiva y convulsiones se han descrito); aunque se había especulado su efecto oncogénico, hoy en día este ha sido desestimado. Otro factor agregado es la posible resistencia cruzada con el metronidazol. (23)
- **Rifabutina:** se ha utilizado en esquemas de cuarta línea. La ventaja se fundamenta en sus bajas tasas de resistencia (menor al 1 %), pero la desventaja está en su costo y no estar comercialmente disponible, aunado a sus efectos adversos en hasta el 20 % de los pacientes y, de ellas, la más temida es la mielotoxicidad, que se ha presentado cuando se utiliza en dosis mayores a 600 mg al día; por eso, debe hacerse siempre cuadro hemático al final del tratamiento. Por su potencial efecto de crear resistencia en micobacterias, debe reservarse solo como terapia de rescate.
- **Sales de Bismuto (subsalicilato y citrato):** de este tratamiento se desconoce su mecanismo de acción, aunque se ha encontrado que impide el ingreso de protones al citoplasma del *H. pylori*, elevando su pH interno y favoreciendo así su replicación y la respuesta a los antibióticos; en casos en los que hay resistencia a claritromicina y quinolonas, se ha visto una ganancia terapéutica de 30-40 % agregando esta medicación.

No se ha descrito resistencia, y se utiliza como terapia de primera y segunda línea en tratamientos cuádruples. (23)

El tiempo de duración del tratamiento es fundamental, pues los resultados con esquemas de 14 días de antibioticoterapia son mejores que los de menor duración, excepto que aún se recomienda 10 días en los esquemas de terapia cuádruple con bismuto o si se utiliza la rifabutina, pues así lo han recomendado guías y consensos mundiales, incluidas la de nuestro país. (20, 23, 24)

Los esquemas de manejo ideales son aquellos basados en la susceptibilidad local o regional, teniendo definidas las tasas de resistencia y eficacia de los esquemas utilizados. Pero estos no suelen estar disponibles y, por ende, se basan en protocolos empíricos.

En vista de que ninguno de los esquemas tiene una eficacia del 100 %, la eficacia mínima determinada por intención de tratar (ITT) o análisis preprotocolos deben ser de al menos el 90 %; para ello, actualmente se dispone de terapias de primera, segunda y tercera línea, y terapias de rescate o salvamento. Los siguientes esquemas se basan en los consensos y guías internacionales, incluida la Guía disponible en el momento de la Asociación Colombiana de Gastroenterología:

- **Terapia triple clásica:** IBP 2 veces al día (30 minutos, antes de desayuno y cena) + amoxicilina (1.000 mg, 2 a 3 veces al día) + claritromicina (500 mg, 2 veces

al día) o levofloxacina 500 mg, 1 vez al día o metronidazol 500 mg, 3 veces al día; son especialmente útiles si la resistencia a claritromicina es menor al 15 %, levofloxacina 20 %, metronidazol 40 %; si son mayores, se recomendaría iniciar con terapia cuádruple, anexando el uso de subsalicilato de bismuto (500 mg, 2 veces al día). (25).

- **Terapia secuencial:** IBP 2 veces al día + amoxicilina (1.000 mg, 2 a 3 veces al día) por 5 a 7 días; luego, otros 2 antibióticos usualmente claritromicina y metronidazol, pero también se ha usado tetraciclina (500 mg, 4 veces al día) y metronidazol, o solo levofloxacina (500 mg al día). Tiene tasas de erradicación de 87 % cuando se usa el esquema de 10 días, y del 90,7-92,5 % en los esquemas de 14 días. (25).
- **Terapia concomitante:** IBP 2 veces al día + Amoxicilina (500 mg, 4 veces al día, o 1.000 mg, 2 a 3 veces al día) + claritromicina (500 mg, 2 veces al día) y metronidazol (500 mg, 3 veces al día) con una eficacia global del 88-90 %.
- **Terapia concomitante novel:** IBP 2 veces al día (el trabajo inicial uso rabeprazol 20 mg) + amoxicilina (1.000 mg, 2 a 3 veces al día), pero de existir alergia se puede usar subcitrato de bismuto (240 mg, 2 veces al día) + ciprofloxacina (500 mg, 2 veces al día) + rifabutina (150 mg, 2 veces a día); con una duración total de 10 días, mostró tasas de erradicación del 95,2 % cuando se usó

amoxicilina, y del 94,2 % en los que usaron el bismuto.

- **Terapia cuádruple clásica:** consta de IBP (2 veces al día) + subsalicilato de bismuto (500 mg, 2 a 4 veces al día) + metronidazol (500 mg, 3 veces al día) + tetraciclina (500 mg, 4 veces al día), con una duración de 10 a 14 días; trabajos han mostrado tasas de erradicación del 90,4 %, cuando se usan esquemas de 10 días. El principal problema está en la adherencia por el número de tabletas o cápsulas por consumir, por lo que se han comercializado en varias partes del mundo medicamentos en los que vienen en una sola cápsula bismuto, metronidazol y tetraciclina, para usar 4 veces al día y anexar el IBP 2 veces al día. Otros esquemas cuádruples con bismuto evaluados son rabeprazol (10 mg, 2 veces al día) + citrato potásico de bismuto (220 mg, 2 veces al día) + amoxicilina (1.000 mg, 2 veces al día) + claritromicina (500 mg, 2 veces al día), durante 10 días, con tasa de erradicación del 81,4 %.
- **Terapia híbrida:** combinación de terapia secuencial y concomitante, que consta de 2 fases consecutivas, cada una de 7 días. En los primeros 7 días, IBP (2 veces al día) + amoxicilina (en las dosis antes descritas); en la siguiente semana, se agregan a los anteriores claritromicina (500 mg, 2 veces al día) + metronidazol o tinidazol (500 mg, 3 veces al día). Pero si existe resistencia combinada al macrólido y nitroimidazol es mayor del 9 %, la eficacia es

menor al 90 %. Un estudio de Otero y Colaboradores, de la Universidad Nacional de Colombia, utilizando esomeprazol (40 mg, 2 veces al día) + amoxicilina (500 mg, 4 veces al día), agregó después del día 5 o 7 subsalicilato de bismuto (500 mg, 2 veces al día) y doxiciclina (100 mg, 2 veces al día), hasta completar 14 días de manejo, y mostraron resultados con erradicación del 94,6 %, si era tratamiento de primera vez, 90,2 %, luego de tratamiento previo fallido, 87,5 %, luego de dos tratamientos fallidos, y 70,6 %, luego de tres tratamientos previos ineficaces. (26)

- *Terapia híbrida reversa:* se usan los mismos medicamentos de la híbrida, pero en secuencia inversa, es decir: IBP + amoxicilina + otros dos antibióticos (habitualmente claritromicina y metronidazol) por 7 días, y luego IBP + amoxicilina los siguientes 10 días. Cuando se compararon las dos terapias híbridas, se concluyó que tienen similares tasas de erradicación (95 %).

Cuando se han utilizado tratamientos conteniendo levofloxacina (500 mg/día), se han descrito la terapia concomitante con IBP + amoxicilina con tasas de erradicación de 83 % en esquemas de 10 días, o en terapia secuencial como se describió anteriormente IBP + amoxicilina de 5 a 7 días, seguido por IBP + levofloxacina (250-500 mg, 2 veces al día) + nitroimidazol (tinidazol 500 mg, 2 veces a día), con tasas de erradicación del 85,2 %.

- *Tratamientos de primera línea:* esquema que se da la primera vez. Si no se dispone de estudios de susceptibilidad, se da inicio con las terapias empíricas. Si la resistencia a claritromicina es menor al 15 %, se puede iniciar la terapia triple clásica; pero si es mayor al 15 %, como ocurre en Colombia (20,5 %), se reemplaza por levofloxacina. Ahora bien, si la resistencia a esta es mayor del 20 % como en Colombia (27,3 %), hay que anexar subsalicilato de bismuto, convirtiéndola en terapia cuádruple. Otra opción sería de entrada iniciar con terapia cuádruple con bismuto que, como se dijo anteriormente, ayudaría a contrarrestar la resistencia a macrólidos y quinolonas.
- *Tratamientos de segunda y tercera línea:* si fracasa el tratamiento de primera línea, se elige uno que no utilice los antibióticos utilizados previamente; otra opción sería pasar a la terapia cuádruple clásica, o a la terapia concomitante o a la terapia híbrida.
- *Tratamientos de rescate (salvamento):* también conocidos como de cuarta línea, se utilizan si han existido fallas de tres tratamientos previos. Se basan en la utilización de los antibacterianos rifabutina y furazolidona. Son IBP (2 veces al día) + furazolidona (100 mg, 3 veces al día) + amoxicilina o tetraciclina + subsalicilato o subcitrate de bismuto, a las dosis previamente consignadas, durante 14 días; o IBP + amoxicilina (en dosis antes descritas) + rifabutina

(150 mg, 2 veces día) por 14 días. Con esta terapia triple se obtiene erradicación en el 79 %, y esta puede subir al 96,6 % si se añade el bismuto (cuádruple). (20, 23, 24)

Se ha recomendado la utilización de probióticos con el fin de mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos de la antibioticoterapia, principalmente la disbiosis intestinal. Las cepas más investigadas son el *Lactobacillus reuteri* DSM-17938, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 en combinación con la anterior, *Lactobacillus casei* DN-114001 y *Sacharomyces boulardii* CNCM I-745, mejorando las tasas de erradicación con una ganancia terapéutica descrita alrededor del 10 %, y disminuyendo los efectos adversos de los antibióticos hasta en un 20 %. Pero debido a que los resultados han sido conflictivos, los consensos y guías aún no recomiendan su utilización de primera línea en todos los pacientes, a pesar de su creciente evidencia de las cepas específicas descritas. (27-29)

Agregar vitamina C a algunos esquemas triples parece aumentar las tasas de erradicación, aunque faltan más investigaciones. (30) Utilizar N-acetilcisteína antes del uso de antibióticos como mucolítico y debilitador del biofilm facilitaría la llegada de los antibacterianos faltando también ensayos clínicos.

Las vacunas experimentadas, como las basadas en ureasa, tienen limitada inmunogenicidad y, por ende, escasa eficacia. La utilización de vacunas basadas en pro-

teínas recombinantes como Cag A, Vac A y NAP generan buena inmunogenicidad y perfil seguro en estudios de fase I, pero recientemente no se han socializado estudios de eficacia y, hasta el momento, no hay ninguna vacuna licenciada. (20, 25)

Una vez terminado el tratamiento, se debe verificar la erradicación al menos cuatro semanas después de terminada la terapia antibiótica y el bismuto, habiendo suspendido el IBP al menos dos semanas antes. Se recomienda hacerla en caso de que la indicación diagnóstica del tratamiento haya sido por cáncer gástrico, linfoma MALT, úlcera péptica con o sin complicaciones, y manifestaciones extradigestivas como la púrpura trombocitopénica inmune. Dicha verificación se puede hacer con métodos no invasivos, como la prueba de aliento o con la detección de antígenos fecales con anticuerpos monoclonales; pero si la indicación inicial del manejo fue úlcera péptica, CA o MAL-TOMA, se prefiere la histología mediante endoscopia digestiva, haciendo tinción de Hematoxilina-Eosina; si esta es negativa, pero hay en la biopsia neutrófilos, se recomienda hacer tinciones de plata o inmunohistoquímica confirmatorias de su eliminación. (20, 23, 24)

Referencias

1. Robles-Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. Br J Nutr. 2013;109(2):21-6. DOI: 10.1017/S0007114512005235

2. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(11):800-12. DOI: 10.1038/nrc3610
3. Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, Gao JJ, Mejias-Luque R, Zhang L, et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut*. 2020;69(9):1598-1607. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319696
4. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018;67(2):226-36. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205
5. Gotoda T, Takano C, Kusano C, Suzuki S, Ikehara H, Hayakawa S, et al. Gut microbiome can be restored without adverse events after *Helicobacter pylori* eradication therapy in teenagers. *Helicobacter*. 2018;23(6):e12541. DOI: 10.1111/hel.12541.
6. Vaezi MF, Yang Y, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35-48. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.047
7. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5.
8. Paleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1698-709. DOI: 10.1007/s10620-014-3063-0
9. McColl KE. Clinical Practice *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1597-604. DOI: 10.1056/NEJMcp1001110
10. Fox JG, Wang TC. *Helicobacter pylori* infection: Pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18(1):15-25. DOI: 10.1097/00001574-200201000-00004
11. Chey WD. *Helicobacter pylori*: When We Should Treat. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(12):1829-32. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000425
12. Desai T, Edhi AI, Hakim S. Eradicating *H. pylori*. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(12):1827-8. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000424
13. Figueiredo C, Machado JC, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2005;10(1):14-20. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2005.00339.x
14. Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis*.

2013;14(7):341-9. DOI: 10.1111/1751-2980.12054

15. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* infection: what's new. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(3):337-44.
16. Conteduca V, Sansonno D, Lautella G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review). *Int J Oncol.* 2013;42(1):5-18. DOI: 10.3892/ijo.2012.1701
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(11):784-9. DOI: 10.1056/NEJMoa001999
18. Savoldi A, Carrara E, Grahon DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology.* 2018;155(5):1372-82. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.
19. Urrego-Díaz JA, Otero-Regino W, Gómez-Zuleta M. *Helicobacter pylori* y enfermedades hematológicas. *Rev Col Gastroenterol.* 2013;28(4):329-37.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers RJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
21. Papastergiou V, Georgopoulos S, Karatapanis S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9898-911. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.9898
22. Otero W, Trespalacios AA, Otero L, Vallejo M, Torres M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Col Gastroenterol.* 2015;30(1):17-33.
23. Morcillo-Muñoz J, Regino-Otero W, Gómez-Zuleta M. *Helicobacter pylori*: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? *Rev Col Gastroenterol.* 2018;33(4):437-47. DOI: 10.22516/25007440.314
24. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):212-39. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
25. Zullo A, Hassan C, Ridola L, De Francesco V, Vaira D. Standard triple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication: an update. *Eur J Intern Med.*

- 2013;24(1):16-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.07.006
26. Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Angel LA, Genta R, Graham DY. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(3):529-32. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00172.x
27. Chakravarty K, Gaur S. Role of probiotics in prophylaxis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Pharm Biotechnol.* 2019;20(2):137-45. DOI: 10.2174/1389201020666190227203107
28. Lionetti E, Miniello VL, Castellaneta SP, Magistá AM, de Canio A, Maurogiovanni G, *et al.* *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(10):1461-8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x
29. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementations and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1237-45. DOI: 10.1111/apt.13214.
30. Zojaji H, Talaie R, Mirsattari D, *et al.* The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication regimen with and without vitamin C supplementation. *Dig Liver Dis.* 2009;41(9):644-7. DOI: 10.1016/j.dld.2008.09.008

Enfermedades infecciosas

Pedro Nel Aponte Ordoñez

Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

María Alejandra Castro Rodríguez

Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Abreviaturas: *Citomegalovirus* (CMV), tomografía axial computarizada (TAC), hematoxilina-eosina (HE), inmunohistoquímica (IH), virus varicela-zóster (VVZ), virus herpes simple (VHS), micobacterias no tuberculosas (MNT), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ácido periódico de Schiff (PAS), tinción de plata con melanina de Grocott (GMS), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

La etiología de la gastritis aguda infecciosa se le ha atribuido principalmente a la presencia de *Helicobacter pylori*, dejando al margen otras causas de agentes infecciosos que son menos comunes. Pero a medida que los estudios endoscópicos e histológicos han progresado, se ha empezado a evidenciar su presencia y a entender sus efectos en la mucosa gástrica, así como la coexistencia con el *H. pylori*. Conocer y entender la presencia de estos agentes infecciosos en la mucosa gástrica permite ampliar el margen de opciones de control de síntomas y el tratamiento adecuado de los pacientes con sintomatología gástrica que, en algunas ocasiones,

puede llevar a complicaciones fatales por la demora en una terapéutica adecuada y oportuna. Es así como presentamos en las próximas líneas otras causas de gastritis infecciosa que consideramos se deben tener presentes.

Viral

Citomegalovirus

El *Citomegalovirus* (CMV) es un virus ADN que pertenece a la familia Herpesviridae y que puede producir una infección primaria o secundaria. (1) Habitual-

mente, la primoinfección se presenta en la niñez o adolescencia temprana, mediante un cuadro clínico leve y autolimitado. Una vez resuelta la fase aguda, el virus puede permanecer en el huésped en fase latente. Cualquier alteración en la inmunidad del paciente puede llevar a la infección por CMV como resultado de una reactivación del virus latente o de una reinfección. (1) Al considerarse una infección oportunista, es mucho más frecuente en pacientes inmunocomprometidos —como aquellos que padecen sida—; en pacientes llevados a trasplante de órgano sólido o médula ósea; en quienes reciban terapia inmunosupresora; en quienes cursen con neoplasias, especialmente hematológicas, o durante el uso crónico de corticoides. (2-4) También hay que considerar que, aunque en menor proporción, este puede ser un agente infeccioso en pacientes inmunocompetentes. (1, 4) Marques *et al.* (4), en un estudio retrospectivo de doce pacientes con infección por CMV, reportaron que el 25 % era inmunocompetente; no obstante, dentro de las características demográficas se observó que este porcentaje correspondía a pacientes adultos mayores con diferentes tipos de comorbilidades —entre ellas, la enfermedad renal crónica— o que se encontraban críticamente enfermos. (1, 5, 6)

La presentación clínica de la infección por CMV es variable y depende de su localización y la severidad. Anatómicamente, puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, siendo más frecuente el compromiso del colon, seguido del estómago en 58 % y el esófago en 38 %. (4-7)

Los síntomas de la gastritis por CMV son inespecíficos y abarcan un gran espectro. Un pequeño porcentaje puede presentarse de forma asintomática, mientras que entre los síntomas descritos se hallan el vómito, la fiebre, la dispepsia, el malestar general y, menos frecuente pero muy característico, el dolor epigástrico postural que mejora con la posición supina y empeora con la sedestación o la deambulación. (2, 4-8). En casos muy severos, puede llegar incluso a presentarse como una complicación con sangrado digestivo, obstrucción o perforación. (3)

El diagnóstico de la infección se basa principalmente en los hallazgos endoscópicos y el estudio patológico obtenido a partir de las biopsias realizadas. (2, 4, 8) Los hallazgos endoscópicos son variables y pueden ir desde la identificación de una mucosa normal, con eritema difuso, hasta erosiones que son habitualmente múltiples, lesiones nodulares y ulceraciones (4, 6, 8) (**Figura 11.1**). También se han descrito lesiones polipoides, úlceras profundas que pueden llegar a semejar cavernas y lesiones elevadas con características pseudotumorales que son identificadas inicialmente por el engrosamiento de las paredes gástricas hallado en TAC de abdomen (3, 4, 7) (**Figura 11.2**). Se pueden localizar en cualquier parte del estómago, afectando con mayor frecuencia el antro, fondo y cuerpo distal. (6) Se ha descrito también el compromiso simultáneo de diferentes segmentos del tracto gastrointestinal; por ejemplo, la afectación duodenal se asocia hasta en un 77 % al compromiso gástrico. (4)

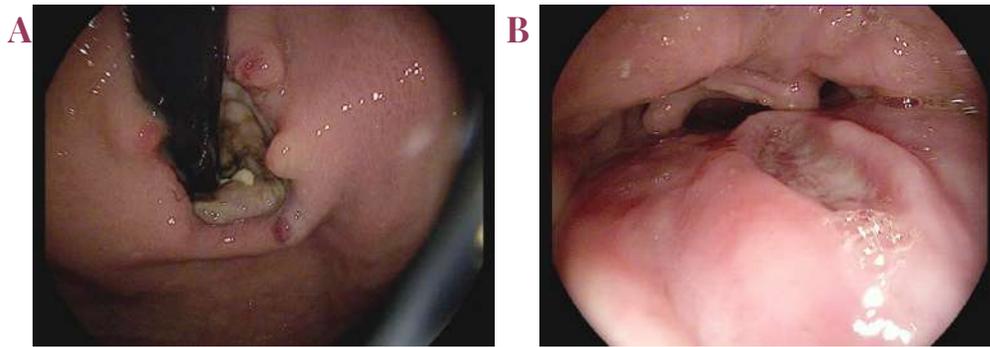


Figura 11.1. A. Ulceración cardial; B. Úlcera hipofaríngea.

Fuente: propiedad de los autores.

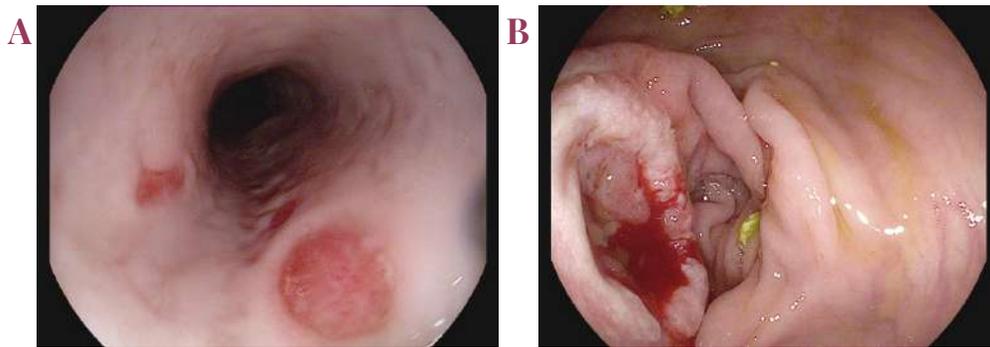


Figura 11.2. A. Úlceras en esófago; B. Úlceras en ciego.

Fuente: propiedad de los autores.

El diagnóstico histopatológico de la infección por CMV se realiza con la identificación de citomegalia y la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares rodeados de un halo blanquecino que les dan la apariencia de “ojos de búho” en la tinción de hematoxilina-eosina (HE), o por medio de la positividad para la tinción de inmunohistoquímica (IH) con anticuerpos monoclonales (1-4, 6, 7). Ahora bien, Kakugawa *et al.*, (8) en un estudio retrospectivo, describieron la presencia de cuerpos de inclusión característicos de la infección por CMV en muestras obtenidas tanto de mucosa sana como de erosiones, lo que demuestra la importancia de la toma de biopsia, incluso en ausencia

de lesiones macroscópicas a la visualización directa por endoscopia. Con base en esto, se debe tener un alto grado de sospecha clínica para poder diagnosticar y tratar tempranamente este tipo de infección.

El tratamiento antiviral recomendado se realiza habitualmente con ganciclovir endovenoso a dosis de 5 mg/kg, dos veces al día, y por su alta biodisponibilidad por vía oral con valganciclovir a dosis 900 mg dos veces al día. (1, 4) Los efectos adversos serios del ganciclovir, que se deben considerar y vigilar activamente, son neutropenia, anemia, trombocitopenia, trastornos de la fertilidad y carcinogénesis; para el valganciclovir, además de los previamente

mencionados, se incluyen las manifestaciones gastrointestinales y la neuropatía periférica. (6) Otra terapia antiviral disponible para la infección por CMV es el foscarnet, utilizado en casos más específicos o en situaciones de resistencia al ganciclovir. (1, 6) Los efectos adversos de este medicamento son la nefrotoxicidad y las alteraciones electrolíticas principalmente. (6) Habitualmente la duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas, para lo cual existen varios esquemas descritos entre los que se menciona todo el tratamiento endovenoso, una primera fase de 1 semana de tratamiento endovenoso, seguida de 1 o 2 semanas de tratamiento oral y otros esquemas donde se realiza monitorización semanal de carga viral para definir la duración del tratamiento. (1, 4) Algunos autores sugieren que el beneficio del tratamiento antiviral en pacientes inmunocompetentes es discutido, ya que se cuentan con algunos reportes donde la infección presenta un curso benigno y autolimitado, lo que seguramente requiere de mayor investigación. (1, 3, 6)

Varicela-zóster

El virus de varicela-zóster (VVZ) es también un virus ADN perteneciente a la familia Herpesviridae. Produce una primoinfección en la que, una vez resuelta, el virus queda en fase latente, alojándose en los ganglios sensoriales desde donde puede reactivarse en el contexto de inmunosupresión. (9, 10) Con frecuencia, la reactivación puede presentarse tardíamente una vez iniciada la inmunosupre-

sión. Existen reportes de casos donde se presenta en promedio hasta los 5 meses de iniciada. (9) Estos pacientes pueden presentar enfermedad visceral que precede a la manifestación dermatológica y, en algunos casos, incluso puede no existir compromiso a nivel dermatológico, lo que genera un gran reto a la hora del diagnóstico. (9) Clínicamente se manifiesta con dolor abdominal, náuseas o vómito, y endoscópicamente se pueden observar áreas de inflamación con múltiples erosiones o úlceras de distribución difusa. (10) El diagnóstico requiere la confirmación histopatológica en donde se pueden identificar inclusiones nucleares, algunas de ellas rodeadas por un halo, que pueden llegar a ser indistinguibles de las producidas por el VHS, o donde se identifiquen células multinucleadas. (9) Estos hallazgos deben ser confirmados mediante estudios de IH, habitualmente cuando se han descartado previamente otras infecciones más frecuentes como lo son el VHS y el CMV. (9, 10) Una vez diagnosticado el VVZ, la instauración temprana de tratamiento antiviral con aciclovir puede mejorar significativamente el desenlace y la mayoría de los casos se resuelven dentro de las siguientes dos semanas. (10)

Herpes simple

El virus herpes simple (VHS), otro perteneciente a la familia Herpesviridae, es una causa muy poco frecuente de gastritis, con pocos casos descritos en la literatura, presentándose en su mayoría en pacientes inmunocomprometidos y habitualmente,

pero no exclusivamente, en el contexto de una infección sistémica. (10, 11) Cabe resaltar que la gastritis aislada por VHS es muy rara, a diferencia del compromiso esofágico y anorrectal que es mucho más frecuente. (10) La presentación clínica es muy variada, con dolor abdominal, náuseas y vómito, en ocasiones precedida por un *rash* o asociada a sangrado digestivo. Endoscópicamente se pueden observar úlceras con mucosa friable y exudados blanquecinos de diferente distribución. Se han descrito algunos casos donde el marcado proceso inflamatorio se acompaña de estenosis pilórica y, por consiguiente, de síndrome pilórico secundario, en cuyos casos debe descartarse considerablemente la presencia de malignidad. (11) La característica histopatológica principal son los cambios intranucleares en vidrio esmerilado y, en ocasiones, la presencia de cuerpos de inclusión nuclear, que pueden estar rodeados por un halo y que deben ser confirmados con IH o cultivo viral. (11) El tratamiento antiviral consiste en aciclovir endovenoso durante 14 días, habitualmente con adecuada respuesta.

Flemonosa

La gastritis flemonosa es una rara entidad caracterizada por invasión bacteriana de las paredes gástricas que habitualmente desencadena una respuesta inflamatoria sistémica severa y puede llevar a la muerte. Sus primeras descripciones datan del siglo XVIII, por el doctor Cruveilhier, y desde entonces solo han aparecido reportes de

casos en la literatura. (12, 13) Esta entidad puede presentarse a cualquier edad; sin embargo, es más prevalente en los adultos, y algunos estudios describen que ocurre entre la quinta y séptima década de la vida.

La patogenia de la gastritis flemonosa es incierta. Se han descrito varios mecanismos implicados a través de los cuales se presenta la invasión bacteriana de la pared gástrica; entre ellos el acceso directo a una mucosa previamente alterada, el acceso por vía hematogena desde infecciones a otro nivel como neumonía, endocarditis o infecciones en órganos vecinos y el acceso por vía linfática como, por ejemplo, en el caso de colecistitis o peritonitis. (12-14) Adicionalmente, la edad avanzada, la malnutrición, el alcoholismo, la inmunosupresión, los estados de aclorhidria y la malignidad se han asociado como factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad. (12-15)

La gastritis flemonosa se clasifica de acuerdo con la extensión del compromiso, así como en *localizada*, si afecta una porción del estómago, y *difusa*, si afecta todo el estómago; anecdóticamente, se ha descrito el compromiso extendido al esófago y al duodeno, lo que confiere al paciente mayor morbimortalidad. (13) La gastritis localizada puede alcanzar hasta un 10 % de mortalidad, mientras que la gastritis difusa tiene una mortalidad entre el 48 % y el 60 %. (12, 14) Habitualmente se manifiesta como un abdomen agudo con signos de irritación peritoneal y defensa abdominal, además de asociarse a

septicemia. Los pacientes refieren síntomas de dolor abdominal, náuseas, vómito, fiebre y malestar general, o aquellos en relación a las posibles complicaciones, como sangrado o perforación. (12) Existen dos síntomas muy característicos de esta entidad, pero muy poco frecuentes: el dolor epigástrico, que mejora sentado en posición vertical, y el vómito de material purulento. (14)

El diagnóstico temprano es un reto para el clínico, ya que se debe tener un alto índice de sospecha debido a que los síntomas son muy inespecíficos. Los estudios de imagen como el TAC abdominal revelan el engrosamiento marcado de las paredes gástricas, en ocasiones con la presencia de gas dentro de ellas, que llevan a considerar la presencia de absceso (Figura 11.3). Endoscópicamente pueden verse áreas de intensa congestión, edema, sangrado, engrosamiento de pliegues o, en ocasiones, úlceras con áreas necróticas y exudados purulentos (Figura 11.4). (14) El hallazgo histopatológico característico es la reacción inflamatoria aguda que invade la submucosa y, si en casos avanzados está presente la infección purulenta transmural, el diagnóstico puede realizarse mediante el cultivo de las muestras, del jugo gástrico o de la sangre. (13) Los microorganismos causantes de esta enfermedad son en un 70 % los *Streptococcus* b-hemolíticos del grupo A, seguidos de *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Haemophylus influenza*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* spp., *Bacillus* spp. y otras bacterias endógenas de la cavidad oral. (12, 14, 15) En pacientes en es-

tado de inmunosupresión, aunque menos probable, también hay que considerar patógenos de baja virulencia. (13)



Figura 11.3. Absceso en pared antral.

Fuente: propiedad de los autores.



Figura 11.4. Yeyunitis flegmonosa.

Fuente: propiedad de los autores.

El tratamiento de la gastritis flemonosa continúa siendo controversial y su éxito radica en el diagnóstico temprano. La discusión se presenta a la hora de decidir entre un abordaje conservador por medio de tratamiento antibiótico y medidas de sostenimiento vs. un abordaje quirúrgico por medio de la gastrectomía total o subtotal, según sea el caso. Está claro que, desde el advenimiento de los antibióticos, la tasa de mortalidad, que previamente era del 80 % al 90 %, ha bajado al 50 %. (12) Respecto al abordaje quirúrgico, este no tiene discusión ante la presencia de complicaciones como perforación o en los casos en que haya un deterioro progresivo del paciente a pesar de las medidas inicialmente instauradas.

Bacteriana

Micobacterias

Las micobacterias son bacterias aerobias en forma de bastón, ligeramente curvas y de crecimiento lento, causantes de una gran variedad de enfermedades. Existe un amplio número de especies del género *Mycobacterium* que se pueden agrupar en *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas (MNT). La gastritis por micobacterias es una entidad muy poco frecuente, siendo aún más rara la ocasionada por MNT, especialmente en el contexto de infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. (10) El compromiso tuberculoso del tracto gastrointestinal representa aproximadamen-

te el 12 % de la tuberculosis extrapulmonar. (16) Las localizaciones más frecuentes son, en su orden: ileocecal (65 %), yeyuno y colon (10,8 %), duodeno 2,5 (%), estómago (2 %) y esófago (1 %). (16) La escasa afección del estómago puede estar explicada por la actividad bactericida del jugo gástrico, resistencia de la mucosa gástrica a la infección, la escasez de tejido linfoide en la mucosa gástrica y el vaciamiento gástrico rápido. (17)

El diagnóstico de esta rara entidad es difícil debido a la falta de características clínicas, radiológicas o endoscópicas específicas de ella. Clínicamente puede manifestarse con dolor epigástrico, náuseas, vómito, y en ocasiones fiebre y pérdida de peso; en otras oportunidades, con síntomas en relación con la presencia de complicaciones como sangrado, perforación u obstrucción. (16, 17) Radiológicamente se describen áreas de engrosamiento mural en diferentes localizaciones. Endoscópicamente se pueden observar lesiones ulceradas que pueden semejar úlceras pépticas o lesiones neoplásicas. De manera menos frecuente, pueden presentarse lesiones subepiteliales, dado que la formación de granulomas caseificantes en la submucosa lleva a la formación de masa. (17) Los sitios más comunes de afección gástrica son el antro sobre curvatura menor y la región prepilórica. (16) La confirmación histológica continúa siendo un reto, ya que las biopsias pueden no alcanzar la submucosa y, por ende, no evidenciar los granulomas caseificantes característicos. (16) La identificación de los bacilos haría el

diagnóstico definitivo; sin embargo, estos solo son observados en un tercio de los pacientes. (17) Con base en esto, Paustian y Marshall (17) propusieron los siguientes criterios diagnósticos para tuberculosis intestinal que pueden ser aplicados a la gastritis tuberculosa y que consisten en la identificación de alguno de los siguientes: granulomas caseificantes, bacilos ácido-alcohol resistentes o aislamiento en cultivo microbiológico. (17)

El tratamiento se basa en la administración de medicamentos antituberculosos y, según sea el caso, en la necesidad de intervención quirúrgica para el manejo de las posibles complicaciones. (10, 16)

Actinomicosis

La actinomicosis es una inflamación granulomatosa crónica causada por *Actinomyces* spp., que es una bacteria anaerobia, filamentosa, grampositiva, que hace parte de la flora bacteriana de la cavidad oral y el tracto gastrointestinal. La actinomicosis gástrica es una entidad extremadamente rara, frecuentemente causada por *Actinomyces israelii* que típicamente produce infección al invadir la mucosa gástrica previamente lesionada. (10, 18) En condiciones normales, la acidez del estómago impide la invasión de la mucosa por esta bacteria. Factores precipitantes para la infección incluyen la cirugía gastrointestinal, la perforación visceral y, en algunos reportes de caso, sin antecedentes quirúrgicos, el uso de múltiples medicamentos de forma cróni-

ca que pueden llevar a la disrupción de la mucosa. (18)

Se ha descrito que la infección puede presentarse a cualquier edad con una tendencia mayor de presentación hacia las mujeres que los hombres. (10) Las manifestaciones clínicas, como en otras entidades infecciosas gástricas, son inespecíficas, presentando dolor epigástrico, náuseas, vómito, y en ocasiones fiebre y pérdida de peso. (18) Endoscópicamente se pueden observar lesiones tumorales submucosas sugestivas de malignidad con evidencia radiológica por TAC abdominal de engrosamiento mural a nivel gástrico. (10, 18, 19) El estudio histopatológico a partir de las biopsias obtenidas en la endoscopia puede revelar un infiltrado inflamatorio inespecífico, dado que el mayor compromiso se presenta en la submucosa. (10) El diagnóstico acarrea un reto para el médico, ya que no existen lesiones características de esta infección y, la mayoría de las veces, el diagnóstico definitivo se hace a través del estudio patológico obtenido a partir de un espécimen resecado quirúrgicamente con la sospecha clínica de un tumor gástrico. (10, 18) Aun así, en la evaluación microscópica el uso de tinciones especiales como Grocott y PAS, además del gram, pueden ayudar a la identificación de los microorganismos filamentosos. (10) Si la infección es reconocida tempranamente, tiene buen pronóstico por su adecuada respuesta al tratamiento antibiótico, habitualmente con penicilina. (18)

Sífilis

La sífilis es una enfermedad infecciosa con afectación sistémica ocasionada por el *Treponema pallidum*, capaz de penetrar en el organismo a través de las mucosas intactas o de heridas en la piel. Clínicamente, la sífilis primaria se caracteriza por la presencia de una lesión en el sitio de inoculación, conocida como *chancro*, que desaparece al cabo de 3 a 6 semanas. La sífilis secundaria es la fase más florida de la enfermedad con síntomas sistémicos y la presencia de un exantema que compromete palmas y plantas. Finalmente, la sífilis latente progresa lentamente durante años, afectando múltiples órganos, entre ellos el sistema nervioso central y sistema cardiovascular. (20) La sífilis gástrica es poco frecuente, pero puede presentarse durante la sífilis secundaria o latente, y su diagnóstico es difícil debido a la falta de características específicas de la enfermedad. (21) Los síntomas son inespecíficos, manifestándose con dolor epigástrico, náuseas, vómito y pérdida de peso. Dentro de los estudios diagnósticos, las imágenes radiológicas ponen en evidencia pliegues engrosados e irregulares que pueden volverse nodulares. (21, 22) En ocasiones también puede presentarse estrechez en el cuerpo medio del estómago, dando la apariencia de reloj de arena. (21) La apariencia endoscópica es variable con edema, eritema, friabilidad, erosiones múltiples, lesiones nodulares y pliegues engrosados, que habitualmente comprometen el antro y cuerpo distal. (22) Los hallazgos histológicos consisten en

infiltración de linfocitos y células plasmáticas en la submucosa, con o sin la presencia de granulomas.

La vasculitis, característica del compromiso en otros órganos no es un hallazgo frecuente en la sífilis gástrica. (22) El diagnóstico definitivo se realiza con la identificación del *Treponema* por medio de examen directo en campo oscuro, tinción inmunofluorescente y PCR. (21) Con frecuencia, el diagnóstico termina realizándose de forma retrospectiva cuando el estudio histopatológico descarta malignidad, la serología resulta positiva y la lesión desaparece tras tratamiento antibiótico. El tratamiento con penicilina tiene buenos resultados y el régimen usado depende de la fase en que se encuentre la enfermedad. (22)

Hongos

Cigomicosis

La cigomicosis gástrica, que incluye mucormicosis y basidiobolomicosis, puede afectar tanto a los individuos inmunocompetentes como a los inmunocomprometidos. Se presenta con síntomas como fiebre, dolor abdominal, eosinofilia periférica aumentada y lesiones en la mucosa gástrica, que generalmente se diagnostican erróneamente como neoplasias malignas, enfermedad inflamatoria intestinal u otro tipo de enfermedad granulomatosa crónica. (23-25) La cigomicosis diseminada se puede manifestar

con úlceras gástricas con o sin necrosis o perforación. (26-28)

Las biopsias gástricas se caracterizan por tejido necrótico e inflamatorio y células fúngicas. El cultivo y PCR para hongos son considerados el estándar de oro para el diagnóstico. (29) Histológicamente se observa importante infiltrado inflamatorio eosinofílico con granulomas, usualmente asociado con necrosis alrededor de las hifas. La inflamación granulomatosa puede incluir eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, histiocitos y células grandes multinucleadas. Las hifas de cigomicosis son anchas en forma de cintas y pálidas con HE, caracterizadas por paredes delgadas, tabiques aislados y grandes ramificaciones. (29, 30) Los depósitos perihifas son amorfos con material de eosinófilos conocido como *fenómeno Splendore-Hoeppli*, que son característicos de cigomicosis, aunque no siempre están presentes y no son necesarios para su diagnóstico. (26, 31) La infección por cigomicosis causa importante morbimortalidad. El tratamiento es quirúrgico, junto con terapia antifúngica prolongada. (26)

Cándida

La candidiasis tiene una incidencia < 1 % en las biopsias gástricas y puede verse tanto en pacientes inmunocompetentes como en los inmunocomprometidos. Los pacientes inmunocomprometidos tienen más enfermedad diseminada, pero en ambos se pueden presentar úlceras gástricas. (32, 33) Las úlceras por cándida

se presentan en pacientes mayores de 45 años que usualmente están con tratamiento de supresión de ácido; macroscópicamente, son úlceras de más de 2 cm, cubiertas por un exudado grueso, y pueden tener apariencia tumoral. (34)

Microscópicamente las pseudohifas y levaduras pueden ser vistas en la base o borde de la úlcera con exudados superficiales. El compromiso de capas más profundas del estómago se evidencia en los pacientes inmunocomprometidos. Los hongos se evidencian con estudios de PAS y GMS y están rodeados por células inflamatorias y necróticas. (35, 36, 37) Es importante tener en cuenta que la presencia de cándida en una biopsia puede ser secundaria a contaminación oral o de la nasofaringe como colonización secundaria más que una infección primaria. (38) Por lo tanto, a menos que exista un apoyo clínico adecuado, un diagnóstico de candidiasis gástrica en una biopsia debe ser confirmado por la invasión de la mucosa gástrica, submucosa o estructuras más profundas. (23) La cándida es dos veces más frecuente en úlceras malignas, por lo que el hallazgo en lesiones gástricas debe generar sospechas de malignidad. (32, 39)

El tratamiento para la erradicación de este hongo es de preferencia con fluconazol, debido a que tiene la ventaja de dar continuidad oral al tratamiento durante semanas y debido a que provoca menor nefrotoxicidad que otros antimicóticos. El tratamiento consiste en administrar

100-200 mg al día durante 2-3 semanas, y se puede duplicar o triplicar en caso de candidemia.

Aspergilosis

La aspergilosis del estómago es rara y casi exclusivamente vista en pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquellos con antecedentes de trasplante de médula ósea complicados por enfermedad de injerto contra huésped. El compromiso gástrico se presenta como consecuencia de la infección diseminada y la endoscopia no se realiza, ya que los pacientes están severamente comprometidos. (40, 41) El diagnóstico de aspergilosis a veces solo se determina en la autopsia. (42) Los hallazgos microscópicos incluyen gastritis pseudomembranosa o necrosis hemorrágica del estómago con perforaciones importantes. Cuando las pseudomembranas están presentes, son histológicamente similares a la apariencia de “erupción volcánica”, descrita en la colitis por *Clostridium difficile*. (40, 43-45) La detección de antígeno galactomanano, el D glucano, así como el cultivo y la PCR, pueden ayudar para el diagnóstico de la aspergilosis sistémica diseminada. El tratamiento antimicótico debe ser orientado según el compromiso y extensión de la aspergilosis.

Histoplasmosis

Se presenta principalmente en inmunocomprometidos y la afección gastrointestinal ocurre en entre el 70-90 % de los

pacientes con enfermedad diseminada, pero es poco frecuente que afecte exclusivamente al estómago. (46, 47) Endoscópicamente puede aparecer como gastritis crónica, úlceras múltiples, pliegues gástricos hipertróficos o masa. (47-49) Clínicamente se puede presentar con síntomas similares al cáncer gástrico avanzado con estrechez de la luz gástrica. (50) Los hallazgos microscópicos de la histoplasmosis gastrointestinal incluyen infiltrados inflamatorios linfocíticos, con granulomas poco formados en la base de la ulcera. (51) Su diagnóstico se debe realizar con cultivo, pruebas serológicas, inmunoensayos enzimáticos y PCR. (52) La terapia antifúngica debe ser iniciada según la severidad y compromiso de cada caso en particular.

Parásitos

Anisakiasis

La anisakiasis es una enfermedad gastrointestinal adquirida por ingestión de pescado con inadecuada preparación o crudo, el cual alberga larvas, siendo el estómago el sitio de más infección. Se presenta con síntomas como dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea, que se inician en corto tiempo posterior a la ingestión y pueden persistir durante meses si no se da tratamiento adecuado. Algunos pacientes pueden presentar síntomas alérgicos importantes como urticaria, angioedema y anafilaxia. (53, 54) Los hallazgos radiológicos incluyen engrosamiento

de la pared gástrica dado por edema submucoso, ascitis y atenuación de la grasa mesentérica. (55, 56) En la endoscopia se observa edema de la mucosa con pliegues gástricos engrosados y con erosiones. La identificación y su eliminación por endoscopias constituyen la forma más efectiva de diagnóstico y tratamiento. (57, 58) En el microscopio, los parásitos pueden estar ausentes; es así como una gastritis crónica con un marcado aumento de eosinófilos dentro de la lámina propia puede existir, particularmente si los parásitos son extraídos mediante endoscopia o si el tratamiento médico con antiparasitarios tipo benzimidazoles ya se inició. (59, 60) Presentan un infiltrado inflamatorio rico en neutrófilos y eosinófilos alrededor de los parásitos. Los granulomas y las células gigantes con necrosis asociada también se presentan. (61, 62)

Cryptosporidiosis

El criptosporidio puede infectar tanto a pacientes inmunocompetentes como a inmunocomprometidos. El compromiso gástrico es muy frecuente en pacientes con sida severamente comprometidos, presentándose con diarrea y afectando la mucosa gástrica distal. (63-65) (Figura 11.5) Los hallazgos endoscópicos son casi ausentes, pero ocasionalmente se ven erosiones. Histológicamente los organismos están presentes en la superficie luminal y son encontrados en las fosas gástricas en sitios que muestran hiperplasia foveolar reactiva. También se presenta inflamación mixta dentro de la lámina propia con

o sin neutrófilos, metaplasia intestinal o erosiones. (64) El diagnóstico histológico se realiza con HE, aunque los parásitos se pueden resaltar con tinciones de Giemsa o gram. Si es necesario, los estudios con IH, PCR o ELISA pueden ayudar en el diagnóstico. Dada su alta prevalencia en pacientes con VIH, si la criptosporidiosis gástrica se diagnostica en un paciente sin antecedentes de inmunosupresión, puede ser una indicación del VIH subyacente. (66) Lo mejor para la terapia y prevención de la infección en estos pacientes es el tratamiento antirretroviral, puesto que la restauración de linfocitos CD⁴⁺ permite la recuperación clínica o la erradicación del parásito.



Figura 11.5. Criptosporidio duodeno.

Fuente: propiedad de los autores.

Leishmaniasis

El compromiso gástrico por leishmaniasis se ha reportado principalmente en individuos con VIH e inmunocomprometidos. Se puede presentar sin síntomas clínicos o ser una manifestación de leishmaniasis diseminada visceral. La mucosa gástrica

tiene apariencia normal en un 45 % de los pacientes. (67) El diagnóstico se basa en identificar amastigotes de leishmaniasis dentro de los macrófagos de la lámina propia. (68, 69)

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis gástrica es poco frecuente, aunque se puede presentar en pacientes con VIH, generalmente asociada con otras manifestaciones extraintestinales. En la endoscopia se pueden encontrar úlceras con pliegues engrosados y con estrechez del antro. (70) A nivel histológico, se reporta edema de la lámina propia con infiltrado inflamatorio no específico principalmente linfoplasmocítico; en ocasiones, se pueden observar histiocitos y eosinófilos. El toxoplasma se identifica por HE, pero la IH o las tinciones PAS pueden ayudar en el diagnóstico. También se puede realizar cultivo y PCR. Al igual que otras infecciones atípicas u oportunistas, en ausencia de inmunosupresión, el diagnóstico de toxoplasmosis gástrica debe conducir a estudios de VIH. (71)

Giardia

La giardiasis gástrica solo se presenta en el 11 % del paciente con giardiasis intestinal. Los síntomas principales son dolor epigástrico y distensión abdominal. (72, 73) El *H. pylori* se presenta en forma simultánea en el 75-90 % de las biopsias con giardiasis gástrica. La identificación de la giardiasis es útil dado que puede ser la explicación de la persisten-

cia de síntomas, a pesar del tratamiento dirigido para el *H. pylori*. (74) Los trofozoitos se pueden identificar por Giemsa o tinción de IH para CD117/KIT. (75). Otras pruebas disponibles son el examen de óvulos fecales y parásitos para trofozoitos o quistes y los ensayos ELISA de antígeno de heces. Entre los tratamientos de primera línea se encuentran los nitroimidazoles y la nitaxozanida, esta última con un menor rango de resistencia.

Strongyloides

La estrongiloidiasis compromete principalmente a pacientes inmunocomprometidos, pero también se puede presentar en pacientes inmunocompetentes. El 50 % de los pacientes con infección crónica son asintomáticos. (76, 77) Los síntomas principales son diarrea, dolor abdominal, vómitos y pérdida de peso. Puede existir eosinofilia periférica. En la endoscopia se evidencian úlceras, edema y sangrado de la mucosa, petequias, nódulos gástricos múltiples y pliegues engrosados. En las presentaciones severas se incluyen hemorragias masivas y perforación gástrica. (77, 78) El examen microscópico revela larvas rabbitiformes, huevos y formas adultas en las fosas gástricas. Estos hallazgos histológicos se encuentran con mayor frecuencia en el antro gástrico. (79, 80) Las pruebas de laboratorio incluyen el examen fecal con óvulos y parásitos, así como pruebas de ELISA y serología. El fármaco de elección para el tratamiento de la estrongiloidiasis no complicada es una dosis de ivermectina

a 200 µg /kg de peso corporal, que se puede repetir a los 14 días. El albendazol a dosis de 400 mg puede ser una alternativa adecuada. (81)

Referencias

1. Gravito-Soares E, Almeida N. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract: an emerging infection in immunocompetent hosts. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24(6):259-61. DOI: 10.1159/000479974
2. Xiong X, Liu F, Zhao W, Ji X, Chen W, Zou H, *et al.* Cytomegalovirus infective gastritis in an immunocompetent host misdiagnosed as malignancy on upper gastrointestinal endoscopy: a case report and review of literature. *Hum Pathol.* 2019;92:107-12. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.12.005
3. Persaud S, Hassan A, Hassan A, Hassan T. Severe cytomegalovirus gastritis during natalizumab-mediated immunosuppression. *ACG Case Rep J.* 2017;4:e43. DOI: 10.14309/crj.2017.43.
4. Marques S, Carmo J, Pinto D, Bispo M, Ramos S, Chagas C. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract: a 10-year retrospective study. *Port J Gastroenterol.* 2017;24(6):262-8. DOI: 10.1159/000479232
5. Tapan U, Kutlugun AA, Arici M, Altun B. Postural epigastric pain: a challenging symptom for cytomegalovirus (CMV) gastritis. *Ren Fail.* 2012;34(2):235-6. DOI: 10.3109/0886022X.2011.646883
6. Liu CH, Yang AH, Ou SM, Tarng DC. The first reported case of cytomegalovirus gastritis in a patient with end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2018;355(6):607-9. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.11.012
7. Hokama A, Taira K, Yamamoto Y, Kinjo N, Kinjo F, Takahashi K, *et al.* Cytomegalovirus gastritis. *World J Gastrointest Edosc.* 2010;2(11):379-80. DOI: 10.4253/wjge.v2.i11.379
8. Kakugawa Y, Kami M, Matsuda T, Saito Y, Kim SW, Fukuda T, *et al.* Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus gastritis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterol.* 2010;16(23):2907-12. DOI: 10.3748/wjg.v16.i23.2907
9. Norh E, Itani D, Andrews C, Kelly M. Varicella-zoster virus gastritis: case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2017;25(5):449-52. DOI: 10.1177/1066896917696751
10. Yee E, Kuo E, Goldsmith J. Pathologic features of infectious gastritis. *Adv Anat Pathol.* 2018;25(4):238-53. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000187
11. Yap R, Leong T, Sweeney T. Herpes simplex gastritis causing pyloric

- stenosis. ANZ J Surg. 2016;86(7-8):614-6. DOI: 10.1111/ans.12732
12. Yang H, Yan Z, Chen J, Xie H, Wang H, Wang Q. Diagnosis and treatment of acute phlegmonous gastritis. A case report. Medicine. 2018;97(18):e0629. DOI: 10.1097/MD.00000000000010629
 13. Matsumoto H, Ogura H, Seki M, Ohnishi M, Shimazu T. Fulminant phlegmonitis of the esophagus, stomach and duodenum due to *Bacillus thuringiensis*. World J Gastroenterol. 2015;21(12):3741-5. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3741
 14. Kato K, Tominaga K, Sugimori S, Nagami Y, Kamata N, Yamagami H, et al. Successful treatment of early-diagnosed primary phlegmonous gastritis. Inter Med. 2015;54(22):2863-6. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4257
 15. Iqbal M, Saleem R, Ahmed S, Jani P, Alvarez S, Tun HW. Successful antimicrobial treatment of phlegmonous gastritis: A case report and literatura review. Case Rep Hematol. 2018:8274732. DOI: 10.1155/2018/8274732.
 16. Seetlani NK, Imran K, Hafeez QUA, Ali A, Fazil PA, Sultan BS, et al. Gastric tuberculosis. J Coll Physicians Surg Pak. 2019;29(6):S20-2. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.06.S20
 17. Kim TU, Kim SJ, Ryu H, Kim JH, Jeong HS, Roh J, et al. Gastric tuberculosis presenting as a subepithelial mass: a rare cause of gastrointestinal bleeding. Korean J Gastroenterol. 2018;72(6):304-7. DOI: 10.4166/kjg.2018.72.6.304
 18. Al-Obeidy K, Alruwaili F, Nemer A, Alsulaiman R, Alruwaili Z, Shawarby M. Primary gastric actinomycosis: report of a case diagnosed in a gastroscopic biopsy. BNC Clin Pathol. 2015;15:2. DOI: 10.1186/s12907-015-0002-8
 19. Patel N, Woodcock H, Patel K, Amotakyi B, Wotherspoon A, Thompson J, et al. Gastric actinomycosis: a rare endoscopic diagnosis. Endoscopy. 2010;42(2):E218-9. DOI: 10.1055/s-0030-1255721
 20. Arando Lasagabaster M, Otero L. Sífilis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37(6):398-404. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.12.009
 21. Jeong HW, Jeon WJ, Sung RH. A case of gastric syphilis with neurosyphilis presented as epigastric pain. Int J STD AIDS. 2008;19(11):793-4. DOI: 10.1258/ijsa.2008.008105
 22. Mylona E, Baraboutis I, Papastamopoulos V, Tsagalou E, Vryonis E, Samarkos M, et al. Gastric syphilis: a systematic review of published cases of the

- last 50 years. *Sex Transm Dis.* 2010;37(3):177-83. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181c0d51f
23. Guarner J. The spectrum of gastric disease associated with *Helicobacter pylori* and other infectious gastritides. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6(6):441-6. DOI: 10.1007/s11894-004-0065-7
 24. Lyon GM, Smilack JD, Komatsu KK, Pasha TM, Leighton JA, Guarner J, *et al.* Gastrointestinal basidiobolomycosis in Arizona: clinical and epidemiological characteristics and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32(10):1448-55. DOI: 10.1086/320161
 25. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Gastrointestinal basidiobolomycosis in children: an overlooked emerging infection? *J Med Microbiol.* 2011;60(7):871-80. DOI: 10.1099/jmm.0.028670-0
 26. Vikram HR, Smilack JD, Leighton JA, Crowell MD, De Petris G. Emergence of gastrointestinal basidiobolomycosis in the United States, with a review of worldwide cases. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1685-91. DOI: 10.1093/cid/cis250
 27. Kulkarni RV, Thakur SS. Invasive gastric mucormycosis—a case report. *Indian J Surg.* 2015;77(1):87-9. DOI: 10.1007/s12262-014-1164-9
 28. Chhaya V, Gupta S, Arnaout A. Mucormycosis causing giant gastric ulcers. *Endoscopy.* 2011;43(2):E289-90. DOI: 10.1055/s-0030-1256425
 29. Lass-Flörl C. Zygomycosis: conventional laboratory diagnosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(5):60-5. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02999.x
 30. Hussein MR, Musalam AO, Assiry MH, Eid RA, El Motawa AM, Gamel AM. Histological and ultrastructural features of gastrointestinal basidiobolomycosis. *Mycol Res.* 2007;111(8):926-30. DOI: 10.1016/j.mycres.2007.06.009
 31. Nemenqani D, Yaqoob N, Khoja H, Al Saif O, Amra NK, Amr SS. Gastrointestinal basidiobolomycosis: an unusual fungal infection mimicking colon cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(12):1938-42. DOI: 10.1043/1543-2165-133.12.1938
 32. Oehlert W, Preuss B. Häufigkeit und Bedeutung der Soormykose im Biopsie-Material des Ulcus ventriculi [Incidence and significance of candidiasis in biopsy material of gastric ulcers (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1980;105(51):1773-6. DOI: 10.1055/s-2008-1070956
 33. Gillespie PE, Green PH, Barrett PJ, Riley JW, Nagy GS. Gastric candidiasis. *Med J Aust.* 1978;1(4):228-9.

34. Goenka MK, Kochhar R, Chakrabarti A, Kumar A, Gupta O, Talwar P, *et al.* Candida overgrowth after treatment of duodenal ulcer. A comparison of cimetidine, famotidine, and omeprazole. *J Clin Gastroenterol.* 1996;23(1):7-10. DOI: 10.1097/00004836-199607000-00003
35. Hirasaki S, Koide N, Ogawa H, Tsuji T. Benign gastric ulcer associated with Candida infection in a healthy adult. *J Gastroenterol.* 1999;34(6):688-93. DOI: 10.1007/s005350050320
36. Piken E, Dwyer R, Zablén MA. Gastric candidiasis. *JAMA.* 1978;240(20):2181-2.
37. Vilotte J, Toutoungi M, Coquillard A. Ulcères gastriques colonisés par Candida. Caractéristiques cliniques et biologiques [Candida infection of gastric ulcers. 6 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med.* 1981;10(18):1471-4.
38. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, Buckley PM, Johnstone D, Sudworth P. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut.* 1999;45(2):223-8. DOI: 10.1136/gut.45.2.223
39. Zwolinska-Wcislo M, Budak A, Bogdal J, Trojanowska D, Stachura J. Fungal colonization of gastric mucosa and its clinical relevance. *Med Sci Monit.* 2001;7(5):982-8.
40. Sanders DL, Pfeiffer RB, Hashimoto LA, Subramony C, Chen F. Pseudomembranous gastritis: a complication from aspergillus infection. *Am Surg.* 2003;69(6):536-8.
41. Tresallet C, Seman M, Hoang C, Menegaux F. Gastric perforation from potential primary digestive aspergillosis. *Surgery.* 2010;148(1):158-9. DOI: 10.1016/j.surg.2009.02.010
42. Kazan E, Maertens J, Herbrecht R, Weisser M, Gachot B, Vekhoff A, *et al.* A retrospective series of gut aspergillosis in haematology patients. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):588-94. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03310.x
43. Konstantopoulos K, Agapitos E, Komninaka V, Kritsova V, Meletis J, Delaveris E, *et al.* Acute Aspergillosis gastritis in a case of fatal aplastic anemia. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(2):148-9. DOI: 10.1080/00365540110077281
44. Franciosi CM, Romano F, Caprotti R, Uggeri F. Multiple gastric perforations in an immunodepressed child. *Surgery.* 2002;131(6):685-6. DOI: 10.1067/msy.2002.116405
45. Fenkel JM, Rubin R, Kastenber D. An unusual cause of hematem-

- esis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):A14. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.01.019
46. Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, Curfman MF, Eads ME, Israel KS, *et al.* Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1990;69(6):361-74. DOI: 10.1097/00005792-199011000-00004
 47. Hindupur S, Despotovic V. Gastric histoplasmosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(1):60. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70328-5
 48. Colaiacovo R, de Castro AC, Shiang C, Ganc RL, Ferrari AP Jr. Disseminated histoplasmosis: a rare cause of multiple ulcers in the gastrointestinal tract. *Endoscopy.* 2011;43(2):E216. DOI: 10.1055/s-0030-1256398
 49. Fisher JR, Sanowski RA. Disseminated histoplasmosis producing hypertrophic gastric folds. *Am J Dig Dis.* 1978;23(3):282-5. DOI: 10.1007/BF01072330
 50. Nudelman HL, Rakatansky H. Gastric histoplasmosis. A case report. *JAMA.* 1966;195(1):44-6.
 51. Soper RT, Silber DL, Holcomb GW Jr. Gastrointestinal histoplasmosis in children. *J Pediatr Surg.* 1970;5(1):32-9. DOI: 10.1016/0022-3468(70)90517-8
 52. Guimarães AJ, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. Diagnosis of Histoplasmosis. *Braz J Microbiol.* 2006;37(1):1-13. DOI: 10.1590/S1517-83822006000100001
 53. Daschner A, Cuellar C, Rodero M. The Anisakis allergy debate: does an evolutionary approach help? *Trends Parasitol.* 2012;28(1):9-15. DOI: 10.1016/j.pt.2011.10.001
 54. Daschner A, Alonso-Gomez A, Cabanas R, Suarez-de-Parga JM, López-Serrano MC. Gastroallergic anisakiasis: borderline between food allergy and parasitic disease-clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(1):176-81. DOI: 10.1016/s0091-6749(00)90194-5
 55. Takabayashi T, Mochizuki T, Otani N, Nishiyama K, Ishimatsu S. Anisakiasis presenting to the ED: clinical manifestations, time course, hematologic tests, computed tomographic findings, and treatment. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1485-9. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.010
 56. Shibata E, Ueda T, Akaike G, Saida Y. CT findings of gastric and intestinal anisakiasis. *Abdom Imaging.*

2014;39(2):257-61. DOI: 10.1007/s00261-014-0075-3

Diagn Pathol. 2007;11(5):350-2. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2006.03.018

57. Sugimachi K, Inokuchi K, Ooiwa T, Fujino T, Ishii Y. Acute gastric anisakiasis. Analysis of 178 cases. *JAMA*. 1985;253(7):1012-3.
58. Sohn WM, Na BK, Kim TH, Park TJ. Anisakiasis: report of 15 gastric cases caused by *Anisakis* type I larvae and a brief review of Korean Anisakiasis cases. *Korean J Parasitol*. 2015;53(4):465-70. DOI: 10.3347/kjp.2015.53.4.465
59. Kim SG, Jo YJ, Park YS, Kim SH, Song MH, Lee HH. Four cases of gastric submucosal mass suspected as anisakiasis. *Korean J Parasitol*. 2006;44(1):81-6. DOI: 10.3347/kjp.2006.44.1.81
60. Kim SH, Park CW, Kim SK, Won S, Park WK, Kim HR. A case of anisakiasis invading the stomach and the colon at the same time after eating anchovies. *Clin Endosc*. 2013;46(3):293-6. DOI: 10.5946/ce.2013.46.3.293
61. Ito Y, Ikematsu Y, Yuzawa H, Nishiwaki Y, Kida H, Waki S, *et al*. Chronic gastric anisakiasis presenting as pneumoperitoneum. *Asian J Surg*. 2007;30(1):67-71. DOI: 10.1016/S1015-9584(09)60131-7
62. Takei H, Powell SZ. Intestinal anisakidosis (anisakiosis). *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(5):350-2. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2006.03.018
63. Ventura G, Cauda R, Larocca LM, Riccioni ME, Tumbarello M, Lucia MB. Gastric cryptosporidiosis complicating HIV infection: case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(3):307-10. DOI: 10.1097/00042737-199703000-00017
64. Rivasi F, Rossi P, Righi E, Pozio E. Gastric cryptosporidiosis: correlation between intensity of infection and histological alterations. *Histopathology*. 1999;34(5):405-9. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1999.00665.x
65. Rossi P, Rivasi F, Codeluppi M, Catania A, Tamburrini A, Righi E, *et al*. Gastric involvement in AIDS associated cryptosporidiosis. *Gut*. 1998;43(4):476-7. DOI: 10.1136/gut.43.4.476
66. Ramsay DB, Long SE, Ali MA, Entwisle C, Orenstein JM, Rossi C, *et al*. Isolated gastric cryptosporidiosis in an immunocompetent patient. *Dig Dis Sci*. 2007;52(5):1364-6. DOI: 10.1007/s10620-006-9380-1
67. Laguna F, Garcia-Samaniego J, Soriano V, Valencia E, Redondo C, Alonso MJ, *et al*. Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of five cases and review. *Clin Infect*

- Dis. 1994;19(1):48-53. DOI: 10.1093/clinids/19.1.48
68. Warich-Eitel S, Rauthe S, Eck M. Gastrale Leishmaniose. Ein seltener Gastritistyp [Gastric leishmaniasis. A rare type of gastritis]. *Pathologe*. 2010;31(3):205-7. DOI: 10.1007/s00292-009-1272-7
 69. Balkhair A, Ben Abid F. Gastric and cutaneous dissemination of visceral leishmaniasis in a patient with advanced HIV. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):111-3. DOI: 10.1016/j.ijid.2007.04.009
 70. Ganji M, Tan A, Maitar MI, Weldon-Linne CM, Weisenberg E, Rhone DP. Gastric toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(6):732-4. DOI: 10.1043/1543-2165(2003)127<732:GTIAPW>2.0.CO;2
 71. Merzianu M, Gorelick SM, Paje V, Kotler DP, Sian C. Gastric toxoplasmosis as the presentation of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(4):e87-90. DOI: 10.1043/1543-2165(2005)129.0.CO;2
 72. Doglioni C, De Boni M, Cielo R, Laurino L, Pelosio P, Braidotti P, et al. Gastric giardiasis. *J Clin Pathol*. 1992;45(11):964-7. DOI: 10.1136/jcp.45.11.964
 73. Sanad MM, Darwish RA, Nasr ME, el-Gammal NE, Emara MW. Giardia lamblia and chronic gastritis. *J Egypt Soc Parasitol*. 1996;26(2):481-95.
 74. Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Singh PA. Giardia lamblia trophozoites in gastric biopsies. *Indian J Pathol Microbiol*. 2006;49(4):519-23.
 75. Sinelnikov I, Sion-Vardy N, Shacolev R. C-kit (CD117) immunostain is useful for the diagnosis of Giardia lamblia in duodenal biopsies. *Hum Pathol*. 2009;40(3):323-5. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.07.015
 76. Montes H, Arenas A, Petrosino P, Milano M, Salmen S, Berrueta L. Atypical gastric presentation of strongyloidiasis in an immunocompetent patient. *Endoscopy*. 2008;40(2):E2301. DOI: 10.1055/s-2007-995497
 77. Oztürk G, Aydinli B, Celebi F, Gürsan N. Gastric perforation caused by Strongyloides stercoralis: a case report. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011;17(1):90-2.
 78. Thompson BF, Fry LC, Wells CD, Olmos M, Lee DH, Lazenby AJ, et al. The spectrum of GI strongyloidiasis: an endoscopic-pathologic study. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(7):906-10. DOI: 10.1016/s0016-5107(04)00337-2
 79. Rivasi F, Pampiglione S, Boldorini R, Cardinale LI. Histopathology

of gastric and duodenal *Strongyloides stercoralis* locations in fifteen immunocompromised subjects. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(12):1792-8. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1792:HOGADS]2.0.CO;2

80. Malakoutian T, Mohammadi R, Asgari M, Amouzegar A. Disseminated strongyloidiasis in a patient with membranoproliferative glomer-

ulonephritis-case report. *Iran J Parasitol.* 2015;10(1):141-5.

81. Organización Mundial de Gastroenterología. Guía de práctica clínica. Manejo de la estrogiloidiasis [Internet]. Milwaukee, WI: Organización Mundial de Gastroenterología; 2018. Disponible en: <https://www.world-gastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/management-of-strongyloidiasis-spanish-2018.pdf>

Gastritis atrófica autoinmune y compromiso gástrico por enfermedad de Crohn

Gustavo Adolfo Reyes Medina

Médico Internista y Gastroenterólogo
Fundación Santa Fe de Bogotá

Abreviaturas: H/K ATPasa (adenosintrifosfatasa hidrógeno/potasio), ECL (células enterocromafines), *H. pylori* (*Helicobacter pylori*), LDH (deshidrogenasa láctica), NBI (imagen de banda estrecha), EII (enfermedad inflamatoria intestinal), CU (colitis ulcerativa), EC (enfermedad de Crohn).

Gastritis autoinmune

Aspectos históricos

Ya en el siglo XIX, se reconocía que algunas porciones del estómago podían sufrir de atrofia, y se sospechaba que esta patología podía comprometer gravemente la salud de la persona afectada. El 16 de julio de 1870, el doctor Samuel Fenwick, del Hospital de Londres, publicó en *The Lancet* la primera descripción de un paciente con gastritis atrófica global; se trataba de un hombre de 45 años,

con síntomas de 18 meses de evolución de astenia, adinamia, palidez extrema, vómito, debilidad, adormecimiento en sus miembros inferiores y flatulencia excesiva, con anemia y disminución de los glóbulos blancos, quien al final fallece por agotamiento. En el examen *post mortem* se encontró una atrofia marcada de toda la estructura glandular del estómago. El doctor Fenwick sugirió que, en los casos de “anemia idiopática” (cuando no se encuentran patologías que causen pérdida de sangre, como cáncer, o que tengan un curso febril prolongado), no se debe pensar

únicamente en la glándula suprarrenal como la causante de la dolencia (como ya lo había descrito el doctor Addison), sino que debe buscarse una atrofia o parálisis del estómago. Como dato interesante, el doctor Fenwick afirmó que en un 75 % de sus pacientes que fallecieron por cáncer de seno se encontró atrofia gástrica en la autopsia. (1) Esta es considerada la primera descripción de un caso de anemia perniciosa por gastritis atrófica.

En 1973 los médicos australianos Strickland y Mackay describieron la gastritis atrófica autoinmune, referida como gastritis tipo A, caracterizada por la presencia de atrofia limitada a la mucosa del cuerpo gástrico, con mucosa antral respetada, presencia de anticuerpos contra las células parietales, hipergastrinemia marcada, asociación frecuente con anemia perniciosa y un grave compromiso de la función secretora gástrica. La gastritis atrófica tipo B a su vez se caracterizaba por ausencia de anticuerpos contra las células parietales, compromiso atrófico de la mucosa antral, cambios focales en la mucosa del cuerpo gástrico, niveles normales o ligeramente elevados de gastrina, y un moderado compromiso de la función secretora gástrica. Los autores sugirieron que la gastritis tipo A (autoinmune) resultaba de un proceso de “inmunodestrucción local” con base en la presencia en el jugo gástrico, en el suero y en las células plasmáticas de la mucosa gástrica lesionada, de autoanticuerpos contra los componentes microsomales de las células parietales y contra el factor

intrínseco. Además, demostraron una mayor asociación entre la gastritis tipo A y enfermedades endocrinas como la tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus insulino dependiente, hipoadrenalismo adisoniano e hipoparatiroidismo, enfermedades en las que se encontraban reacciones serológicas autoinmunes contra el tejido afectado. (2)

Con el rutinario uso de la endoscopia digestiva, la toma de biopsias gástricas y el descubrimiento del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), se revolucionó el entendimiento de la naturaleza y el significado de la gastritis crónica; también se hizo evidente qué tan resistente puede ser esta entidad al tratamiento y la disparidad entre los hallazgos endoscópicos e histológicos. (3) Fueron desarrolladas múltiples clasificaciones para la gastritis, cada una validada dentro de sus propios términos, lo que causaba confusión y dificultad para comparar los datos entre los diferentes centros de investigación. En 1980 la clasificación topográfica de la gastritis fue modificada por el doctor Pelayo Correa por una que reemplazaba los términos alfabéticos por unos con significado etiopatogénico: la *gastritis crónica autoinmune* reemplazaba a la *gastritis del cuerpo* o *tipo A*. (4) Una nueva clasificación de la gastritis fue presentada en 1990 en el *Congreso Mundial de Gastroenterología* en Sydney, Australia, que mostraba una división endoscópica e histológica, reconociendo que esta correlación estaba lejos de ser completa. (5)

La gastritis crónica, previamente mencionada como tipo A, corresponde en la clasificación de Sydney a la gastritis crónica autoinmune del cuerpo. (6)

Fisiopatología

La gastritis autoinmune es una enfermedad crónica inflamatoria, inmunomediada, que compromete la mucosa oxíntica productora de ácido en el fondo y cuerpo gástricos. (7) Se debe recalcar que el término *gastritis atrófica* no es sinónimo de *gastritis autoinmune*, ya que la atrofia de la mucosa gástrica es el resultado de un proceso inflamatorio crónico, independiente de la etiología. En contraste con la gastritis inducida por *H. pylori*, estrés o medicamentos, la gastritis autoinmune está limitada a la región fundocorporal gástrica. (8)

Células parietales, ácido clorhídrico y factor intrínseco

Las células parietales se encuentran en la mucosa oxíntica (fondo y cuerpo gástrico) y producen ácido clorhídrico y factor intrínseco. La acidificación del jugo gástrico se debe fundamentalmente a la acción de la bomba hidrógeno-potasio ATPasa (H/K ATPasa, bomba de protones) en las células parietales, a la gastrina producida por las células G del antro gástrico y a las células enterocromafines por medio de la producción de histamina. El factor intrínseco es necesario para la absorción de la vitamina B12 (cobalamina) en el íleon. (7, 8) La inflamación crónica causa atrofia de la mucosa, con una pérdida

de la masa de células parietales durante la progresión de la enfermedad. Esto trae varias consecuencias:

1. Al no producirse ácido clorhídrico, se genera hipocloridia o acloridia, lo que causa un incremento en el pH del estómago. Esto estimula la producción de gastrina por parte de las células G del antro, y se produce un estado de hipergastrinemia permanente.
2. Al no producirse factor intrínseco, no se absorbe la vitamina B12 en el íleon, y esto causa un tipo de anemia macrocítica llamada *anemia pernicioso*.
3. La hipergastrinemia crónica causa hiperplasia de las células enterocromafines.
4. La hipocloridia y la acloridia crónicas pueden causar anemia por déficit de hierro, ya que el ácido gástrico es un factor importante para la absorción del hierro inorgánico.

Células principales

Las células principales también se encuentran en la mucosa gástrica oxíntica y producen pepsinógeno y lipasa gástrica. (7)

Vitamina B12 y factor intrínseco

La vitamina B12 se encuentra en las proteínas de los alimentos, y es liberada en el estómago gracias a la acción de las enzimas digestivas gástricas, proceso que es facilitado por el pH ácido. Una vez liberada de las proteínas de la dieta,

la vitamina B12 se une a la haptocorrina salivar, que es una proteína fijadora de cobalamina (y hace parte del grupo de las proteínas R). Cuando el complejo vitamina B12/haptocorrina llega al intestino delgado proximal, el pH alcalino de esta zona causa la separación de la vitamina B12 de la haptocorrina. En este momento la haptocorrina es degradada por la tripsina pancreática y se produce la unión de la vitamina B12 con el factor intrínseco en el ambiente más favorable y menos ácido del intestino delgado. El complejo vitamina B12-Factor intrínseco es absorbido en el íleon terminal gracias a un receptor específico en los enterocitos. Una vez en el interior del enterocito, el complejo se une a los lisosomas, el factor intrínseco es degradado y la vitamina B12 es liberada y sale a la circulación por medio de la proteína transportadora de drogas ABCB1 (también conocida como proteína 1 de multirresistencia a fármacos). En la sangre, la vitamina B12 se une a sus proteínas transportadoras: la transcobalamina y la haptocorrina plasmática. El complejo B12-transcobalamina, llamado *holotranscobalamina*, es captado en los tejidos por medio del receptor de la transcobalamina y, al entrar en contacto con los lisosomas, la transcobalamina es degradada y la vitamina B12 es convertida en uno de sus cofactores. (9) Clínicamente el déficit de cobalamina tiene consecuencias especialmente en los sistemas hematológico y nervioso.

Desde el punto de vista hematológico, cuando hay déficit de vitamina B12, se

inhibe la conversión de la homocisteína a metionina y del metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato. El folato queda “atrapado” como metiltetrahidrofolato y no puede servir como sustrato para la síntesis de timidina, lo que conlleva una inhibición en la síntesis de DNA en las células precursoras sanguíneas de la médula ósea, se bloquea la mitosis, mientras que la maduración citoplasmática continúa, y el resultado son glóbulos rojos circulantes aumentados de tamaño, pero disminuidos en número (anemia megaloblástica) e hipersegmentación en el núcleo de los neutrófilos y leucopenia. (9)

Con respecto al sistema nervioso, el déficit de vitamina B12 causa alteraciones en el sistema nervioso central y periférico secundarias a desmielinización. La metil-B12 funciona como cofactor de la enzima citosólica metionina sintetasa, que es a su vez necesaria para la metilación de la homocisteína (que es una neurotoxina putativa), para la síntesis de metionina y de S-adenosilmetionina (donante universal de grupos metilo). La adenosil-B12 es un cofactor para la enzima mitocondrial metilmalonil-coenzima A mutasa, importante para el metabolismo de los ácidos grasos de cadena impar y de los aminoácidos cetogénicos. El déficit de S-adenosil metionina secundaria a la carencia de cobalamina produce inhibición de las reacciones de metilación, fundamentales para el metabolismo de los fosfolípidos de membrana y de neurotransmisores. Alternativamente se ha propuesto que la mieloneuropatía por deficiencia de vitamina

B12 sea el resultado de una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena impar, debido a la inhibición de la conversión de metilmalonil-CoA en succinil-CoA. (9)

Hierro

La absorción del hierro tiene lugar en el duodeno y yeyuno proximal. El hierro presente en los alimentos tiene dos formas distintas de absorción: el hierro heme (de las carnes) es absorbido gracias a un receptor heme en los enterocitos. El hierro no-heme (80 % del hierro de la dieta) tiene un mecanismo de absorción más complejo; se encuentra en estado férrico (Fe^{3+}), en el que es insoluble; se precipita a un pH mayor de 3, y debe ser reducido a la forma ferrosa (Fe^{2+}) antes de que penetre en el enterocito por vía del transportador metal divalente 1. Dos de los factores importantes para la reducción del hierro a su estado absorbible (ferroso) son la presencia de ácido gástrico y la de ácido ascórbico. El hierro de la dieta está generalmente unido a proteínas y necesita ser liberado para su absorción, proceso facilitado por el ácido gástrico, y el ácido ascórbico es destruido a un pH elevado. En resumen, los pacientes con gastritis autoinmune pueden cursar con déficit de hierro de origen multifactorial: disminución en la captación del hierro inorgánico por incapacidad para reducir el hierro férrico, incapacidad para degradar los complejos proteína-hierro y por niveles disminuidos de ácido ascórbico. Todo esto se debe a la ausencia de ácido gástrico. (8, 10)

Vitamina C (ácido ascórbico)

El ácido ascórbico es importante para la síntesis de colágeno, norepinefrina y serotonina; además, es un importante antioxidante que inhibe la producción de compuestos N-nitroso y remueve los nitritos en el jugo gástrico al convertirlos en óxido nítrico. En los pacientes con gastritis atrófica autoinmune, la absorción de vitamina C está disminuida debido a su destrucción por el pH gástrico elevado y por el sobrecrecimiento bacteriano. (10)

Calcio

El calcio se absorbe como ion calcio (Ca^{++}) en el intestino delgado proximal. El proceso inicia en el estómago con la disolución de las sales de calcio ingeridas (como el carbonato de calcio) a cloruro de calcio (CaCl_2), que se disocia fácilmente a Ca^{++} . El ácido gástrico es importante para la biodisponibilidad de las sales de calcio de la dieta, ya que incrementa la ionización y disolución del calcio poco soluble. Hay evidencia de una relación entre gastritis atrófica autoinmune, hipoclorhidria y riesgo de osteoporosis debido a una alteración en la mineralización ósea que puede ser secundaria a malabsorción crónica de calcio, lo que puede predisponer a fracturas patológicas. Sin embargo, todavía existe controversia al respecto. (10)

Vitamina D

La 1,25-dihidroxitamina D tiene propiedades inmunorreguladoras y antiinflamatorias. Las células involucradas en las respuestas inmunes innata y adaptativa tienen receptores para la vitamina

D. Un estudio demostró que los niveles de vitamina D en pacientes con gastritis autoinmune eran significativamente más bajos comparados con los niveles en pacientes que tenían otros tipos de gastritis, generando la hipótesis de que la hipovitaminosis D puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos autoinmunes. (11) Los pacientes con gastritis atrófica autoinmune tienen una prevalencia aumentada de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D, lo que sugiere que la regulación del metabolismo del calcio o de la vitamina D puede estar alterado en los pacientes con gastritis autoinmune, probablemente debido a la malabsorción de vitamina D en el intestino delgado. La absorción activa de Ca^{++} transcelular en el duodeno e intestino delgado proximal depende de la vitamina D, y representa la vía fisiológica más importante para la absorción del calcio. Por lo tanto, es posible que el déficit de vitamina D en los pacientes con gastritis autoinmune explique (en parte) la malabsorción de calcio y las alteraciones en la mineralización ósea que se pueden presentar en estos pacientes. (10)

Autoinmunidad

El inicio de la gastritis autoinmune está caracterizado por la presencia de anticuerpos circulantes tipo inmunoglobulina G1, dirigidos contra la subunidad catalítica alfa y la subunidad glicoproteica beta de la H/K ATPasa en las células parietales (12) (anticuerpos anticélulas parietales) y contra el factor intrínseco. (13) El infiltrado inflamatorio de la mucosa por

linfocitos T, B y macrófagos causa destrucción de las glándulas gástricas nativas, de las células parietales y de las células productoras de zimógeno (células principales) con el consecuente desarrollo de atrofia y metaplasia intestinal. La mayoría del conocimiento de los mecanismos inmunopatogénicos en la gastritis autoinmune proviene de estudios en modelos experimentales.

El agente causal específico de esta respuesta autoinmune no se conoce aún, pero se cree que factores ambientales y genéticos juegan un rol decisivo. La bomba de protones H/K ATPasa localizada en las células parietales es el mayor autoantígeno reconocido por las células T de la mucosa. Los linfocitos T CD-4 son los mayores mediadores de los mecanismos autoinmunes en esta enfermedad. Estos linfocitos CD-4 estimulan crónicamente a los linfocitos B, lo que lleva a la producción final de anticuerpos contra células parietales y contra el factor intrínseco. La interacción entre los linfocitos CD-4 y las células parietales que expresan el ligando Fas/Fas induce la muerte de las células parietales. No se sabe con certeza si los anticuerpos anticélulas parietales tienen un papel fisiopatogénico definitivo en la enfermedad o son solo marcadores de ella. Existe una notoria homología entre la subunidad beta de la enzima ureasa del *H. pylori* y la subunidad beta de la H/K ATPasa, por lo que se sugiere que el mimetismo molecular puede ser uno de los mecanismos de desarrollo de la enfermedad en pacientes con infección por *H. pylori*.

Varias citoquinas proinflamatorias se encuentran sobreexpresadas en la mucosa gástrica inflamada: interferón gamma, interleuquina 21, interleuquina 17A y el factor de necrosis tumoral alfa. (14, 15) La mucosa de los pacientes con gastritis autoinmune y anemia perniciosa alberga una alta proporción (20 %) de linfocitos T CD-4 autorreactivos activados que reconocen específicamente al factor intrínseco. La mayoría de estos linfocitos corresponden a un perfil T-ayudador 17 (Th-17) o T-ayudador 1 (Th-1), y producen factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 21, así como estimulan a los linfocitos B para la producción de inmunoglobulinas. (13)

Asociación con *Helicobacter pylori*

El *H. pylori* puede causar gastritis atrófica por sí mismo, y muchos pacientes con gastritis autoinmune pueden tener la infección por esta bacteria. Un tercer escenario posible sería la progresión de la gastritis inducida por *H. pylori* a gastritis autoinmune debido a un proceso de mimetismo molecular o reactividad cruzada. Algunos pacientes con infección por *H. pylori* desarrollan un amplio espectro de autoanticuerpos: antífoveolares, anticanaliculares y anticélulas parietales. Tanto los anticuerpos anticanaliculares como los anticélulas parietales se dirigen contra la bomba H/K ATPasa. (7, 8, 16) La notoria homología existente entre la subunidad beta de la ureasa del *H. pylori* y la subunidad beta de la bomba de protones sería una precondition para la reactividad

cruzada contra las células parietales y la producción de interferón gama, con la resultante muerte celular o apoptosis. Algunos pacientes con anticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco negativizan estos autoanticuerpos después de la erradicación del *H. pylori*. (17) Sin embargo, el rol del *H. pylori* como factor desencadenante del proceso autoinmune es actualmente incierto

Manifestaciones clínicas

Históricamente los pacientes con gastritis atrófica autoinmune presentaban síntomas de anemia perniciosa por déficit de vitamina B12 (palidez, debilidad, neuropatía). Hoy en día, esta presentación es muy infrecuente. Actualmente, la gastritis autoinmune se diagnostica en muchos casos de forma incidental, por síntomas dispépticos inespecíficos o por endoscopias solicitadas por otras indicaciones. La prevalencia global es del 2 %, con un predominio en las mujeres ancianas. Este diagnóstico es infrecuente en personas menores de 30 años sin otras enfermedades autoinmunes. (7)

La gastritis autoinmune también puede cursar en forma asintomática. Sin embargo, se pueden observar manifestaciones hematológicas, neurológicas o gastrointestinales. Las alteraciones hematológicas son las más frecuentes y, en menos del 10 %, se sospecha la gastritis autoinmune por la presencia de otras enfermedades autoinmunes, síntomas neurológicos o antecedentes familiares. (14)

Los síntomas relacionados con la gastritis autoinmune se desarrollan lentamente y pueden tener un largo periodo asintomático previo. Las manifestaciones clínicas se dividen en tres grandes grupos, que se expondrán a continuación.

Manifestaciones hematológicas

Si bien la gastritis atrófica autoinmune siempre se ha relacionado con el déficit de vitamina B12, una de las manifestaciones más tempranas de esta gastritis es la anemia por déficit de hierro, especialmente en mujeres jóvenes. Por lo tanto, una anemia por déficit de hierro inexplicada o refractaria al tratamiento debe alertar la sospecha de una gastritis autoinmune, incluso en pacientes pediátricos. El déficit de vitamina B12 inicialmente es asintomático y se manifiesta inicialmente por alteraciones de laboratorio: volumen corpuscular medio eritrocitario aumentado y neutrófilos hipersegmentados. Con el paso de los años aparecen manifestaciones clínicas como debilidad, palpitaciones, angina, falla cardíaca. También pueden presentarse trombocitopenia, elevación de la deshidrogenasa láctica en sangre (LDH) e hiperbilirrubinemia (por anemia hemolítica Coombs negativa secundaria a eritropoyesis inefectiva). La hiperhomocisteinemia secundaria al déficit de cobalamina se asocia a un riesgo incrementado de trombosis. (14, 16)

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas son secundarias al déficit de cobalamina que genera desmielinización, seguida por

daño axonal y muerte de las neuronas. Una de las manifestaciones más prominentes es la degeneración combinada subaguda, que involucra especialmente los cordones laterales y posteriores de los segmentos cervical y torácicos superiores de la médula espinal. Esto causa anomalías sensitivas como alteraciones en la propiocepción y en la sensibilidad vibratoria, así como parestesias distales. Con frecuencia se producen síntomas secundarios a neuropatía periférica, como parestesias e hipostesia de los miembros inferiores. Se han descrito casos de neuropatía del nervio óptico. También se pueden presentar trastornos neuropsiquiátricos como manía, depresión, desorden obsesivo-compulsivo, sicosis y demencia. (14, 16)

Manifestaciones gastrointestinales

Paradójicamente, la gastritis autoinmune rara vez causa síntomas digestivos. Esto se cree que es secundario a que la mayoría de los síntomas digestivos altos (en la población general) son causados por el ácido clorhídrico (como, por ejemplo, el reflujo gastroesofágico), y los pacientes con gastritis autoinmune cursan con hipoclorhidria. Los pacientes con gastritis autoinmune pueden presentar síntomas dispépticos vagos, distensión abdominal, saciedad temprana y malestar epigástrico inespecífico. Una manifestación clínica temprana del déficit de cobalamina puede ser la glositis atrófica, que se presenta inicialmente con sensación de ardor en la lengua. (16) En los pacientes con síntomas dispépticos se ha encontrado

un vaciamiento gástrico retardado en un 80 % de los casos, probablemente debido a alteraciones en la contractilidad del antro gástrico. Un 25 % de los pacientes sintomáticos pueden presentar reflujo gastroesofágico, probablemente secundario a reflujo no ácido. (14)

Otras enfermedades autoinmunes asociadas a la gastritis atrófica autoinmune

Los pacientes con gastritis autoinmune tienen un riesgo de tres a cinco veces mayor, comparados con la población general, de desarrollar otra enfermedad autoinmune, como tiroiditis autoinmune crónica, diabetes mellitus tipo 1, vitíligo, enfermedad de Addison, miastenia gravis, liquen plano erosivo oral, enfermedades del tejido conectivo, hepatitis autoinmune, urticaria espontánea crónica, enfermedad inflamatoria intestinal y anemia hemolítica autoinmune. (14, 16, 18) La asociación más común es con tiroiditis autoinmune (autoinmunidad tirogástrica, descrita en 1960). Hasta un 35 % de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (especialmente la tiroiditis de Hashimoto) tiene gastritis autoinmune. No se sabe a ciencia cierta por qué existe esta relación entre el compromiso autoinmune de la tiroides y de la mucosa gástrica; sin embargo, hay similitudes entre las dos: la glándula tiroidea y el estómago comparten un origen embriológico común (el intestino primitivo); además, tanto las células de la mucosa gástrica como las de los folículos tiroideos tienen la habilidad de concentrar y transportar

el yodo a través de las membranas celulares. (14)

Entre un 6 % y 10 % de los pacientes con diabetes mellitus tiene también una gastritis autoinmune. La presencia de anticuerpos antiglutamato decarboxilasa predice la coexistencia de anticuerpos anticélulas parietales. (14, 16) La gastritis autoinmune puede coexistir en un 10-15 % de los casos con los síndromes poliglandulares tipo 1 (hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, diabetes mellitus y candidiasis mucocutánea) y tipo 3 (diabetes mellitus y enfermedad tiroidea autoinmune). (14, 18) Otras enfermedades que se pueden asociar son artritis reumatoidea, lupus, enfermedad celiaca y espondilitis anquilosante. (14)

Diagnóstico

El diagnóstico de gastritis atrófica autoinmune se puede sospechar en pacientes que cursan con déficit de vitamina B12, déficit de hierro de causa no clara, antecedentes familiares de gastritis autoinmune, trastornos autoinmunes (enfermedades tiroideas, diabetes mellitus tipo 1), o tumores neuroendocrinos gástricos. Sin embargo, en muchos casos se llega al diagnóstico de forma incidental cuando se realiza endoscopia y biopsias gástricas por otras indicaciones. La confirmación del diagnóstico de gastritis autoinmune se basa en la combinación de la clínica, las pruebas serológicas, la endoscopia digestiva alta y la biopsia de la mucosa gástrica.

Pruebas serológicas

Anticuerpos anticélulas parietales

Los anticuerpos anticélulas parietales están dirigidos contra las subunidades alfa y beta de la H/K ATPasa y se pueden detectar por inmunofluorescencia o por ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), siendo esta última un 30 % más sensible. Los anticuerpos anticélulas parietales son muy sensibles (85-90 % de positividad) en los pacientes con gastritis autoinmune, pero tienen una especificidad subóptima. Existen varias consideraciones con respecto a los anticuerpos anticélulas parietales:

- a. Pueden ser positivos en un 10 % de los pacientes con biopsias normales de la mucosa gástrica, aunque algunos de ellos desarrollarán atrofia con el tiempo.
- b. Los títulos de estos anticuerpos pueden fluctuar con el tiempo, y tornarse negativos en los pacientes con estados avanzados de la enfermedad por la destrucción de la mucosa gástrica con la consiguiente pérdida de los autoantígenos. Por esto, debe tenerse en cuenta que un paciente con gastritis atrófica autoinmune en estado avanzado de atrofia puede tener un valor negativo de anticuerpos anticélulas parietales, sin que esto descarte la enfermedad.
- c. La especificidad es subóptima debido a que pueden ser positivos en personas

sanas o en pacientes con otras enfermedades autoinmunes como diabetes tipo I y tiroiditis de Hashimoto en ausencia de gastritis autoinmune, aunque algunos de ellos pueden desarrollar la gastritis autoinmune con el paso del tiempo. (8, 14, 16, 19, 20)

Anticuerpos antifactor intrínseco

Existen dos tipos de anticuerpos antifactor intrínseco: los tipo I, que previenen la unión del factor intrínseco a la vitamina B12, y los tipo II, que evitan la absorción ileal del complejo vitamina B12-factor intrínseco. Los anticuerpos antifactor intrínseco son mucho más específicos (98,6 %) que los anticuerpos anticélulas parietales, pero tienen una sensibilidad muy baja (30-60 %). Los anticuerpos antifactor intrínseco pueden ser negativos al principio de la enfermedad, y la seroconversión ocurrir más tarde, y ser positivos en estados avanzados de atrofia de la mucosa gástrica, momento en el que los anticuerpos anticélulas parietales pueden ser negativos. La positividad de los anticuerpos antifactor intrínseco tiene una buena correlación con el grado de atrofia gástrica. (8, 14, 16, 19, 20)

Gastrina

En la gastritis autoinmune se observan niveles elevados de gastrina (hipergastrinemia), especialmente a expensas de la gastrina-17, como resultado de la atrofia de las glándulas oxínticas del cuerpo gástrico, que lleva a hipoclorhidria y a una producción elevada de gastrina (de forma

reactiva) por parte de las células G del antro. La hipergastrinemia no es específica de la gastritis autoinmune; se puede presentar en casos de atrofia gástrica de otro origen, obstrucción pilórica, síndrome de Zollinger-Ellison, uso crónico de inhibidores de bomba de protones o insuficiencia renal. En la gastritis autoinmune también se encuentran alterados los niveles de pepsinógeno: el pepsinógeno I es secretado por las células principales de la mucosa oxíntica del cuerpo y fondo gástrico (áreas afectadas en la gastritis autoinmune) y el pepsinógeno II es producido tanto por las células principales como por las células mucosas del cuello de las glándulas de toda la mucosa gástrica (la mucosa antral se encuentra respetada en la gastritis autoinmune y, por lo tanto, los niveles de pepsinógeno II no se afectan en la atrofia de la mucosa oxíntica fundocorporal). Por este motivo, es característico que en la gastritis autoinmune se disminuyan los niveles de pepsinógeno I, no se afecten los niveles de pepsinógeno II, y haya una disminución de la relación pepsinógeno I/pepsinógeno II (menor de 3). (14, 16, 20)

Endoscopia digestiva alta

La endoscopia con biopsias de cuerpo y antro gástrico es una herramienta indispensable para el diagnóstico de gastritis atrófica autoinmune. En las fases iniciales de la enfermedad, la apariencia endoscópica de la mucosa gástrica puede ser normal. Con la progresión del proceso patológico (destrucción de la mucosa

oxíntica) se puede observar aplanamiento de los pliegues gástricos, visualización fácil de los vasos submucosos y formaciones polipoides o pseudopolipoides (**Figuras 12.1D y 12.2**). Desafortunadamente, la apariencia macroscópica endoscópica tiene varias limitaciones como herramienta diagnóstica: baja especificidad, baja sensibilidad y una gran variabilidad interobservador. Los avances más recientes en la técnica endoscópica como la NBI (*narrow-band imaging*), la endoscopia de magnificación, las imágenes de autofluorescencia y la microscopía confocal han permitido sospechar el diagnóstico de gastritis autoinmune con base en el aspecto endoscópico. Se ha demostrado con la endoscopia de magnificación que la mucosa gástrica fundocorporal normal se caracteriza por la presencia de (1) una red de capilares subepiteliales y (2) vénulas colectoras regulares en tamaño y apariencia. Los capilares subepiteliales (que tienen un diámetro mínimo de 8 micras) rodean los cuellos de las foveolas gástricas formando asas de aspecto poligonal que simulan un panal de abejas, y convergen hacia las vénulas colectoras que drenan hacia la submucosa. Estos patrones no se observan en la gastritis atrófica (desaparece la red capilar subepitelial y las vénulas colectoras se tornan irregulares). En la gastritis atrófica autoinmune, además de esta alteración del patrón de capilares y vénulas colectoras en la mucosa fundocorporal, se observa una mucosa gástrica antral con una red capilar subepitelial normal, en forma de espiral. (8, 14, 16, 21)

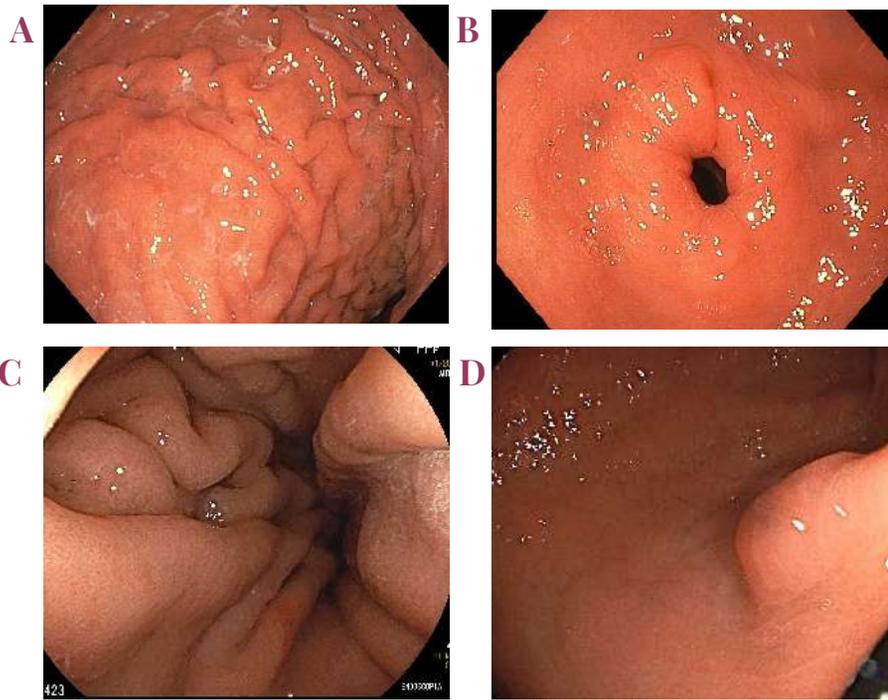


Figura 12.1. A-B. Hombre de 30 años con gastritis autoinmune, hipergastrinemia, anticuerpos anticélulas parietales positivos, hipotiroidismo, vitiligo, déficit de vitamina B12 y déficit de hierro sin anemia; **A.** Cuerpo gástrico: se observan pliegues de tamaño y distribución normal, con discreto eritema; **B.** Antro gástrico de apariencia normal; no obstante la apariencia endoscópica casi normal, la biopsia de cuerpo muestra una gastritis crónica severa con atrofia severa y metaplasia intestinal extensa compatible con gastritis autoinmune, y en antro una gastritis crónica leve con actividad leve. **C-D.** Mujer de 40 años con gastritis autoinmune, hipotiroidismo, déficit de vitamina B12 y antecedente de tumores neuroendocrinos gástricos tipo I. Esta es la endoscopia de seguimiento; **C.** La imagen muestra el cuerpo gástrico con pliegues de tamaño y disposición normal, con discreto eritema; en la biopsia se observa gastritis crónica con atrofia severa; **D.** Imagen polipoide en cuerpo gástrico distal: la biopsia mostró tejido hiperplásico.

Fuente: propiedad del autor.

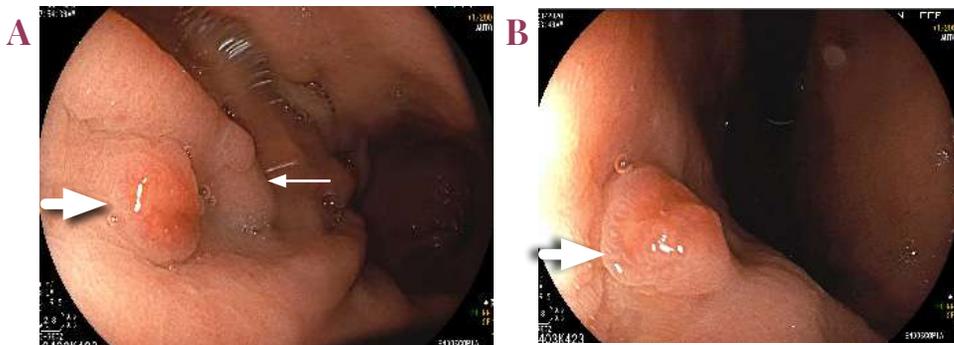


Figura 12.2. Tumor neuroendocrino tipo I (flecha gruesa) ubicado en la curva mayor tercio proximal del cuerpo gástrico. Pequeños pólipos hiperplásicos adyacentes (flecha delgada). Mujer de 40 años con gastritis atrófica autoinmune de larga data.

También se han descrito los cambios en la apariencia endoscópica de las foveolas gástricas en la gastritis autoinmune, como un patrón característico de foveolas pequeñas, muy juntas y de forma oval en la región fundocorporal (similar pero no igual a la estructura mucosa de un cuerpo gástrico sin infección por *H. pylori*), hallazgos muy diferentes a la gastritis atrófica secundaria a *H. pylori*, en donde se observa una red capilar irregular, foveolas dilatadas, un patrón superficial estriado o de superficie vellosa o granular y compromiso de la mucosa antral. Se cree que estos cambios en el aspecto endoscópico se deben a las diferencias en el patrón y tipo de inflamación entre estas dos clases de gastritis: en la gastritis autoinmune, la inflamación es predominantemente mononuclear y dirigida contra las glándulas gástricas oxínticas, y el epitelio superficial puede permanecer intacto o ser levemente afectado, por lo cual puede ser apreciado en la mucosa atrófica como un patrón de foveolas juntas y ovaladas, mientras que en la infección por *H. pylori* se observa un patrón inflamatorio agudo sobre crónico y, como esta inflamación está dirigida contra la bacteria localizada en la superficie, se genera un daño mucoso por vecindad, y la superficie epitelial es la que se ve más afectada. Debido al proceso inflamatorio persistente, los mecanismos reparativos de la mucosa no permiten regenerar de forma normal el epitelio gástrico superficial, por lo que las foveolas quedan destruidas. (22)

En el 2020 se publicó un estudio multicéntrico japonés donde se describen las

características endoscópicas de 245 pacientes con gastritis atrófica autoinmune. La atrofia global del cuerpo gástrico fue el hallazgo más frecuente (90,1 %), aunque se observó mucosa oxíntica remanente en el 31,5 %. La mucosa oxíntica remanente se define como áreas de patrón superficial plano y color normal, rodeadas por mucosa atrófica descolorada, y se clasifica en cinco tipos con base en su forma: plana localizada (el más frecuente, 48,6 %), pseudopolipoide, en forma de islotes, tipo extenso y tipo granular. También se encontró moco denso adherente, probablemente relacionado con la presencia de bacterias generadoras de ureasa, diferentes al *H. pylori*, y pequeñas protrusiones blanquecinas sobre la superficie mucosa gástrica corporal en el 30 % de los casos. Se ha descrito que en la gastritis atrófica autoinmune el antro es respetado; sin embargo, en este estudio el 42,3 % de los pacientes tenía algún grado de atrofia de la mucosa antral, y en el 20 % de los pacientes había eritema en parches, líneas rojas, erosiones elevadas y un patrón mucoso de pliegues circulares en el antro. (23).

La endoscopia de alta resolución puede ayudar a tomar biopsias dirigidas de la mucosa atrófica, con el fin de aumentar el rendimiento diagnóstico de la histopatología. Sin embargo, hasta el momento, y por lo menos en los países occidentales, los hallazgos endoscópicos no son suficientes para establecer por sí solos un diagnóstico de gastritis atrófica autoinmune. De acuerdo con las recomendaciones

actualizadas de Sydney se deben obtener cinco biopsias: dos del cuerpo, dos del antro y una de la incisura angular. (16)

En muchos casos (como en la experiencia personal del autor), la apariencia endoscópica puede ser solamente de una gastritis eritematosa del cuerpo, sin aplanamiento de pliegues ni visualización de vasos submucosos, y el diagnóstico se hace basado en la histopatología y en los otros estudios paraclínicos (**Figuras 12.1 y 12.2**)

Histopatología

En la endoscopia se deben tomar biopsias tanto del antro como del cuerpo gástricos. Lo esperado en la gastritis autoinmune es que la mucosa del antro sea normal y la del cuerpo presente inflamación y atrofia. Los hallazgos histopatológicos difieren si el paciente se encuentra en una fase temprana, florida, o tardía.

- **Fase temprana:** caracterizada por una inflamación difusa, de predominio basal dentro de la lámina propia de la mucosa oxíntica, durante esta fase el infiltrado inflamatorio se caracteriza por la presencia de linfocitos, que son predominantemente CD-4, plasmocitos, eosinófilos y mastocitos. Se pueden observar focos de linfocitos infiltrando las glándulas y cuerpos apoptóticos. También se puede encontrar metaplasia mucosa (o pseudopilórica), metaplasia acinar pancreática y proliferación de células inmaduras del cuello de las glándulas. La extensión de la atrofia es variable, pero

las células parietales residuales pueden estar hipertrofiadas por el exceso de gastrina y formar pequeños nódulos polipoides (seudopólipos de las glándulas oxínticas).

- **Fase florida:** en este estadio se observa marcada atrofia de la mucosa oxíntica con un infiltrado linfoplasmocitario difuso; además, la inflamación de predominio basal puede ser menos intensa. La metaplasia intestinal es generalmente prominente y las células similares a las enterocromafines (*Enterochromaffin-like cells*, ECL) comienzan a proliferar. Puede existir hiperplasia de las células G del antro.
- **Fase tardía:** este estadio es similar a la fase florida, con una casi completa destrucción de las glándulas oxínticas, marcada metaplasia epitelial e hiperplasia de las ECL, pero con un menor grado de inflamación.

La hiperplasia de las ECL refleja un estado de hipergastrinemia y se incrementa en forma paralela al grado de atrofia. Solo ocurre cuando existe una atrofia profunda y difusa de las glándulas corporales y, por eso, puede estar ausente en fases iniciales de la enfermedad. La hiperplasia puede manifestarse como un patrón simple, lineal o nodular, y es precursora de los tumores neuroendocrinos gástricos tipo I.

Es fundamental que los especímenes de las biopsias de cuerpo y antro sean en-

viadas en frascos separados, puesto que la pérdida completa de las glándulas oxínticas del cuerpo puede ser reemplazada por glándulas mucosas metaplásicas, hallazgos que pueden ser similares a una mucosa antral. (7)

Complicaciones neoplásicas de la gastritis atrófica autoinmune

La inflamación crónica (incluyendo las enfermedades autoinmunes) es un antecedente reconocido en muchos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer gástrico. (24) La incidencia de neoplasias gástricas es mayor en los pacientes con gastritis atrófica autoinmune. Esta gastritis se ha asociado con dos tipos de neoplasia gástrica: el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y el tumor neuroendocrino gástrico tipo I.

Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal

Su incidencia en los pacientes con gastritis autoinmune varía mucho según los diferentes autores: 0,27 %, del 1 al 3 % y hasta un 5,3 %. Los dos factores principales que se relacionan con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en los pacientes con gastritis atrófica autoinmune son la metaplasia intestinal y la infección por *H. pylori*. Los cambios en la microbiota gástrica y en el ciclo del ácido cítrico, ambos relacionados con el estado de hipoclorhidria, pueden también ser factores que contribuyen al desarrollo de cáncer gástrico. El riesgo aumenta con la mayor extensión

y duración de la atrofia y a edades más avanzadas. (14, 16, 25, 26)

Tumor neuroendocrino gástrico tipo I

Se puede presentar entre un 0,4 al 7 % en los pacientes con gastritis autoinmune. La hipergastrinemia característica de la gastritis atrófica autoinmune genera un efecto trófico en las ECL. Se produce inicialmente hiperplasia de las ECL, luego displasia —que es una condición preneoplásica— y con el tiempo progresa a neoplasia neuroendocrina tipo I. La detección de pólipos en el cuerpo gástrico en pacientes con gastritis autoinmune se asocia fuertemente a la presencia de este tumor neuroendocrino. Estos tumores son generalmente asintomáticos, como se puede observar en la (Figura 12.2.) (14, 16)

Tratamiento

El manejo de los estados iniciales de la gastritis autoinmune se centra en la prevención de las deficiencias de vitamina B12, ácido fólico y hierro. Si se presenta anemia perniciosa (sin síntomas neurológicos) la estrategia inicial es la administración parenteral de la vitamina B12, 1.000 µg intramusculares tres veces por semana durante dos semanas, seguida por un mantenimiento de por vida, que puede ser con 1.000 µg intramusculares cada tres meses, o por vía oral a una dosis de 1.000 a 2.000 µg diarios, ya que el 1 % de la vitamina B12 libre puede ser absorbida en el intestino delgado por difusión pasiva. Los niveles séricos de cobalamina se normalizan después de

dos semanas de tratamiento. La macrocitosis generalmente desaparece después del primer mes de tratamiento, mientras que la normalización de la hemoglobina puede tomar más tiempo.

Cuando existen síntomas neurológicos se recomienda únicamente manejo por vía parenteral; se administra la dosis intramuscular día de por medio hasta que se haya notado el máximo beneficio clínico y, como mantenimiento, se deja la dosis intramuscular cada dos meses. La respuesta de los síntomas neurológicos puede tomar más tiempo y depende de la severidad y de la duración de estos antes de iniciar el tratamiento. Micronutrientes como el folato y la 25-hidroxivitamina D deben ser vigilados regularmente y administrar los suplementos respectivos en caso de confirmarse su deficiencia. Debido a la asociación con enfermedades tiroideas y diabetes, el diagnóstico de gastritis autoinmune debe incluir la investigación clínica y paraclínica de estas entidades. (14, 16, 27, 28)

La detección y el tratamiento del *H. pylori* es otra estrategia importante debido al riesgo asociado a esta infección. Varios estudios han demostrado que el *H. pylori* puede inducir un proceso autoinmune en el epitelio gástrico y la mucosa oxíntica, y que la erradicación del *H. pylori* se asocia con una disminución de los niveles de anticuerpos asociados a la gastritis autoinmune. Incluso se cree que erradicar la bacteria podría ser curativo en las fases tempranas de la gastritis autoinmune. (16)

Seguimiento endoscópico

El intervalo y la costoeffectividad del seguimiento endoscópico e histopatológico en los pacientes con gastritis autoinmune todavía no ha sido claramente establecido. La endoscopia con luz blanca convencional no diferencia con exactitud las lesiones gástricas preneoplásicas, mientras que la cromoendoscopia con magnificación y la NBI con o sin magnificación mejoran la detección de este tipo de lesiones. Se recomienda la vigilancia endoscópica cada 3 a 5 años. (14) Muchos autores consideran que, debido a la elevada incidencia y prevalencia de neoplasias gástricas en los pacientes con gastritis autoinmune, la vigilancia endoscópica cada 3 años es razonable. (26) Factores como los antecedentes familiares, presencia de tumores neuroendocrinos gástricos o hallazgos de displasia en las biopsias pueden justificar seguimientos más estrechos.

Compromiso gástrico por enfermedad de Crohn

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología inflamatoria crónica y recurrente del tracto digestivo, de etiología incierta y, en algunos casos, con afectación de otros órganos. Se considera que la combinación de factores genéticos y medioambientales causan una alteración en la respuesta inmune que termina afectando el tracto gastrointestinal. La

colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son los tipos principales de EII. (29)

La incidencia y prevalencia de la EII es mayor en los países industrializados. Sin embargo, actualmente hay una tendencia global al aumento de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, incluidos los países no industrializados como Colombia. (29-31) El primer reporte de hallazgos radiológicos por compromiso de enfermedad de Crohn del tracto digestivo superior fue hecho por Gottlieb y Alpert en 1937. (32)

Epidemiología

La EC afecta con mayor frecuencia la región ileocecal, pero puede involucrar cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Los estudios iniciales mostraban una prevalencia baja de compromiso del tracto digestivo alto en la EC (L4, según la clasificación de Montreal), entre un 0,5-4 %; estudios más recientes han demostrado porcentajes del 13 % o incluso mayores, entre un 30-75 %. Las discrepancias en los porcentajes se deben probablemente a definiciones no uniformes de lesiones relacionadas con EC, a diferentes modalidades diagnósticas (previamente estudios radiológicos, actualmente estudios endoscópicos), diferencias en las poblaciones examinadas y en la frecuencia de realización de endoscopia digestiva alta en pacientes con EC. Los factores de riesgo para compromiso de tracto digestivo alto son sexo masculino, diagnóstico a

edad temprana (menor de 16 años) y diagnóstico después del 2009, comparado con diagnóstico antes de 1995. La mayoría de los pacientes con compromiso del tracto digestivo alto tienen también compromiso ileal o colónico. La presencia de EC únicamente en tracto digestivo alto, sin compromiso ileocolónico, es infrecuente. (33-35) En Colombia, el compromiso del tracto digestivo alto por EC ha sido reportado entre el 0 % y el 3,1 %. (29, 31)

Manifestaciones clínicas

Los síntomas digestivos en pacientes con EC y compromiso del tracto superior se presentan en un 6 % de los casos, siendo el más frecuente la dispepsia posprandial. Otros síntomas son náuseas, anorexia, dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, fiebre y, en casos graves, cuando se produce obstrucción de la región antropilórica, saciedad temprana, vómito posprandial, hematemesis e incluso perforación, debido a úlceras gástricas gigantes. (34-36)

Hallazgos endoscópicos e histopatológicos

El compromiso endoscópico macroscópico gastroduodenal en la enfermedad de Crohn se puede observar en un 30 % de los casos, y microscópicamente en un 40 %, lo que significa que, aunque no se vean lesiones macroscópicas, se puede encontrar compromiso microscópico. El antro gástrico y el bulbo duodenal están involucrados con mayor frecuencia (**Figura 12.3**), mientras que es menos frecuente

el compromiso gástrico proximal y duodenal distal. Los hallazgos endoscópicos más comunes son erosiones (irregulares y longitudinales), úlceras (aftosas, lineales, en forma de estrella o serpiginosas), estenosis, lesiones levantadas polipoides y fistulas. Las úlceras con más frecuencia tienden a ser longitudinales. Un hallazgo característico son las lesiones con

aparición de caña de bambú, que se observan en el cardias y cuerpo gástrico y consisten en pliegues gástricos edematosos, engrosados, de disposición longitudinal con surcos transversales. La presencia de estos cambios endoscópicos en un paciente con colitis indeterminado sugiere fuertemente la presencia de una enfermedad de Crohn. (34, 36-38)

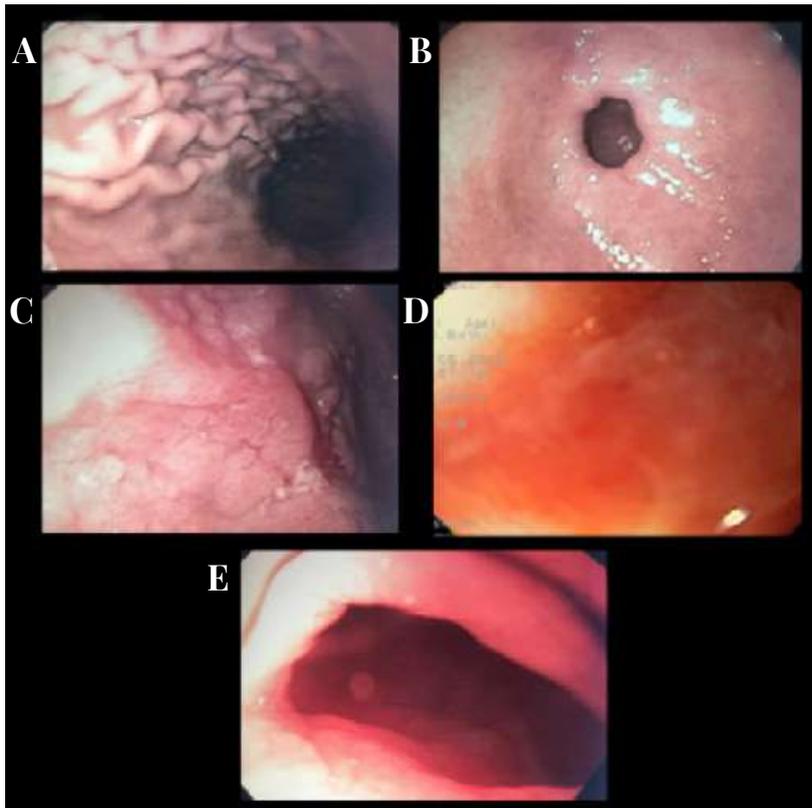


Figura 12.3. Mujer de 26 años con compromiso gastroduodenal por enfermedad de Crohn. Las imágenes endoscópicas muestran una mucosa gástrica corporal y antral con eritema plano, y las biopsias de la incisura angular revelaron la presencia de granulomas. En bulbo duodenal se observa mucosa irregular, nodular, con úlceras serpiginosas y estenosis que no permite el paso a segunda porción duodenal. **A.** Cuerpo gástrico; **B.** Antro gástrico; **C.** Bulbo duodenal; **D.** Úlceras en bulbo duodenal; **E.** Estenosis en la unión del bulbo con la segunda porción duodenal, no franqueable con el endoscopio.

Desde el punto de vista histopatológico, el compromiso gastroduodenal por enfermedad de Crohn se caracteriza por la

presencia de gastritis focal, granulomas y células gigantes multinucleadas. Los granulomas (presentes entre un 11-40 %

de los casos) se pueden encontrar en las biopsias tanto de la mucosa macroscópicamente afectada como en la mucosa de apariencia endoscópica normal. En orden descendente de frecuencia, se detectan granulomas en las biopsias de antro (25 %), bulbo duodenal (11 %) y estómago proximal (6 %). Los hallazgos

histopatológicos en las lesiones con apariencia de caña de bambú son glándulas fúndicas hiperplásicas sin atrofia ni metaplasia, infiltrado linfocítico de la lámina propia, edema estromal y formación de folículos linfoides. Los granulomas se pueden observar hasta en un 45 % de los casos (**Figura 12.4**). (34, 36)

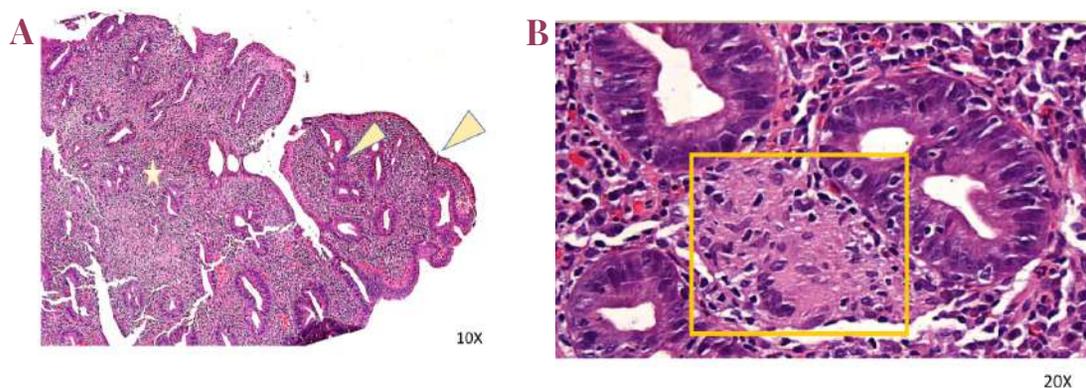


Figura 12.4. Biopsias de duodeno correspondientes al caso de la Figura 12.3. **A.** Se reconoce mucosa con distorsión de su arquitectura dada la ausencia de vellosidades (flecha) y atrofia glandular; **B.** Presencia de microgranulomas mal definidos, no necrotizantes con agregados de histiocitos

Para la correcta interpretación de los hallazgos histopatológicos, se debe descartar la infección por *H. pylori*, ya que esta puede producir cambios similares a la enfermedad de Crohn desde el punto de vista histológico. También es importante descartar el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos. (34)

Implicaciones del compromiso del tracto digestivo alto por enfermedad de Crohn

Los pacientes con compromiso gástrico y de tracto digestivo alto por EC tienden a ser más jóvenes y a presentar más sín-

tomas. Generalmente, el compromiso de tracto digestivo alto coexiste con enfermedad intestinal distal y tiene un curso más grave, con mayor riesgo de complicaciones como estenosis (**Figura 12.3E**) y fístulas, y con más frecuencia requieren hospitalizaciones y cirugías. (36)

Tratamiento

El manejo de la EC gástrica se basa en los mismos principios existentes para la enfermedad distal (ileocolónica). No hay hasta el momento estudios controlados sobre el tratamiento específico del compromiso gástrico. Las recomendaciones

terapéuticas para la EC con afectación del tracto digestivo alto se derivan principalmente de reportes de series de casos. Muchos expertos recomiendan el uso de inhibidores de bomba de protones adicional a la terapia estándar de inducción y mantenimiento para la WX, y existe un bajo umbral para utilizar los medicamentos antifactor de necrosis tumoral (antiTNF), dado el alto riesgo de complicaciones en este tipo de presentación. (39) La mayor

experiencia se tiene con el uso de infliximab (**Figura 12.5**). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los inhibidores de bomba de protones solamente suprimen la producción de ácido, pero no afectan el proceso inflamatorio de base originado por la enfermedad de Crohn, por lo que no alteran la progresión de esta patología. Se debe evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos y erradicar el *H. pylori* si llegara a estar presente. (34)

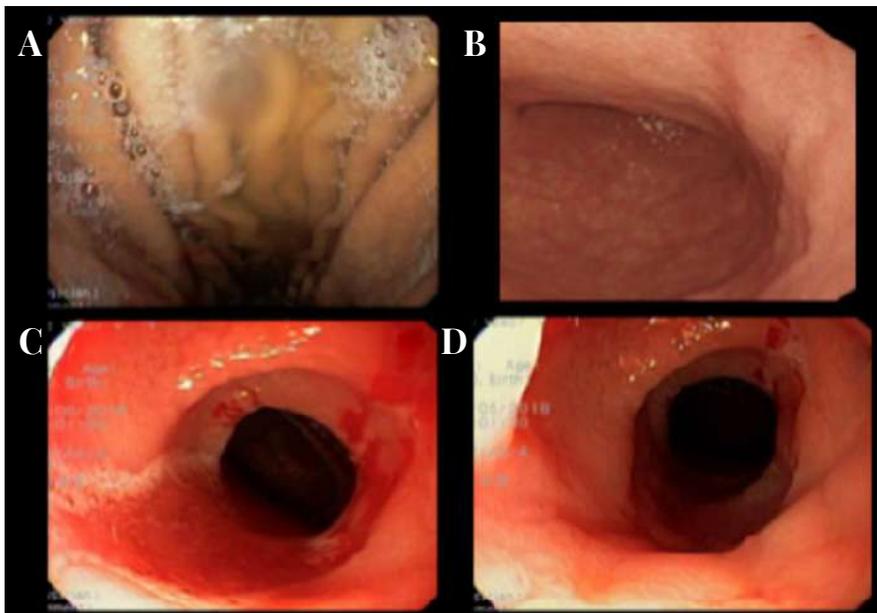


Figura 12.5. Hallazgos endoscópicos a los seis meses postratamiento con infliximab (caso de la Figura 12.3), donde se observa desaparición de la estenosis duodenal. **A.** Cuerpo gástrico; **B.** Antro gástrico; **C-D.** Unión entre bulbo y segunda porción duodenal, donde se encontraba la estenosis (corresponde al mismo sitio de la Figura 12.3E).

En el siglo pasado, hasta un 50 % de los casos complicados de enfermedad de Crohn de tracto digestivo alto requerían cirugía; actualmente, este porcentaje ha disminuido a un 10-20 %. Los pacientes con enfermedad gastroduodenal refractaria al manejo médico pueden requerir estricturo-

plastias o procedimientos de bypass (como, por ejemplo, gastroyeyunostomía cuando hay afectación duodenal), siendo preferidos estos manejos a las cirugías resectivas, que tienen un mayor riesgo de morbimortalidad. Para estenosis de segmento corto y únicas se puede utilizar la dilatación con

balón. En caso de requerirse una cirugía, se recomienda un abordaje laparoscópico, ya que este ha demostrado una menor incidencia de complicaciones (obstrucción persistente, fuga anastomótica, sangrado), una recuperación más rápida y un menor tiempo de hospitalización cuando se compara con la cirugía abierta. (34)

Referencias

1. Fenwick S. On atrophy of the stomach. *Lancet*. 1870;96(2446):78-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)60038-8
2. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am J Dig Dis*. 1973;18(5):426-40. DOI: 10.1007/BF01071995. PMID: 4573514
3. Heatley R, Wyatt J. Gastritis and Duodenitis. En: Haubrich WS, Schaffner F, Edward Berk J, editores. *Bockus Gastroenterology*. 5^{ta} ed. Filadelfia: W.B. Saunders; 1995. p. 635-55.
4. Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities. *Front Gastrointest Res*. 1980;(6):98-108. DOI: 10.1159/000403325. PMID: 7005050
5. Misiewicz JJ. The Sydney System: A new classification of gastritis. *Introduction*. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):207-8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x
6. Price A. The Sydney System: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3): 209-22. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x
7. Hall S, Appelman H. Autoimmune gastritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1327-31. DOI: 10.5858/arpa.2019-0345-RA
8. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(13-14):424-30. DOI: 10.1007/s10354-016-0515-5
9. Allen L, Miller J, de Groot L, Rosenberg I, Smith D, Refsum H, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr*. 2018;148 (4):1995S-2027S. DOI: 10.1093/jn/nxy201
10. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Masironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):563-72. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.563
11. Antico A, Tozzoli R, Giavarina D, Tonutti E, Bizzarro N. Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type A gastritis: a case-control study and review of the literature on the interaction of Vitamin D with the

- immune system. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(3):355-65. DOI: 10.1007/s12016-011-8255-1
12. Toh BH, Sentry JW, Alderuccio F. The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today.* 2000;21(7):348-54. DOI: 10.1016/s0167-5699(00)01653-4
 13. Troilo A, Grassi A, Petrone L, Cianchi F, Benagiano M, Bella CD *et al.* Intrinsic factor recognition promotes T helper 17/T helper 1 autoimmune gastric inflammation in patients with pernicious anemia. *Oncotarget,* 2019;10(30):2921-9. DOI: 10.18632/oncotarget.26874
 14. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev.* 2019;18(3):215-22. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.011.
 15. Di Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, Vanoli A, Corazza GR. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmun Rev.* 2015;14(12):1161-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.004
 16. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:19-27. DOI: 10.2147/CEG.S109123
 17. Kovacheva-Slavova MD, Angelov TA, Valkov H, Iliev HI, Vladimirov B. Current view on autoimmune gastritis. En: Roesler BM, editora. *Gastritis. New approaches and treatments.* Rijeka: IntechOpen; 2109, pp. 1-21. DOI: 10.5772/intechopen.87006.
 18. Rodriguez-Castero KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro GL *et al.* Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8):100-3. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919
 19. Di Sabatino A, Biagi F, Lenzi M, Frulloni L, Lenti MV, Giuffrida P, *et al.* Clinical usefulness of serum antibodies as biomarkers of gastrointestinal and liver diseases. *Dig Liver Dis.* 2017;49(9):947-56. DOI: 10.1016/j.dld.2017.06.010
 20. Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res.* 2017;65(1):326-30. DOI: 10.1007/s12026-016-8841-7
 21. Anagnostopoulos GK, Ragnath K, Shonde A, Hawkey CJ, Yao K. Diagnosis of autoimmune gastritis by high resolution magnification endoscopy. *World J Gastroenterol.* 2006; 2(28):4586-7. DOI: doi: 10.3748/wjg.v12.i28.4586

22. Yagi K, Nakamura A, Sekine A, Graham D. Features of the atrophic corpus mucosa in three cases of autoimmune gastritis revealed by magnifying endoscopy. *Case Rep Med.* 2012;2012:368160. DOI: 10.1155/2012/368160
23. Terao S, Suzuki S, Yaita H, Kurahara K, Shunto J, Furuta T, *et al.* Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc.* 2020;32(3):364-72. DOI: 10.1111/den.13500
24. Song M, Latorre G, Ivanovic-Zivic D, Camargo MC, Rabkin CS. Autoimmune Diseases and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat.* 2019;51(3):841-50. DOI: 10.4143/crt.2019.151
25. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni Jr JF, Rosenberg PS, Camargo MC. The Changing Face of Noncardia Gastric Cancer Incidence Among US Non-Hispanic Whites. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(6):608-15. DOI: 10.1093/jnci/djx262
26. Mahmud N, Stashek K, Katona BW, Tondon R, Shroff SG, Roses R, *et al.* The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol.* 2019;32 (1):67-72. DOI: 10.20524/aog.2018.0325
27. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):529-41. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.101
28. Mohamed M, Thio J, Thomas RM, Phillips J. Pernicious anaemia. *BMJ.* 2020;369:m1319. DOI: 10.1136/bmj.m1319
29. Reyes GA, Gil FL, Carvajal GD, Sánchez CB, Aponte DM, González CA, *et al.* Enfermedad inflamatoria intestinal: características de fenotipo y tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2018;33(2):117-26. DOI: 10.22516/25007440.196
30. Yepes I, Carmona R, Díaz F, Marín-Jiménez I. Prevalencia y características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Cartagena, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010;25(2):107-11.
31. Juliao F, Ruiz M, Flórez J, Donado J, Marín J, Monsalve C. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010;25(3):240-51.
32. Gottlieb C, Alpert S. Regional jejunitis. *AJR.* 1937;38:881-3.

33. Greuter T, Piller A, Fournier N, Safrooneva E, Straumann A, Biedermann L, *et al.* Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease Frequency, Risk Factors, and Disease Course. *J Crohns Colitis.* 2018;12(12):1399-409. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy121
34. Laube R, Liu K, Schifter M, Yang JL, Suen MK, Leong RW. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(2):355-64. DOI: 10.1111/jgh.13866
35. Tseng TC, Chang YT, Wong JM. Gastrointestinal: gastric Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(10):1690. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05145.x
36. Dabkowski K, Graca-Pakulska K, Zawada I, Ostrowski J, Starzynska T. Clinical significance of endoscopic findings in the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(9):1075-80. DOI: 10.1080/00365521.2019.1656776
37. Sun XW, Wei J, Yang Z, Jin XX, Wan HJ, Yuan BS, *et al.* Clinical Features and Prognosis of Crohn's Disease with Upper Gastrointestinal Tract Phenotype in Chinese Patients. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(11):3291-9. DOI: 10.1007/s10620-019-05651-1
38. Fujiya M, Sakatani A, Dokoshi T, Tanaka K, Ando K, Ueno N, *et al.* A Bamboo Joint-Like Appearance is a Characteristic Finding in the Upper Gastrointestinal Tract of Crohn's Disease Patients. *Medicine.* 2015;94(37):e1500. DOI: 10.1097/MD.0000000000001500
39. Gomollón F, Dignass A, Anesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay J, *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168

Lesiones vasculares gástricas

Dr. Gustavo Landazábal B.

Cirujano Gastrointestinal, Endoscopia Digestiva
Miembro de Número Academia Nacional de Medicina
galbmtz@gmail.com

Abreviaturas: AINE (antiinflamatorio no esteroide), ASA (ácido acetilsalicílico), GAVE (ectasia vascular gástrica antral), VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), NASH (esteatohepatitis no alcohólica), HHT (telangiectasia hemorrágica hereditaria), TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular).

Introducción

Las lesiones vasculares gástricas son un grupo de entidades que presentan múltiples retos en su manejo, principalmente por las diferentes clasificaciones que han sido propuestas sin que ninguna de ellas lograra imponerse y que van desde las que tienen una base histopatológica hasta las que se enfocan en las manifestaciones clínicas. (1, 2) Se debe tener en cuenta que algunas de estas lesiones se pueden ubicar en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal como ocurre en los casos de angiodisplasias, por lo cual su estudio y manejo puede no limitarse a los hallazgos gástricos. Su

manifestación más frecuente es la hemorragia digestiva que puede ser aguda o crónica. La manifestación aguda se presenta con hematemesis o melenas, incluso acompañadas de alteraciones hemodinámicas que pueden poner en riesgo la vida del paciente; la manifestación crónica de la hemorragia puede ser intermitente, oculta e incluso clasificarse como de origen oscuro ya que, inicialmente, los estudios pueden no revelar la causa de la hemorragia especialmente en la lesión de Dieulafoy que, por su tamaño, la ausencia de inflamación perilesional y la presencia de restos hemáticos en la cámara gástrica, puede impedir su visualización. En el caso de la hemorragia crónica su manifes-

tación puede ser anemia ferropénica y en su estudio llegar al diagnóstico de alguna lesión de tipo vascular gastrointestinal. En otras ocasiones las lesiones vasculares pueden ser hallazgos incidentales en procedimientos endoscópicos dados en estudios por manifestaciones clínicas de otras patologías gastrointestinales o en estudios de tamización.

Las lesiones vasculares gastrointestinales se pueden diferenciar según la estructura que se encuentra comprometida, pueden tener compromiso arteriovenoso como en el caso de las angiодisplasias, ser anomalías de tipo arterial como en la lesión de Dieulafoy, tener un mayor compromiso capilar como en el caso de la ectasia vascular antral gástrica (GAVE) o tener compromiso venoso como son las várices o las hemorroides. (3)

Basados en principios anatómicos o fisiopatológicos las lesiones vasculares las podríamos clasificar en 2 grandes grupos: neoplásicas y no neoplásicas, tal y como se expone a continuación (3):

A. Neoplásicas

- Tumores de células endoteliales:
 - Hemangiomas
 - Síndromes de Hemangioma
 - Flebectasias
 - Hemangioendoteliomas
 - Angiosarcomas
- Otros Vasos:
 - Hemangiopericitomas
 - Sarcoma de Kaposi

B. No neoplásicos

- Inflammatorias:
 - Vasculitis
- Lesiones obstructivas:
 - Colitis isquémica
 - Isquemia mesentérica superior
 - Isquemia mesentérica crónica multiviso
- Malformaciones estructurales:
 - Venosas
 - Várices – Hemorroides
 - Capilares
 - Ectasia Vascular Gástrica Antral (GAVE)
 - Gastropatía portal
 - Arteriovenosas
 - Angiодisplasias
 - Telangiectasias
 - Arteriales
 - Dieulafoy
 - Síndrome Ehlers Danlos
 - Pseudoxantoma Elasticum

Angiодisplasias

Las angiодisplasias son la causa más frecuente de sangrado del tracto gastrointestinal con cifras de 5 %-6 % de los casos de sangrado digestivo, (3) en especial en el intestino delgado en mayores de 40 años. (4) Se presentan en las capas superficiales de la pared gastrointestinal (mucosa y submucosa) observándose venas pequeñas y capilares tortuosos de paredes delgadas recubiertas por endotelio que carecen o tienen muy poco musculo liso (lo que las hace susceptibles de romperse), no

presentan inflamación ni fibrosis y algunos las consideran lesiones degenerativas del envejecimiento. En otros casos, una angiogénesis mediada por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) como respuesta a la hipoxia, al no ser regulada, genera la neoformación de vasos angiodisplásicos. También se atribuye a las contracciones peristálticas que podrían condicionar un efecto obstructivo a la circulación submucosa donde también actuaría el VEGF desencadenando la neoformación vascular.

La localización de angiodisplasias en el estómago las hace de fácil abordaje en la endoscopia digestiva alta donde son visibles como áreas de color rojo cereza con pequeños vasos radiados con aspecto arborizado (**Figura 13.1**). Estas lesiones, en ocasiones, pueden presentar un halo pálido en su periferia. Usualmente, tienen un diámetro menor a 10 mm y se localizan en estómago (32 %), duodeno (50 %), yeyuno (37 %), íleon (15 %) y colon (44 %). (4) Se asocian con varias enfermedades como la insuficiencia renal crónica, esclerodermia, síndrome Crest, síndrome de Turner, hipertensión portal y estenosis aórtica (síndrome de Heyde). (3)

En el Síndrome de Heyde (asociación de angiodisplasias gastrointestinales con estenosis aórtica) la tendencia al sangrado se atribuye a la deficiencia del factor de Von Willebrand secundaria a la degradación proteolítica de este factor como consecuencia de la alta tensión en la turbulencia de la estenosis aórtica con el

subsecuente deterioro de la adhesividad plaquetaria y tendencia al sangrado. Esta atribución concuerda con la mejoría que presentan los pacientes al corregirse la estenosis aórtica.



Figura 13.1. Angiodisplasia.

Fuente: propiedad del autor.

En el 90 % de los casos en que el sangrado es la manifestación inicial, este suele controlarse espontáneamente, pero mantiene una tendencia al resangrado del 34 %. (4) Son frecuentes en pacientes ancianos con comorbilidades. El sangrado puede ser agudo con hematemesis o melenas o crónico manifestado por anemia ferropénica o sangrado oculto incluso de origen oscuro. El uso de meperidina, la hipotensión y la misma anemia favorecen que estas lesiones no sean visibles inicialmente.

Tratamiento

Es muy importante tener en cuenta que las angiodisplasias tienen tendencia a ser múltiples y localizadas en varios segmentos del tracto gastrointestinal, por lo cual el manejo de ellas debe incluir las diferentes localizaciones en un mismo paciente y

requiere, en muchos casos, estudios con capsula endoscópica o enteroscopia, además de colonoscopia y endoscopia digestiva alta tanto para la correcta ubicación de las diferentes lesiones, como para dirigir la terapéutica local en cada una de ellas o terapia sistémica en los casos en los que no es posible su manejo local por la ubicación o la multiplicidad de las lesiones.

Las angiodisplasias en el estómago suelen ser de fácil abordaje por endoscopia, la cromoendoscopia digital ayuda a delimitar las características de las lesiones. Se pueden controlar con diferentes tipos de terapia endoscópica, dentro de las cuales están las medidas térmicas como primera elección, especialmente el argón plasma o con terapia monopolar o multipolar, iniciando desde la periferia de la lesión hasta el centro de ella; también se utilizan las medidas mecánicas como los clips o la ligadura con banda elástica dependiendo, básicamente, de la experiencia del examinador y la localización de la lesión.

En casos seleccionados usualmente con lesiones múltiples en intestino delgado que pueden ser de difícil abordaje por enteroscopia, o en pacientes hemodinámicamente inestables, se plantea el abordaje de las lesiones por angiografía con embolización supraselectiva de la angiodisplasia con un éxito del 80 % al 90 %; se suele utilizar embolización de esponjas de gelatina o micro espirales y, si se requiere, se puede repetir la intervención. Se reconoce un índice de complicación del 5 %

al 9 % de los casos con complicaciones serias en el 2 % como son hematomas, infarto intestinal, disección arterial, trombosis y pseudoaneurismas. (4)

La opción quirúrgica es cada vez menos considerada dados los recursos alternativos con los que se cuenta hoy en día como la enteroscopia y la angiografía. Solía recurrirse a la enteroscopia intraoperatoria con terapia endoscópica o resección quirúrgica del segmento afectado, sin embargo, este método de la enteroscopia intraoperatoria, de aparente sencillez, se torna muy complejo, dado que el traumatismo de la mucosa genera confusión para reconocer las verdaderas lesiones; se describe una incidencia de resangrado del 30 % a 19 meses de observación (Figura 13.2). (4)



Figura 13.2. Enteroscopia intraoperatoria.
Fuente: propiedad del autor.

Cuando las lesiones son múltiples en el tracto digestivo se dificulta mucho el control local de todas ellas, por lo cual, en estos casos, se utilizan diferentes medicamentos como son:

Terapia hormonal con estrógenos y progesterona que suele tener resultados contradictorios. Con el uso de somatostatina y octreótido se busca disminuir el flujo sanguíneo en las lesiones angiodisplásicas. El octreótido a dosis de 50 - 100 µg subcutáneos 2 veces al día por 1 a 2 años previene el sangrado reduciendo el flujo sanguíneo esplácnico, portal y mesentérico por inhibición de péptidos vasodilatadores. Se presenta resangrado al año en el 23 % de los casos, comparado con un 48 % que usó el placebo. (4) Con el octreótido de acción larga (LAR) IM 20 mg 1 vez al mes con igual propósito, se describe control de los síntomas en el 18,5 % de los casos. (2)

Al tener clara la influencia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y observar su presencia difusa en el 89 % de los pacientes con angiodisplasia de colon y cáncer de colon, en contraste con muy limitada inmunorreactividad en pacientes con vasculaturas normales, se considera que inhibir este factor sería una terapia selectiva para tratar las angiodisplasias. Bajo esta perspectiva, la talidomida —que, además de su actividad antiinflamatoria es un potente inhibidor de la angiogénesis— se indica en dosis de 100 - 400 mg día durante 3 a 4 meses, es eficaz en pacientes con sangrado recurrente y su acción se refleja en disminución de los niveles del VEGF. Se debe tener especial cuidado con todos sus efectos secundarios que se presentan en el 71 % de los casos, especialmente tera-

togénicos: se describe sensación de fatiga, sedación, neuropatía periférica reversible, tromboembolismo, mielosupresión, fibrilación auricular, necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. (3, 4) El grupo de pacientes tratados con talidomida mostró un control del sangrado del 46 % comparado con un 0 % del grupo control con placebo. (4) En otros estudios, a un año de seguimiento, la talidomida logra un control del sangrado del 71 %. (2) Bajo el concepto de la terapia blanco molecular, el bevacizumab, que inhibe al VEGF a dosis de 10 mg por kilo en la primera administración y en las siguientes 2 dosis 5 mg por kilo, mejora los niveles de hemoglobina en un 17,6 %, disminuye los requerimientos de transfusión en un 61,7 % y disminuye la necesidad de hospitalizaciones. (4)

La anemia se debe tratar con hierro suplementario, así como corregir la coagulación y las anomalías plaquetarias existentes; en casos con sangrado recurrente y estenosis aórtica, esta se debe corregir para conseguir que un porcentaje de pacientes controlen los sangrados de las angiodisplasias con una persistencia de la incidencia de resangrado del 6 % en seguimiento a 9 años. (4)

Dieulafoy

Descrita por Gallarden en 1884 y caracterizada en 1898 por el cirujano francés George Dieulafoy, es causante del 1 %

- 2 % de los sangrados digestivos y corresponde al 6 % de las hemorragias digestivas altas no varicosas. Se presenta especialmente en hombres con promedio de 71,5 años, con múltiples comorbilidades como HTA, diabetes mellitus, enfermedad crónica cardiovascular o renal; también en pacientes con ingesta crónica de AINEs, ASA o Warfarina (2) en una relación hombre-mujer de 3:1. (5)

La lesión consiste en una arteria terminal anormalmente gruesa en la muscularis mucosa (de 1 a 3 mm que equivale a unas 10 veces el calibre normal de los capilares a este nivel) Se caracteriza por presentar fibrosis subíntima de la arteria sin inflamación en el borde del defecto, lo cual la diferencia de la lesión péptica. (3, 5) La mayoría de los autores explican el defecto por presencia de atrofia e isquemia de la mucosa que recubre la lesión a causa del trauma repetido con la arteriola engrosada, lo que facilita su ruptura y el sangrado de la arteria. Otros autores consideran que es resultado de una alteración de la ramificación normal dentro de la pared gastrointestinal. (2) La lesión de Dieulafoy se localiza en el estómago en el 71 % de los casos, 15 % en el duodeno, 8 % en el esófago, 2 % en el recto, 2 % en el colon y 1 % en el yeyuno. La mayoría de los casos (80 % - 95 %) se ubica aproximadamente a 5 - 7 cm de la unión gastroesofágica y un tercio de estas lesiones se ubica fuera del estómago, especialmente en el duodeno seguido por el colón. (3)

Los síntomas son secundarios a la hemorragia digestiva indolora que puede llevar a alteraciones hemodinámicas e incluso a presentar mortalidad. Se puede manifestar con hematemesis, melenas, hematoquecia, hipotensión o taquicardia. Tiene una recurrencia del sangrado de tipo arterial del 55 % y otros tipos de sangrado del 33,3 %. (5)

En un 90 % de los casos el diagnóstico se logra con la endoscopia. El hallazgo endoscópico usualmente es una pequeña mancha color marrón rojizo con una pequeña erosión sin úlcera (**Figura 13.3**), fácilmente visible cuando tiene sangrado activo; de lo contrario, puede tener un coágulo adherido que, en un estómago lleno con sangre y coágulos, resulta difícil de identificar, por lo que, en algunos casos, (6 %) se llega a requerir hasta 3 procedimientos endoscópicos para reconocer la lesión. (3) Se describe la endosonografía y la angiografía para ayudar a reconocer la lesión. En el caso de la angiografía, especialmente, para las lesiones de ubicación extragástrica.



Figura 13.3. Dieulafoy fúndico.

Fuente: propiedad del autor.



Figura 13.4. Dieulafoy argón plasma.

Fuente: propiedad del autor.

Tratamiento

Las técnicas endoscópicas han reducido la mortalidad por esta patología del 80 % al 8,6 %. (5) Como en todas las lesiones con sangrado activo, esta se puede controlar inicialmente con aplicación de adrenalina diluida para mejorar la visión endoscópica, se describe la aplicación de sustancias esclerosantes con control del sangrado en un 75 % de los casos y recurrencia del sangrado hasta en un 33 %. La colocación de un medio mecánico como clips o ligadura con banda elástica da un éxito del 92 % con una recurrencia del sangrado del 8 %. Los medios térmicos tienen un control inicial del 86 % y definitivo del 83 % (**Figura 13.4**). En consecuencia con estos índices de recurrencia se recomienda tatuar el área de la lesión para su fácil ubicación en caso de resangrado (**Figuras 13.5 y 13.6**). (2) Se puede requerir cirugía cuando se usa solo la terapia de inyección hasta en un 16,7 %, mientras que, con clips, el requerimiento de cirugía se puede reducir al 0 %. Por esta razón, se prefieren los métodos

mecánicos para el control del sangrado secundario a lesión de Dieulafoy. (3) El clip tipo ovesco presenta un 85 % menos tasas de resangrado (2) y en caso de ser llevado a cirugía se prefiere la resección en cuña de la pared gástrica comprometida sobre la rafia de la lesión.



Figura 13.5. Dieulafoy corporal.

Fuente: propiedad del autor.

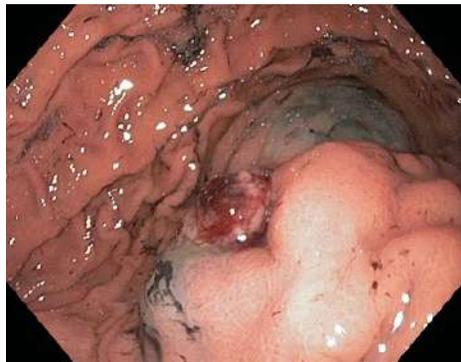


Figura 13.6. Dieulafoy banda elástica, tatuaje.

Fuente: propiedad del autor.

Ectasia vascular gástrica antral (GAVE)

Descrita en 1953, inicialmente con el nombre de estómago en sandía (*watermelon stomach*), (2) es una lesión vascular de tipo capilar caracterizada por hipertrofia de la mucosa con capilares mucosos

dilatados, tortuosos, con frecuencia obstruidos por trombos; además, se observan venas submucosas tortuosas y dilatadas presentes en el antro gástrico, la pared antral se presenta engrosada y a la visión endoscópica, presenta bandas longitudinales congestivas dispuestas radialmente hacia el píloro; es más frecuente en la mujer que en el hombre en una relación de 5:1, especialmente mujeres blancas de edad media o mayores.

Esta patología es responsable del 4 % de los sangrados digestivos altos. (2, 3) Su mecanismo fisiopatológico se intenta explicar por:

- Trauma de la mucosa secundario a prolapso pilórico repetitivo condicionado por el peristaltismo gástrico con elongación y tortuosidad de los capilares.
- Alteración de hormonas y péptidos, ya que se documenta niveles altos de gastrina, prostaglandina E2, 5 hidroxitriptamina y del péptido intestinal vasoactivo.
- Un mecanismo autoinmunitario en un grupo de pacientes con esclerosis sistémica que se asocia a un anticuerpo antiRNA polimerasa III.

Su presentación clínica más frecuente es la anemia ferropénica secundaria a sangrado crónico o sangrado oculto (un 60 % de los pacientes llegan a ser dependientes de transfusiones), muy ocasionalmente se puede presentar como sangrado agudo.

También se observa asociada a patologías como la cirrosis hepática, especialmente secundaria a NASH (esteatohepatitis no alcohólica), falla renal crónica, diabetes, hipotiroidismo, trasplante de médula ósea, esclerodermia e hipoclorhidria. La hipertensión portal se observó inicialmente en el 30 % de los casos de GAVE, pero estudios posteriores no comprueban esta asociación. (2)

El diagnóstico se realiza con la visión endoscópica, observando las típicas bandas congestivas dispuestas radialmente hacia el píloro que pueden ser planas, nodulares o incluso de aspecto polipoide. No se requiere de biopsia para confirmar la lesión, suele informar hiperplasia vascular con ectasia submucosa y mucosa, trombos de fibrina intravascular, hiperplasia fibrovascular y mínima inflamación.

Tratamiento

En caso de necesidad, están indicadas las transfusiones de glóbulos rojos y suplemento de hierro. Es importante tener presente que en casos asociados a hipertensión portal el manejo de esta no modifica el GAVE.

Por las características de la lesión, la terapia endoscópica más recomendada es el argón plasma que suele requerir 3 a 4 sesiones para el control de la enfermedad y su recurrencia, ya que tiene un relativo bajo costo, baja tasa de complicaciones y facilidad de uso. La resolución completa es tan baja como el 26 % (**Figura 13.7 y 13.8**).



Figura 13.7. GAVE.

Fuente: propiedad del autor.



Figura 13.8. GAVE Argón Plasma.

Fuente: propiedad del autor.

Cuando se usa la ligadura con bandas elásticas se recomienda iniciar desde el píloro, en algunos estudios se demuestra respuesta clínica del 81,8 % posterior a 3 procedimientos —lo cual puede ser considerado como mejor respuesta en comparación con el argón plasma— pero con una reaparición posterior del 48,1 % en seguimiento a 18,2 meses comparada con la del argón plasma que es del 35 % al 78,9 %. También está descrita la terapia con radiofrecuencia. (3, 2)

Se ha planteado la utilización de ciclofosfamida y bevacizumab dirigidos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular. La cirugía resecaando el segmento

comprometido, usualmente antrectomía, es definitivo en el control del GAVE, pero se reserva solo para pacientes refractarios a otro tipo de terapias por la morbilidad y mortalidad asociadas. (2)

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT)

Conocida también como síndrome de Osler Weber Rendu, está compuesta por lesiones idénticas a las angiodisplasias, pero forman parte de un síndrome o una enfermedad sistémica como telangiectasia hemorrágica hereditaria, esclerodermia o el síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia).

Es una enfermedad genética con transmisión autosómica dominante de baja prevalencia, en la que los genes alterados son: endogлина en el cromosoma 9q34, que da lugar a la HHT tipo 1 y el receptor tipo 1 de activina A (ACVRL1) en el cromosoma 12q13, que da lugar a la HHT tipo 2. Del 80 % al 90 % de los casos se presentan en estas dos mutaciones. La endogлина es una glicoproteína de membrana en relación con la angiogénesis y remodelado vascular. La activina A participa en el desarrollo e integridad vascular. (3, 6) También se presenta mutación en el gen SMAD4/MADH4 que modifica el factor de transcripción Smad4 causando una asociación entre HHT y poliposis juvenil.

En general, la HHT afecta a 1:8000 individuos, más frecuente en Antillas Holandesas y Francia.

Las lesiones telangiectásicas se caracterizan por tener unas paredes delgadas que conducen a malformaciones arteriovenosas en

diferentes órganos, especialmente cerebro (10 %), pulmón (50 %) e hígado (70 %). La HHT presenta múltiples telangiectasias mucosas y cutáneas en tracto gastrointestinal, nariz, boca, lengua y labios (**Figura 13.9**); las lesiones pueden sangrar significativamente por estar expuestas al trauma.

A



B



Figura 13.9. A. HHT. Lesiones en estómago (fondo, cuerpo); B. Lesiones en duodeno (bulbo y II porción)

Fuente: propiedad del autor.

La enfermedad se manifiesta especialmente por epistaxis recurrente, hemoptisis, sangrado gastrointestinal crónico con melenas, rara vez hematemesis y suele haber antecedentes en la historia familiar.

Para el diagnóstico de la HHT se cuenta con los criterios de Curazao que son:

- Epistaxis espontánea y recurrente.
- Telangiectasias en sitios característicos (labios, cavidad oral, dedos, nariz).
- Lesiones viscerales, telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrado) o malformaciones arteriovenosas en pulmones, hígado, cerebro o espinales.
- Historia familiar de primer grado con HHT.

Se considera diagnóstico definitivo con 3 o más criterios; probable, con 2 criterios y poco probable, 1 criterio.

Tratamiento

Al ser la epistaxis una de las manifestaciones más frecuentes (95 % de los pacientes adultos) se debe procurar mantener humectada la mucosa nasal, en caso de requerir taponamiento nasal se recomienda utilizar materiales reabsorbibles por el riesgo de resangrado al ser retirados. El ácido tranexámico es un agente fibrinolítico que disminuye la intensidad de los sangrados, pero no su frecuencia. El ácido aminocaproico, que inhibe la fibrinólisis, ha sido efectivo en algunos casos. (3) Los estrógenos y progestágenos, así como los moduladores selectivos del receptor estrogénico como el tamoxifeno o el danazol no tienen resultados concluyentes aunque parecen disminuir la frecuencia e intensidad de los sangrados; se usan en forma tópica (como el estriol al 0,1 %) o sistémicos

en anovulatorios. También se han propuesto terapias anti-angiogénicas como el bavacizumab de uso tópico o submucoso intranasal que actúa bloqueando el factor de crecimiento del endotelio vascular. La talidomida estimula la expresión del receptor beta del factor de crecimiento derivado de las plaquetas causando un efecto inhibitorio en la proliferación y migración de las células endoteliales. En el caso de reconocer lesiones en el tracto gastrointestinal se recomienda su cauterización especialmente con argón plasma; también se debe corregir la anemia con suplementos de hierro en caso de requerirse administrar transfusiones de glóbulos rojos. (6)

Várices Gástricas

Las várices gástricas se pueden presentar en el contexto de la hipertensión portal de origen hepático —por ejemplo, pacientes cirróticos de diferentes etiologías— o en la hipertensión portal de causa extrahepática —como en la trombosis venosa esplénica que se acompaña, en 15 % a 57 % de los casos, con várices gástricas—. La trombosis venosa esplénica es usualmente secundaria a pancreatitis, neoplasia o enfermedad trombótica. En el manejo de las várices gástricas siempre se debe tener de base el manejo de la patología que las origina.

Las várices gástricas ocurren en el 20 % de los pacientes con hipertensión portal y se calculan más de 7000 casos de hemorragia por várices gástricas al año en

Estados Unidos. (7) En comparación con las várices esofágicas, suelen sangrar menos frecuentemente, pero, cuando el sangrado se presenta, suele ser más severo. Las várices esofagogástricas se presentan en el 50 % de los pacientes cirróticos, progresan de tamaño a una tasa del 8 % al 10 % al año y el sangrado ocurre a una tasa del 12 % al año. Las várices ectópicas son más frecuentes en la hipertensión portal extrahepática. El drenaje venoso del fondo gástrico está en relación con los vasos cortos, venas gástricas posteriores o anastomosis directas con venas retroperitoneales (Figura 13.10). (7)



Figura 13.10. Várices fúndicas y corporales en paciente con tumor suprarrenal.

Fuente: propiedad del autor.

El sangrado de las várices se presenta cuando la presión ejercida sobre la pared sobrepasa la capacidad elástica de las venas, desencadenando la ruptura de la várice. Este riesgo se establece según el gradiente de presión venosa hepática (resultado de restarle a la presión venosa hepática en cuña la presión venosa libre, con lo cual se corrige los aumentos de la presión intraabdominal y se obtiene el gradiente de presión venosa hepática), (8) que normalmente es

de 3 a 5 mmHg. Cuando se eleva a más de 10 mmHg se considera hipertensión portal y es el umbral para el desarrollo de las várices; un gradiente de presión venosa hepática mayor de 20 mmHg se considera un factor de mal pronóstico respecto del sangrado varicoso. El riesgo de sangrado en várices gástricas a 1 año es del 16 %, a 3 años del 36 % y a 5 años del 44 %. (9)

Según el tamaño, las várices gastrointestinales se denominan como pequeñas (menores de 5 mm) o grandes (mayores de 5 mm). (9) Se han descrito diferentes sistemas para clasificar las várices gástricas como son la clasificación de Sarin, la de Hashinzume, la de Hoskins y Johnson, la de Arkawa y la de Mathur. (10) Dentro de estas la más aceptada es la de Sarin, en la cual se valora su localización y aspecto. Se dividen en cuatro grupos de acuerdo a su localización en el estómago y su asociación con várices esofágicas:

- Várices gastroesofágicas tipo 1 (GOV 1). Várices que se extienden del esófago por el cardias hacia la curvatura menor del estómago y fondo gástrico, corresponden al 74 %.
- Várices gastroesofágicas tipo 2 (GOV 2). Se extienden del esófago por el cardias hacia la curvatura mayor y fondo gástrico, corresponden al 18 %.
- Várices gástricas aisladas tipo 1 (IGV 1). Son várices que se localizan en el fondo gástrico, pero no se extienden al cardias o el esófago, corresponden al 8 %.
- Várices gástricas aisladas tipo 2 (IGV 2). Son las llamadas várices ectópicas que se presentan en otras áreas del estómago diferente al fondo gástrico, corresponden al 2 %. (11, 12)

Manejo

Como se mencionó arriba, siempre se debe tratar la patología de base que condiciona las várices gástricas. Además de la recuperación hemodinámica que desencadena el mismo sangrado digestivo, también se utilizan vasodilatadores del lecho esplácnico tanto en la profilaxis del sangrado como en el control de este, ya sea la terlipresina, somatostatina o sus análogos, además de los bloqueadores Beta no cardio selectivos, el uso de antibióticos para la prevención de la encefalopatía y otros temas que no se profundizarán ya que sobrepasan la intención de este escrito.

El manejo de las várices gástricas va dirigido básicamente a la prevención o el control del sangrado cuando este se presenta. En el caso de sangrado por várices gástricas secundarias a trombosis de la vena esplénica su control definitivo, si fallan las medidas locales, puede implicar la realización de esplenectomía, ya que corta completamente la hipertensión del flujo sanguíneo de todas las venas colaterales que drenan el flujo venoso esplénico. (9)

Inicialmente, las medidas locales son por vía endoscópica, ya que permite confirmar el origen del sangrado o la inminencia de este, además de posibilitar la realización

terapéutica como es la obliteración de las várices mediante sustancias locales entre las que se encuentra el cianocrilato (descrito desde el año 1986 por el Dr. Nib Shoendra) que demuestra un porcentaje menor de resangrado con seguimiento a un año comparado con el seguimiento posterior a ligadura con banda elástica de las várices gástricas (23 % vs. 47 %). (12) Las terapias locales con infiltración de sustancias esclerosantes han venido en abandono por el riesgo de generar grandes úlceras locales, incluso perforación, dado el gran volumen que requieren para el control de las várices gástricas.

Algunos autores recomiendan la ligadura con banda elástica (**Figuras 13.11 y 13.12**) en las várices tipo GOV 1 de la clasificación de Sarín, para las demás, la terapia inicial ideal es la obliteración con cianocrilato con un control del sangrado local del 90 %, que logra la obliteración de las varices entre el 70 % y el 90 % y una tasa de resangrado de menos del 30 %. También se indica la aplicación de trombina local con una tasa de resangrado del 12 % al 30 %, así como la utilización de polvos hemostáticos (*hemospay*) con hemostasia clínica del 96,7 %. La ligadura de la várice gástrica con asa de nylon no se recomienda por informarse una incidencia del resangrado del 100 %. (7) En caso de falla de la terapia endoscópica se puede utilizar la compresión de las várices fúndicas con balón de Sengstaken-Blakemore el cual, al distender el balón gástrico, se ancla al cardias mediante tracción externa

y de esta forma colapsa las venas por compresión. Solo se permite el uso de esta medida durante 24 horas, tiempo en el cual se recuperan las condiciones generales del paciente para realizar alguna otra medida de control, ya sea endoscópica o radiológica. En pacientes con hipertensión portal de origen hepático se puede realizar la colocación de los TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular) o la embolización venosa con micro espirales (*coils*) de las colaterales venosas que nutren el sangrado varicoso.



Figura 13.11. Várices fúndicas.
Fuente: propiedad del autor.



Figura 13.12. Ligadura con banda elástica.
Fuente: propiedad del autor.

En el paciente con cirrosis hepática compensada sin várices, la endoscopia debe ser realizada cada 2-3 años y en pacientes que tienen cirrosis compensada con várices debe ser controlado cada 1-2 años. En el paciente con cirrosis descompensada debe ser seguido endoscópicamente cada año. (9)

Hemangiomas

Los hemangiomas tradicionalmente se dividen en cavernosos, capilares y mixtos. El hemangioma cavernoso consiste en espacios dilatados llenos de sangre, cubiertos por una pared delgada de vasos anómalos; los hemangiomas capilares se componen de conglomerados de vasos pequeños con paredes delgadas (**Figura 13.13**). A la endoscopia, los primeros se pueden observar como lesiones elevadas polipoides de color azulado, a la compresión se evacua la lesión y al decomprimirla esta se vuelve a llenar. Cuando se sospecha hemangioma, las biopsias se deben evitar por el riesgo de sangrado importante. En los capilares se observan como manchas planas, usualmente bien delimitadas y de diámetro variable.

Está descrito el consumo de plaquetas a nivel de los hemangiomas cavernosos, lo cual incrementa el riesgo de sangrado. A los Rx. se pueden presentar flebolitos dados por trombos calcificados. Se asocian a malformaciones vasculares cutáneas como en el síndrome de blue rubber bleb nevus o el Síndrome Klippel-Trénaunay. (13)



Figura 13.13. Hemangioma

Fuente: propiedad del autor.

Los hemangiomas pueden ser hallazgos incidentales en endoscopias por otras patologías, se pueden presentar con sangrados agudos secundarios a trauma local y en sangrados crónicos manifestados por anemia o estudios de sangre oculta positiva, las lesiones grandes pueden presentar síntomas locales. La ecoendoscopia con doppler sugiere el diagnóstico de las lesiones con componente vascular predominante.

En lesiones pequeñas se ha realizado polipectomía y ligadura con banda elástica. En ocasiones, se indica cirugía con resección de la pared comprometida por la lesión cuando presentan manifestaciones clínicas. Se debe tener en cuenta que, algunas veces, se pueden presentar múltiples lesiones en el tracto gastrointestinal lo que dificulta su manejo. (3)

Referencias

1. Steele LI, Zbeidy S, Thomson J, Flohr C. How is the term haemangioma used in the literatura? An evaluation against the revised ISSVA classification. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(5):628-33. DOI: 10.1111/pde.13885

2. Awadalla M, Mahmoud M, McNamara P, Wassef W. Gastric vascular abnormalities: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(6):538-46. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000675
3. Regula J, Wronska E, Pachlewski J. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. *Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):313-28. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.026
4. Jackson C, Strong R. Gastrointestinal Angiodysplasia Diagnosis and Management. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017;27(1):51-62. DOI: 10.1016/j.giec.2016.08.012
5. Jamanca-Poma Y, Velasco-Guardado A, Piñero-Pérez C, Calderón-Begazo R, Umaña-Mejía J, Geijo-Martínez F, *et al.* Prognostic factors for recurrence of gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy's lesion. *World J Gastroenterol.* 2012;18(40):5734-8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i40.5734
6. Henao-Estrada R, Jaramillo-Bedoya D, Castro-Sánchez S, Vizcaino-Carruyo J, Restrepo-Gutiérrez J. Síndrome de Osler-Weber-Rendu: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Hepatología.* 2020;1(2):176-85.
7. Weilert F, Binmoeller K. Endoscopic management of gastric varices. *Tech Gastrointest Endosc.* 2017;19(2):90-95. DOI: 10.1016/j.tgie.2017.03.006
8. Cortez-Hernández C, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ, Garza-Lara CI, Gutiérrez-Sánchez JB, Elizondo-Riojas G. Importancia del gradiente de presión venosa hepática en pacientes con cirrosis hepática. *Med Univer.* 2009;11(45):260-6.
9. Gulamhusein A, Kamath P. The epidemiology and pathogenesis of gastrointestinal varices. *Tech Gastrointest Endosc.* 2017;19(2):62-68. DOI: 10.1016/j.tgie.2017.03.005
10. Singh Akash *et al.* New Classification of Gastric Varices: A Twenty-Year Experience. *J Digest Endosc* 2021; 12:24-30
11. Sarin S, Lahoti D, Saxena S, Murthy N, Makwana U. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: A long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology.* 1992;16(6):1343-9. DOI: 10.1002/hep.1840160607
12. Prieto R, Carvajal G, Álvarez E, Aponte D, Sabbagh L. Tratamiento de las várices gástricas con cianocrilato, experiencia institucional. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016;31(3):223-8. DOI: 10.22516/25007440.94
13. Wassef M *y cols.* Classification of vascular tumours and vascular malformations. Contribution of the ISSVA 2014/2018 classification. *Ann Pathol* 2021;41(1):58-70

Gastroparesia

María Eugenia Manrique Acevedo

Cirujana gastrointestinal y Endoscopia
Instituto Nacional de Cancerología- Clínica del Country

Abreviaturas: ICC (células intersticiales de Cajal), MMC (complejo motor migratorio), GCSI (*Gastroparesis Cardinal Symtoms Index*), WMC (cápsula inalámbrica de motilidad), GET (tiempo de vaciamiento gástrico), SSRI (inhibidor de la recaptación de serotonina) FDA (food and drug administration), FODMAP (fermentable oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles), GES (*gastric electric stimulation*), G-POEM (Piloromiotomía gástrica endoscópica por vía oral).

Durante la práctica clínica de la gastroenterología, no pocas veces nos vemos enfrentados a un grupo de pacientes con síntomas que generan un gran desafío, no solo diagnóstico, sino terapéutico. Dentro de este grupo de entidades, la gastroparesia toma un papel importante en la medida de una creciente población con enfermedades metabólicas, infecciosas y, por qué no decirlo, también secuelas de eventos quirúrgicos que pueden, de una u otra manera, alterar la fisiología normal del tránsito intestinal y, específicamente, del vaciamiento gástrico. Hoy en día, si bien es una entidad claramente reconocida, su bajo índice de sospecha y las deficiencias en el completo entendimiento de su fisiopatología y, por ende, de las limitadas opciones de manejo la convierten en una entidad que ofrece

tanto al paciente como a su médico una gran capacidad de resiliencia.

La gastroparesia corresponde a una entidad crónica que afecta el estómago y que se manifiesta por un retardo en el vaciamiento gástrico sin evidencia de una obstrucción mecánica. (1, 2) Se caracteriza por una peristalsis antral desorganizada, con una alteración en el componente del vaciamiento de los sólidos, combinado con una alteración electrofisiológica de la transmisión neural. (3) Su impacto en los sistemas de salud es creciente en la medida de su reconocimiento como un desorden con un efecto sobre la morbilidad y la calidad de vida de los pacientes, lo que genera no solo un ausentismo laboral, sino un importante impacto socioeconómico. (4)

La determinación de la prevalencia de esta entidad no ha sido muy clara, no solo por la carencia de estudios poblacionales específicos, sino por el desconocimiento de esta entidad como un ente aparte. Tal vez una aproximación a la prevalencia citada por muchos expertos en el tema es el estudio de Minessota, en el que se tuvo en cuenta la presencia de síntomas típicos al menos por tres meses y la realización de endoscopia digestiva alta para este grupo de pacientes, con lo cual obtuvieron una prevalencia de 37,8 por 100.000 para mujeres (95 % IC 23,3-52,4) y de 9,6 por 100.000 para hombres (95 % IC 1,8-17,4); sin embargo, este estudio no incluyó a la población negra ni latina. (5)

Este hecho que parece ser corroborado por el estudio de Wadhwa y colegas quienes, tras la revisión de los motivos de egreso en los Estados Unidos durante un lapso de 16 años, encontraron que la prevalencia era mayor en la población negra y latina. Ellos encontraron que los egresos con este diagnóstico tuvieron un incremento en

este lapso de 4,5 veces para la población negra y de 5,5 veces para los latinos, mientras que los egresos por esta entidad se incrementaron tres veces en la población blanca. (6)

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de náuseas (90 % de los pacientes), vómito (84 %) y saciedad temprana (60 % de los pacientes), así como otros síntomas; dolor y llenura postprandial, por ejemplo, pueden presentarse. (7-9) Su prevalencia es baja, siendo muchas veces subdiagnosticada; además, algunos de los síntomas de gastroparesia son similares a los de la dispepsia funcional, lo que hace que en muchas ocasiones la identificación de los pacientes con gastroparesia sea tardía. Asimismo, algunos estudios han planteado que puede que se trate de dos espectros de una misma entidad. (10, 11) De igual manera, se ha demostrado que cerca de un tercio de los pacientes con dispepsia cursa con retardo del vaciamiento gástrico y menos del 5 % presentan un rápido vaciamiento. (12, 13)

Tabla 14.1. Diferenciación de dispepsia funcional y gastroparesia

Hallazgos	Gastroparesia	Dispepsia funcional
Fisiopatología	Alteración de la motilidad y disfunción sensorial. Pérdida de células intersticiales de Cajal	Disfunción sensorial, alteración de la acomodación
Síntomas predominantes	Náuseas, vómito y dolor postprandial, pérdida de peso	Saciedad temprana plenitud postprandial, dolor en epigástrico
Diagnóstico	Gammagrafía gástrica, cápsula inalámbrica, test de aliento con espirulina marcada	Criterios de Roma IV
Gammagrafía gástrica	Retardado	Hasta 1/3 tienen retardo y menos del 5 % es rápido

Hallazgos	Gastroparesia	Dispepsia funcional
Duración de síntomas	Agudo o mayor de tres meses	Síntomas de inicio de seis meses, duración de tres meses con síntomas hasta de tres veces por semana
Uso de IBP	Puede retardar el vaciamiento gástrico	Ayuda con los síntomas
Antidepresivos tricíclicos	Beneficio variable	Beneficia los síntomas

Fuente: adaptada de (14).

Etiología

Se ha descrito un gran número de entidades que causan gastroparesia; sin embargo, llama la atención que entre un 30 y 50 % de los casos la etiología no se logra identificar, definiéndose entonces un cuadro de gastroparesia idiopática. (7) Existen causas metabólicas, como la diabetes (25 %), postquirúrgicas y virales; (1, 2, 15, 16) estas se caracterizan por un cuadro agudo, con síntomas que pueden perdurar por meses o incluso años antes de su resolución. En niños, los virus parecen generar un proceso inflamatorio en los cuerpos neuronales y otros cambios a nivel de las células ganglionares, con hipertrofia neuronal. (17)

Asimismo, existen cuadros de gastroparesia relacionados con enfermedades del tejido conectivo, enfermedades neurológicas como el Parkinson, con desórdenes alimenticios, enfermedades metabólicas o endocrinas (hipotiroidismo), enfermedades medicamentosas como las generadas por el uso de opiáceos y anticolinérgicos, y cuadros de gastroparesia en pacientes en condiciones críticas. (18)

En el caso de los pacientes diabéticos tipo 1, se puede encontrar hasta un 40 % de pacientes con retardo de vaciamiento gástrico y, en los de tipo 2, hasta un 20 % sufre esta condición. (18) En estos pacientes se considera que el daño del nervio vago secundario a la hiperglicemia crónica es la causa del retardo del vaciamiento. (15)

En cuanto a la patofisiología, como se mencionó anteriormente, no ha sido fácil establecer la causa, más cuando hay múltiples entidades que pueden desarrollarla; sin embargo, se han logrado grandes avances en el entendimiento de esta entidad en los pacientes diabéticos, en quienes hay una combinación de varios mecanismos, como la denervación del vago, la pérdida en la producción de óxido nítrico en los nervios entéricos, la pérdida en las células intersticiales de Cajal (ICC) y la pérdida de la expresión neuronal del óxido nítrico. (19, 20)

La disminución del número de las ICC conlleva una disminución de las redes neuronales y, por ende, una alteración en la motilidad, que se traduce en un retardo del vaciamiento gástrico; estos mismos

hallazgos se observaron también en casos de gastroparesia idiopática. Otro elemento importante en la patofisiología de la gastroparesia en pacientes diabéticos es la concentración de macrófagos CD206+, que se relaciona con un incremento en el estrés oxidativo y pérdida de la función de las ICC. (21)

Es importante tener en cuenta que los inhibidores de bomba de protones, que usualmente se emplean en el manejo de los síntomas de estos pacientes, pueden generar retardo del vaciamiento gástrico, por lo que es necesario suspenderlos antes de la realización de estudios para gastroparesia, si bien hay una revisión sistemática que pone en duda tal afirmación, ya que en solo 5 de 25 artículos se demostró tal retardo. (19)

Algunos procedimientos quirúrgicos pueden generar el desarrollo de gastroparesia, relacionada con el trauma sobre el nervio vago. Dentro de los procedimientos quirúrgicos, se destacan la antrectomía con vagotomía, la funduplicatura de Nissen, la cirugía bariátrica, la colecistectomía, y la gastroyeyunostomía en Y de Roux. (22)

En el diagnóstico es importante resaltar una adecuada anamnesis, así como una detallada evaluación de los antecedentes médicos y quirúrgicos del paciente. Es importante, luego de una adecuada historia clínica, establecer diagnósticos diferenciales tales como una obstrucción intestinal, para lo cual una radiografía de abdomen simple se hace necesaria o, en caso de una

sospecha de neoplasia, una endoscopia se hace complementaria y prácticamente mandatoria en la evaluación clínica.

Es interesante el análisis realizado por el doctor Pasricha, (23) quien se hace una serie de preguntas con respecto no solo al tipo y a la intensidad de los síntomas, los cuales si se toman de manera ligera o estricta pueden limitar el número de pacientes que eventualmente sí cursen con una gastroparesia, sino que también plantea una visión un poco más amplia, sugiriendo que se defina más como una disfunción neuromuscular marcada por náuseas, vómito, saciedad temprana y plenitud postprandial, asociada a malestar epigástrico. Esto permitiría incluir un grupo de pacientes catalogados como dispepsia no ulcerosa o náuseas y vómito crónico no explicable. (24)

Bajo esta visión, se ha propuesto que la gastroparesia tenga dos espectros: uno con retardo del vaciamiento y otro sin retardo; no obstante, las críticas a este respecto se radican en los grandes baches de conocimiento con respecto a la fisiología de la motilidad gástrica, su adecuada evaluación y el momento adecuado de su medición a través de las herramientas que disponemos. Asimismo, se plantea que el vaciamiento gástrico es tan solo una cara de los desórdenes de motilidad gástrica, y que sutiles formas de dismotilidad entre diferentes regiones gástricas generan síntomas diferentes y, de ahí, también se derivan las diferentes respuestas al manejo, lo que hace imperioso una adecuada

comprensión de la fisiopatología de la gastroparesia con miras a establecer un tratamiento individualizado al síntoma preponderante del paciente. (25)

Fisiología del vaciamiento gástrico

El vaciamiento gástrico se define como la velocidad en la que el contenido gástrico es liberado al duodeno. Este proceso es regulado tanto por las características físicas como químicas de los alimentos, a través de mecanismos de control neurohormonal. (25, 26)

El núcleo del tracto solitario cumple una función primordial, dado que allí se localizan las neuronas regulatorias del vago que, junto con sus circuitos inhibitorios y excitatorios, es el responsable del control del vaciamiento. (26, 27) Al ingresar al estómago, la comida sufre un proceso de digestión, tras lo cual es convertida en el quimo, que contiene partículas de 2-3 mm de tamaño. (25) Tras 2 o 3 horas, los alimentos sólidos y líquidos son vaciados al duodeno, paso que está limitado por el volumen, la osmolalidad, la composición química y la densidad calórica de los alimentos, (26) con lo cual se logra que el estómago normal se evacúe a una velocidad de 1-4 kcal/min. (28)

A pesar de ser una cámara única, el estómago cumple con diversas funciones; el fondo y el cuerpo proximal se encargan de la función de almacenamiento y

bomba de presión. El cuerpo distal y el antro proximal corresponden a una bomba peristáltica que facilita la mezcla de lo ingerido, mientras que el antro distal y el píloro funcionan como un molino y filtro, respectivamente. (29-31)

Al ingresar al estómago, el alimento pasa al fondo gástrico, llenándolo sin incrementos en la presión (fase de relajación receptiva), posterior a lo cual se inicia la fase de bombeo, en la que, además del aumento de la presión del fondo gástrico, se presentan contracciones peristálticas que permiten que el alimento se mezcle con el ácido gástrico y la pepsina. Posteriormente, pasa al antro donde hay un lapso de espera antes de vaciarse al duodeno. Hay que anotar que hacia la curvatura menor del estómago se forma un túnel funcional llamado *magenstrasse*, que permite el paso del líquido directamente al duodeno, sin pasar prácticamente por el resto del estómago. (32)

Posteriormente, la comida es fraccionada por las contracciones pilóricas, avanzando de esta manera el quimo dentro del duodeno; así, funciona entonces el esfínter pilórico y el duodeno como un mecanismo bien coordinado que regula el vaciamiento gástrico. Después, viene la fase de vaciamiento del periodo interdigestivo, en el que se presenta una actividad motora cíclica, conocida como complejo motor migratorio (MMC). (33) Este complejo motor cursa con cuatro fases, cuyo objetivo es limpiar el estómago de los residuos no digeribles. Las dos primeras se

caracterizan por la presencia de contracciones; en la tercera fase, se da una relajación del píloro y del duodeno, manteniéndose abiertos. Esta pérdida de relajación del píloro permite la obstrucción de la salida gástrica y, por ende, la estasis del contenido gástrico; por el contrario, si se aumenta su relajación se puede presentar reflujo duodenogástrico.

En cuanto al control neural, el nervio vago cumple funciones excitatorias e inhibitorias a través de circuitos. Su funcionamiento se ha logrado comprender con los cambios sufridos tras las diferentes técnicas de vagotomías, empleadas en el tratamiento de la enfermedad ulcero péptica; de ahí que en los pacientes llevados a vagotomías tronculares y selectivas presenten denervación del píloro, lo que conlleva una pérdida de la relajación con la consecuente obstrucción pilórica y estasis gástrica. (34)

El control hormonal de la motilidad gástrica implica la liberación de hormonas gástricas, intestinales, pancreáticas y de otros tejidos, que actúan a diferentes niveles, tanto periférico a nivel del vago, el músculo liso y el plejo mientérico, como central a nivel del área postrema. La colecistoquinina, la leptina y el GLP-1 son las hormonas liberadas durante la fase digestiva que se encargan de frenar el vaciamiento gástrico.

Con respecto a qué ocurre en los pacientes con gastroparesia, aún existen muchos vacíos; tal vez en los pacientes diabéticos es donde más claridad se tiene al respecto. En ellos se ha demostrado una serie de

mecanismos como la denervación de vago, pérdida de la síntesis de óxido nítrico en los nervios entéricos, pérdida de las células intersticiales de Cajal y la pérdida de expresión neuronal del óxido nítrico. (33, 35)

En otros tipos de gastroparesia no hay claridad con relación a los eventos que conllevan al desarrollo de la entidad. Si bien la pérdida de las células de Cajal parece también jugar un papel primordial, algunos síntomas se explican por la afectación en diferentes áreas, con diferentes expresiones de la enfermedad y la variabilidad de respuesta con el manejo.

Diagnóstico

Debido a que en nuestro medio la gastroparesia no es usualmente un diagnóstico inicial, dada la alta incidencia de otras patologías como el cáncer gástrico, se recomienda considerar su diagnóstico una vez se hayan descartado patologías más frecuentes que inicialmente pueden presentar síntomas similares, sin retrasar el proceso diagnóstico, realizando inicialmente una esofagogastroduodenoscopia y, posteriormente, completando la evaluación con la realización de unas vías digestivas altas, antes de la solicitud de estudios de motilidad gástrica. Es importante recordar que tan solo el 27 % de los pacientes con retardo del vaciamiento gástrico tiene comida retenida al momento de la realización de la endoscopia; luego si encontramos un estómago vacío, no podemos aún descartar la presencia de gastroparesia. (34, 36)

Gastroparesia basada en Síntomas clínicos

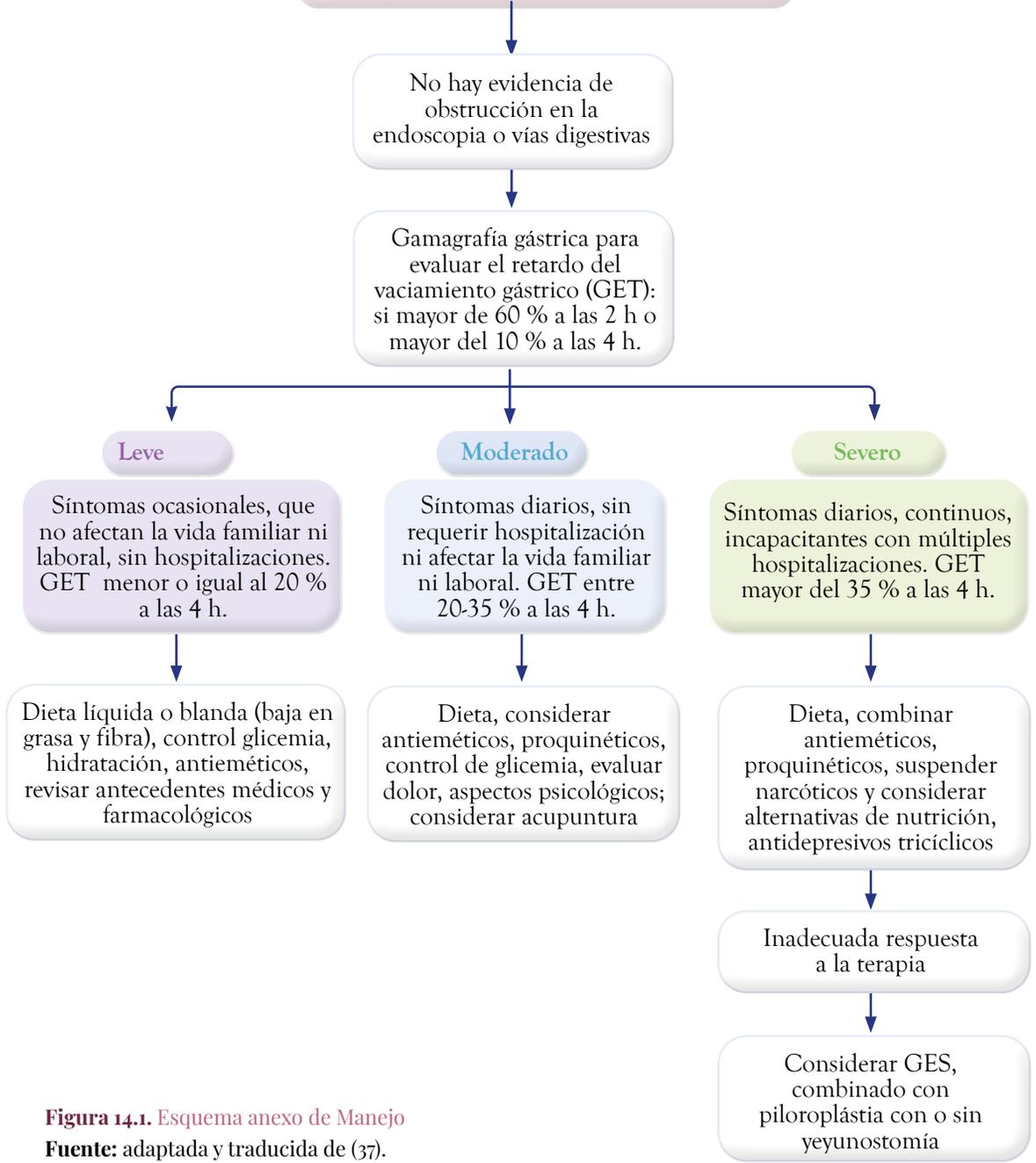


Figura 14.1. Esquema anexo de Manejo
Fuente: adaptada y traducida de (37).

Se ha recomendado que la evaluación de los pacientes con gastroparesia se realice empleando el Gastroparesis Cardinal Symptoms Index (GCSI), que tie-

ne tres subescalas: 1) náuseas y vómito, 2) plenitud postprandial y saciedad temprana y 3) sensación de distensión. Este permite tener una aproximación más

exacta y reproducible del seguimiento de los pacientes. Con estas evaluaciones, y ante la discrepancia observada en la intensidad de los síntomas con el grado de vaciamiento, se ha sugerido

que algunos de los síntomas como la distensión y el dolor están más relacionados a una alteración sensorial que al efecto del retardo del vaciamiento gástrico. (9, 18, 38-40)

Tabla. 14.2. Índice de síntoma cardinal de gastroparesia.

Síntoma subescala	Síntoma
Nausea/vómito	Náusea
	Vómito
Plenitud/saciedad temprana	Sensación de estómago lleno
	Incapacidad para consumir comida de tamaño normal
	Sensación de excesiva distensión postprandial
	Pérdida de apetito
Sensación de distensión	Sensación de distensión
	Distensión abdominal evidente

Nota: Cada uno de los síntomas del GCSI se ha graduado de 0 a 5, así: 0 = ninguno, 1 = muy leve, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = severo y 5 = muy severo.

Fuente: adaptada de (38).

La prueba de referencia en el diagnóstico e, incluso, de seguimiento de la gastroparesia es la gammagrafía de vaciamiento para sólidos, que emplea alimentos marcados con sulfuro de tecnecio (99m) o tecnecio (99m) ácido dietilentriaminopentaacético. El estudio se realiza con huevos revueltos, tomando mediciones a las 0, 1, 2, 3 o 4 horas de la ingestión de la comida.

Hay al menos dos protocolos aceptados para la interpretación del estudio de gammagrafía del vaciamiento: en el primero, se considera un vaciamiento normal si a las 2 horas hay un vaciamiento mayor o igual al

40 % y de más del 90 % a las 4 horas, tras la ingesta de una comida de 255 kcal (2 % de grasa); el segundo protocolo considera un vaciamiento normal si a las 2 horas se ha evacuado más del 25 % y a las 4 horas más del 75 %, tras una ingesta de una comida de 320 kcal (30 % de grasa). (41)

Como se puede apreciar, los dos protocolos tienen valores muy diferentes de kilocalorías y, muy llamativamente, de porcentaje de grasa, lo que ha permitido críticas por la validez de los resultados, teniendo en cuenta el efecto de las grasas sobre el vaciamiento gástrico. La gammagrafía,

además de ser diagnóstica, permite estratificar la severidad, basado en el primer protocolo, tras una ingesta de 255 kcal, con una comida baja en grasa. De esta manera, se han considerado cuatro grados de gastroparesia:

1. Leve: si entre 80 y menos del 90 % se ha vaciado a las 4 horas o es normal a las 4 horas, pero con menos del 40 % a las 2 horas.
2. Moderado: si se evacua entre el 65 % y menos del 80 % a las 4 horas.
3. Severo: si se evacua 50 % o menos del 65 % a las 4 horas.
4. Muy severo: si se evacua menos del 50 % a las 4 horas. (39)

Otra opción es el test de aliento (GEBT), que consiste en una gammagrafía que mide el nivel de $^{13}\text{CO}_2$ no radiactivo exhalado durante una muestra de una respiración, tras la ingesta de una comida marcada con CO_2 . (41) En esta prueba se emplea una comida con octanoato, un triglicérido de cadena media marcada con carbono-13. El octanoato es absorbido por las células del intestino delgado, siendo metabolizado a dióxido de carbono a nivel hepático, excretándose el ^{13}C a través de la respiración. (42) El kit disponible contiene una comida de 238 kcal (41 % de grasa compuesta de ^{13}C - *Spirulina platensis*), con huevos revueltos, galletas salinas y 180 mL de agua. Luego de 8 horas de su ingesta, se realizan pruebas de aliento, midiendo la relación $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ a los 0, 45, 90, 120, 150, 180 y 240 minutos. Se considera que el paciente

curso con gastroparesia, si los valores están por debajo de la línea de corte a los 90, 120 o 150 minutos y el máximo de excreción está desviado hacia los 240 minutos. (43)

Si bien esta prueba ha sido validada comparándose con la gammagrafía, depende de la digestión y absorción de las comidas, así como del intercambio gaseoso pulmonar, por lo que hay que replantear su uso en pacientes con insuficiencia pancreática, malabsorción y en pacientes con EPOC severo. (43)

Otra alternativa menos usada en nuestro medio, al menos por ahora, es la cápsula inalámbrica de motilidad (WMC), un dispositivo inalámbrico que en el caso de la evaluación del vaciamiento gástrico mide los cambios de pH, los cuales se correlacionan con el paso de la cápsula del medio ácido gástrico al medio alcalino duodenal. (44, 45)

La cápsula mide, además, la temperatura y la presión, siendo útil también para evaluar el tránsito del intestino delgado y del colon. Para evaluar el tiempo de vaciamiento gástrico (GET), se deben suspender los inhibidores de bomba de protones una semana antes, los antiH2 por tres días y los medicamentos que afectan la motilidad al menos tres días antes de la realización. Asimismo, es preciso suspender el cigarrillo ocho horas antes y el alcohol, al menos, 24 horas antes. Al paciente se le entrega una barra de nutrientes de 260 kcal (2 % de grasa), tras lo cual debe ingerir la cápsula,

reasumiendo la ingesta a las seis horas y regresando a sus actividad normal. (43)

Endoflip®

El Endoflip® es un dispositivo que permite evaluar las características del esfínter pilórico en pacientes con gastroparesia. Su nombre se deriva de Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe. Al permitir la evaluación del píloro y su funcionamiento, esta herramienta permite predecir la respuesta al manejo de la gastroparesia con toxina botulínica, piloroplastia/piloromiotomía, incluyendo el G-POEM. Si bien esta tecnología fue diseñada en un principio para evaluar el esfínter esofágico inferior en pacientes con acalasia o por enfermedad por reflujo gastroesofágico, también se ha empleado para evaluar el área de sección transversal, la presión pilórica, la elasticidad y la distensibilidad, empleando la impedancia por planimetría del Endoflip®. En el estudio de Saadi y Parkman, quienes evaluaron 44 pacientes, es notable la caracterización de los síntomas que se hace de estos y su correlación con las presiones y características del píloro obtenidas con el Endoflip®. (46, 47)

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

Hasta el momento no hay un medicamento dirigido a la causa de la gastroparesia. Como se ha planteado, los grandes vacíos en la fisiopatología de la gastroparesia

han hecho que el manejo farmacológico esté enfocado en mejorar los síntomas y, por ende, la calidad de vida del paciente con gastroparesia.

Los proquinéticos, y dentro de estos la metoclopramida, han sido considerados por muchos como la piedra angular del tratamiento. La metoclopramida y la domperidona son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂, que aceleran el vaciamiento y disminuyen la sintomatología. (48, 49)

La metoclopramida, como se mencionó previamente, es un antagonista del receptor dopaminérgico D₂, siendo el único medicamento aprobado por la FDA, para el tratamiento de la gastroparesia, pues actúa inhibiendo los receptores D₂ y 5-HT₃ a nivel cerebral, así como genera un efecto proquinético sobre los receptores 5-HT₄ a nivel intestinal. (48) Se recomienda emplear las dosis con menores efectos adversos, 5 mg cada 8 horas, 30 minutos antes de las comidas, hasta un máximo de 40 mg/d. (1) Los efectos secundarios que pueden limitar su uso son la sedación, la agitación, efectos extrapiramidales e, incluso, disquinesia tardía. (50, 51)

La domperidona es un antagonista del receptor dopaminérgico D₂, con una acción periférica, sin cruzar la barrera hematoencefálica, por lo cual tiene pocos efectos secundarios a nivel central; (52) sin embargo, se asocia con prolongación del QT y el desarrollo de taquicardia ventricular. (53) La dosis recomendada

es de 10 mg cada 8 horas, pero se puede incrementar hasta 20 mg cada 6 horas. (1)

Los antagonistas del receptor 5-HT₃ (ondansetrón y granisetron) y las fenotiazidas han sido usados para el tratamiento de las náuseas y el vómito en la gastroparesia. Los antagonistas del receptor 5-HT₃ inhiben las ramas aferentes del nervio vago, así como los receptores de los quimiorreceptores a nivel central, sin tener efecto, sin embargo, a nivel de la motilidad gastrointestinal. (54) Las fenotiazidas (proclorpromazina y clorpromazina) actúan inhibiendo los receptores D₁ y D₂ en el cerebro con un efecto central, teniendo efecto en el manejo de las náuseas. (1)

El aprepitant, un antagonista del receptor NK-1, tiene una acción central inhibiendo la sustancia P en el área postrema, reduciendo así la náusea y el vómito. Este es ampliamente empleado en el tratamiento de pacientes con náuseas persistentes asociado a cáncer. (55) En el caso de la gastroparesia, se emplean dosis de 40 mg/d, con una muy rápida respuesta en los casos reportados. (56)

Otra alternativa propuesta para el manejo de estos síntomas es la acupuntura, cuyos resultados no son conclusivos. (57) También lo es el extracto de jengibre, cuyo mecanismo de acción es incierto pero, al parecer, actúa inhibiendo los receptores de serotonina a nivel intestinal. (58)

Dentro del manejo de la gastroparesia existen otros síntomas que requieren ser

manejados, entre ellos el dolor, que muchas veces es subestimado, aunque se ha descrito que entre un 46 % a un 89 % de los pacientes con gastroparesia lo padecen. (59) Este síntoma es frecuentemente localizado en el epigastrio (42 %), de presentación diaria (43 %), inducido por la ingesta (72 %), de predominio nocturno e interfiere con el sueño (66 %), lo que claramente interfiere con la calidad de vida de estos pacientes. (59)

El mecanismo por el cual se presenta el dolor parece estar relacionado con la hipersensibilidad a la distensión gástrica o a una alteración en el mecanismo de acomodación del fondo gástrico. (60) Se ha propuesto manejo del dolor con antiespasmódicos, que se han convertido en la primera línea del manejo, teniendo un efecto a través de la relajación del músculo liso. También se han empleado medicamentos neuromoduladores, cuya acción se basa en reducir la percepción del dolor actuando a diferentes niveles del eje cerebro-intestino. (61)

Hay diferentes estudios con antidepresivos tricíclicos y con inhibidores de la recaptación de serotonina; sin embargo, sus resultados son controversiales, aunque en algunos centros y especialistas los emplean como terapias adyuvantes. Los antidepresivos tricíclicos han sido usados como moduladores del dolor; incluso a bajas dosis, controlan síntomas como la náusea y el vómito. No obstante, estos pueden generar boca y ojos secos y retención urinaria. Los inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) prolongan la disposición del

5-HT, tanto a nivel central como periférico; dentro de estos, la paroxetina mejora la acomodación gástrica y acelera el tránsito del intestino delgado. (61, 62)

Dentro de los síntomas referidos por el paciente con gastroparesia, la sensación de saciedad temprana se presenta en un 80 a un 85 % de los pacientes. Esta se define como la incapacidad de finalizar una comida de tamaño normal, debido a una sensación de plenitud. (1, 63) La causa de este síntoma parece estar relacionado con una alteración en la acomodación y un retardo del vaciamiento gástrico. (64) Tanto la metoclopramida como la domperidona tienen un efecto proquinético bloqueando la dopamina a nivel intestinal, lo que aumenta el tono gástrico y mejora la presión intragástrica y la coordinación antroduodenal. (65, 66)

Dentro del manejo de este síntoma de saciedad se desarrolló un grupo de medicamentos que, si bien resultaron más potentes, como fueron la cisaprida y el tegaserod, dada la presencia de importantes efectos adversos cardíacos se tuvieron que eliminar del mercado. Actualmente, se dispone del prucalopride, un medicamento empleado en el manejo del estreñimiento, a dosis de 2 mg/d, pudiéndose iniciar a dosis de 1 mg/día; este ha demostrado mejoría tanto en el vaciamiento gástrico como en los resultados del GCSI en pacientes con gastroparesia idiopática, refiriendo los pacientes en el estudio de la doctora Carbone mejoría de los síntomas relacionados a la ingesta de comidas

como lo son la distensión y la sensación de plenitud. (67, 68)

La eritromicina es un antibiótico del grupo de los macrólidos que actúa como un agonista de la motilina, siendo usado en el manejo de la gastroparesia. La activación de los receptores de motilina en el tracto gastrointestinal estimula la actividad a nivel antral y las contracciones del complejo motor migratorio (MMC). (69, 70) En pacientes hospitalizados, se propone en presentación endovenosa, que no se dispone en nuestro país, a una dosis de 3 mg/kg, en una infusión de 45 min cada 8 horas. (1) Por vía oral, se propone una dosis entre 50 a 100 mg cada 6 horas, administrándola antes de las comidas y antes de acostarse. (71) La limitante de su uso es el desarrollo de taquifilaxis.

La ghrelina es un péptido endógeno, involucrado en la tercera fase del MMC. (72) En dos estudios, publicados en *Gastroenterology*, ha sido evaluada la relamorelina, un agonista sintético de la ghrelina, con que se demuestra un papel promisorio en el manejo de estos pacientes al disminuir el tiempo medio de vaciamiento gástrico y los resultados del GCSI en pacientes diabéticos. (72-73)

Un hallazgo por destacar es el peso de estos pacientes; si bien la tendencia es a creer que todos los pacientes con gastroparesia son delgados o pierden peso, no es así. La prevalencia de la pérdida de peso no es claramente conocida, así como la etiología, que probablemente esta rela-

cionada con la causa de base (infecciosa, diabética o posquirúrgica). Además, se relaciona con el dolor o al temor a las náuseas y al vómito. (75)

Se propone el apoyo por una nutricionista, quien realizará las evaluaciones pertinentes y los ajustes a la dieta, empleando diferentes estrategias, teniendo en cuenta los deseos del paciente así como los síntomas predominantes, los cuales pueden mejorarse con las comidas, como se ha sugerido con las dietas FODMAP (fermentable oligosacáridos monosacáridos y polioles). Estas consisten en eliminar estos componentes de la dieta; en el caso de la distensión abdominal, se propone también el empleo de dietas fraccionadas con un contenido denso de calorías, con un seguimiento estricto de la ingesta, combinando estrategias y teniendo en consideración también el acompañamiento por otras especialidades.

Terapia de estimulación gástrica eléctrica

La estimulación gástrica eléctrica (GES), a través de electrodos o conocido por algunos como marcapaso gástrico (comercializado por Medtronic Inc. con el nombre de Enterra®), fue aprobada por la FDA en el 2000, para pacientes con gastroparesia idiopática o diabética con síntomas refractarios. (76) El estómago, como se mencionó previamente, presenta una serie de ondas que se propagan desde la curvatura mayor a todo el estómago hasta el píloro. (75) Sin embargo, parece observarse una mejor respuesta en los pa-

cientes diabéticos que en los de etiología idiopática. (76-78) Esto parece explicarse por la predominancia de síntomas: en los diabéticos, predomina la náusea y el vómito, los cuales se mejoran con la estimulación eléctrica, mientras que en los pacientes con gastroparesia idiopática predomina el dolor. (79)

En un estudio descriptivo tras 10 años de seguimiento, donde se evaluó el uso de GES en el manejo de pacientes con gastroparesia, se evidenció que el empleo de este dispositivo disminuía el score de síntomas, el tiempo de hospitalización y el uso de medicamentos, además de acortar el tiempo de uso de yeyunostomías. (80)

Este dispositivo se implanta por laparoscopia o laparotomía, y tiene un importante costo; asimismo, se han descrito efectos adversos como el desplazamiento de los electrodos, obstrucción intestinal, penetración de la mucosa gástrica por el electrodo e infección. (81)

Piloroplastia laparoscópica

Este tratamiento es útil en un grupo determinado de pacientes, con una muy baja morbilidad en manos expertas. (82) Se ha encontrado que los pacientes a quienes se les suma la colocación de un GES tienen una mejor respuesta que a los que son llevados solamente a GES. (83) La piloroplastia laparoscópica se realiza conservando los principios de la piloro-plastia de Heineke Mikulicz: se lleva a cabo una triangulación que permita la

exposición de la región subhepática abordando el píloro, se hace una maniobra amplia de Kocher, se identifica el píloro, ya sea manualmente o por endoscopia, y se practica una gastroduodenotomía de 5 cm longitudinal, atravesando el píloro; posteriormente, se realiza un cierre transversal. (84)

G-POEM

La piloromiotomía gástrica endoscópica peroral (G-POEM) es una reciente opción

en manejo de los pacientes con gastroparesia refractaria. Su beneficio ha sido evaluado en pacientes diabéticos y no diabéticos. (85) Consiste en la división endoscópica de las fibras musculares del píloro, a través de una disección submucosa; sus ventajas radican en una técnica menos invasiva y menor estancia hospitalaria. (86) Los resultados obtenidos son satisfactorios, con reportes de disminución de los síntomas en un 86 % de los pacientes, y mejoría del vaciamiento gástrico documentado por gammagrafía a los tres meses. (87)

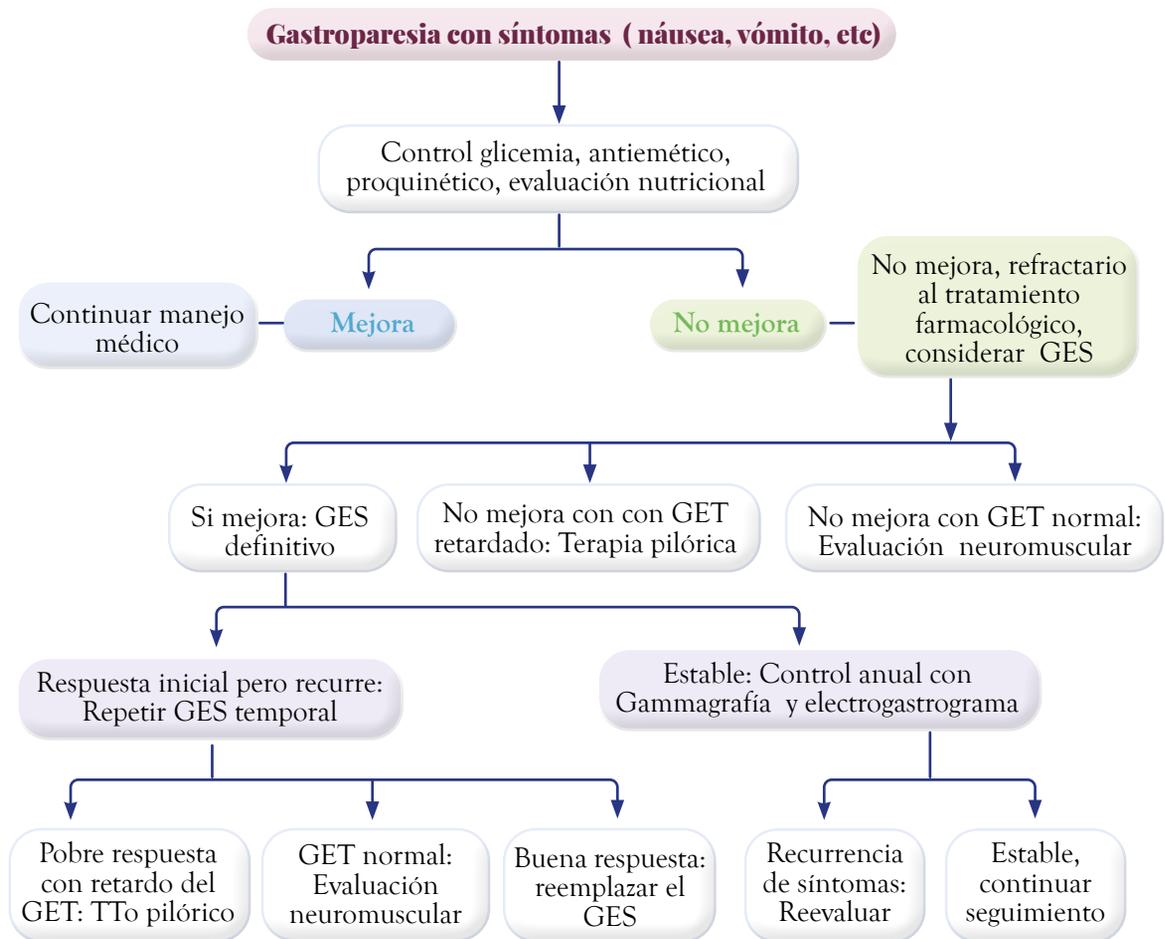


Figura 14.2. Diagrama de manejo escalonado con estimulador.

Fuente: adaptada y traducida de (88).

Gastrectomía laparoscópica

Para algunos, la gastrectomía laparoscópica es considerada una medida extrema; sin embargo, puede ser la última alternativa de manejo para pacientes en quienes han fallado las otras opciones de manejo tanto médico como quirúrgico, planteándose tanto una gastrectomía total como subtotal, cuya decisión en relación con su extensión está ligada a la severidad del cuadro. La vía de acceso abierta o por laparoscópica depende de la experticia del grupo, siendo ideal la vía laparoscópica.

Toxina botulínica

Esta opción de manejo se basa en observaciones de Mearin y colegas, quienes evidenciaron que un grupo de pacientes con gastroparesia presentaba periodos de una prolongada e intensa contracción del píloro o “píloro-espasmos”. (89) La toxina botulínica bloquea la liberación de la acetilcolina de las terminales presinápticas, generando una parálisis funcional. Su empleo en el tracto gastrointestinal se hizo en 1995, cuando se empleó en el tratamiento de pacientes con acalasia. (90) Con el paso de los años, sus usos se han ampliado, empleándose entonces para el manejo de un grupo de pacientes con gastroparesia. En estos casos, se emplea una inyección directa intrapilórica por vía endoscópica o incluso ecoendoscópica, inyectando de 20 a 25 U/mL de toxina en los cuatro cuadrantes. (91) El beneficio es claro, con mejoría de los síntomas a las

seis semanas del 55 % y aumento del promedio de vaciamiento para sólidos para sólidos del 27,8 % al 49 %. (92)

Calidad de vida y mortalidad

Los pacientes con gastroparesia, quienes ven afectada su actividad diaria, sufren de mayor depresión y ansiedad. Jaffe y colaboradores (93) identificaron también que los pacientes que sufren más náuseas y vómito tienen una peor calidad de vida. Asimismo, se ha documentado que este grupo de pacientes cursa con mayor grado de fatiga, encontrándose presente hasta en el 93 % de los pacientes, afectando también su calidad de vida. (94)

Esta fatiga posiblemente se explique por una baja ingesta, que lleva a depleción de los niveles de hierro y vitamina B12. No obstante, también es llamativo que, de acuerdo con los datos del National Institutes of Health Gastroparesis Clinical Research Consortium, el 45,7 % de los pacientes con gastroparesia tiene índices de masa corporal que oscilan entre obesos y en sobrepeso, y solo el 7,8 % de los pacientes está por debajo de su peso ideal. (95)

La mortalidad asociada a la gastroparesia puede ser explicada desde tres aspectos: 1) complicaciones asociadas a la gastroparesia, 2) complicaciones asociadas al tratamiento y 3) complicaciones asociadas a causas subyacentes. (37)

Como vemos, la gastroparesia es una patología inadvertida muchas veces en nuestra práctica clínica, tal vez por desconocimiento de sus características o, como se mencionó, porque consideramos el cuadro como otra entidad. También ignoramos claramente su fisiopatología y, por ende, carecemos de una claridad en cuanto a su manejo, más aún cuando vemos una diversidad en las características predominantes entre pacientes; sin embargo, el hecho de reconocer las posibles aristas del problema nos ha acercado a nuevas opciones de manejo, permitiendo mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes.

Referencias

1. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):18-37. DOI: 10.1038/ajg.2012.373
2. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-622. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.09.055
3. Rodríguez A, Zuleta J. De la fisiología del vaciamiento gástrico al entendimiento de la gastroparesia. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25(2):219-25.
4. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US upper gastrointestinal study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(6):543-52. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00153-9
5. Jung HK, Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Szarka LA, et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225-33. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.047
6. Wadhwa V, Jobanputra Y, Thota PN, Narayanan Menon KV, Parsi MA, Sanaka MR. Healthcare utilization and costs associated with cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(3):213-8. DOI: 10.1093/gastro/gow026
7. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kieran B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998;43(11):2398-404. DOI: 10.1023/a:1026665728213

8. Cherian D, Sachdeva P, Fisher RS, Parkman HP. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(8):676-81. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.04.027
9. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Koch KL, Abell TL, Nguyen L, *et al.* Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):427-38. DOI: 10.1111/nmo.12091
10. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, *et al.* Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1036-42. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8612991
11. Talley NJ, Locke GR 3rd, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, *et al.* Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut.* 2006;55(7):933-9. DOI: 10.1136/gut.2005.078634
12. Stanghellini V, Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut.* 2014;63(12):1972-8. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306084
13. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1346-52. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70012-5
14. Moshiree B, Potter M, Talley NJ. Epidemiology and Pathophysiology of Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019 Jan;29(1):1-14. doi: 10.1016/j.giec.2018.08.010
15. Choung RS, Locke GR 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):82-8. DOI: 10.1038/ajg.2011.310
16. Barkin JA, Czul F, Barkin JS, Klimas NG, Rey IR, Moshiree B. Gastric enterovirus infection: a possible causative etiology of gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2344-50. DOI: 10.1007/s10620-016-4227-x
17. Waseem SH, Idrees MT, Croffie JM. Neuroenteric staining as a tool in the evaluation of pediatric motility disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(8):30. DOI: 10.1007/s11894-015-0456-y
18. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Nguyen L, Abell TL, Koch KL, *et al.* Bloating in gastroparesis: severity, impact, and associated factors. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1492-502. DOI: 10.1038/ajg.2011.81

19. Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig Dis Sci.* 2010;55(9):2431-40. DOI: 10.1007/s10620-009-1076-x.
20. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Faussone-Pellegrini MS, Smyrk TC, *et al.* Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1575-85. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.046
21. Choi KM, Gibbons SJ, Nguyen TV, *et al.* Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2008;135(6):2055-64. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.003
22. Liu N, Abell T. Gastroparesis updates on pathogenesis and management. *Gut Liver.* 2017;11(5):579-89. DOI: 10.5009/gnl16336
23. Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, Hasler WL, Abell TL, Unalp-Arida A, *et al.* Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(7):567-76. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.003
24. Pasricha PJ, Parkman HP. Gastroparesis. Definitions and Diagnosis. *Gastroenterol Clin N Am.* 2015;44(1):1-7. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.001
25. Meyer JH, Elashoff J, Porterl Fink V, Dressman J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 13-millimeter spheres. *Gastroenterology.* 1988;94(6):1315-25. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90669-5
26. Hunt JN, Smith JL, Jiang CL. Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology.* 1985;89(6):1326-30. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90650-x
27. Travagli RA, Anselmi L. Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(7):389-401. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.76
28. Brener W, Hendrix TR, McHugh PR. Regulation of the gastric emptying of glucose. *Gastroenterology.* 1983;85(1):76-82.
29. Ehrlein HJ, Schemann J. *Gastrointestinal Motility.* Munich: Technische Universität München; 2005.
30. Adler JT. Artículo de revisión: Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 40th. ed. *J Surg Res.* 2008;158(1), 28-29. DOI: 10.1016/j.jss.2009.01.035
31. Ramkumar D, Schulze KS. The pylorus. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(S1):22-30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2005.00664.x

32. Pal A, Brasseur JG, Abrahamsson B. A stomach road or “Magenstrasse” for gastric emptying. *J Biomech.* 2007;40(6):1202-10. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2006.06.006
33. Deloose E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(5):271-285. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.57
34. Wilbur BG, Kelly KA. Effect of proximal gastric, complete gastric, and truncal vagotomy on canine gastric electric activity, motility, and emptying. *Ann Surg.* 1973;178(3):295-303. DOI: 10.1097/00000658-197309000-00009
35. Grover M, Farrugia G, Lurken MS, Bernard CE, Fausone-Pellegrini MS, Smyrk TC, *et al.* Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1575-85. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.046
36. Niwa H, Nakamura T, Fujino M. Endoscopic observation on gastric peristalsis and pyloric movement. *Gastroenterological Endoscopy.* 1975;17(2):236-42. DOI: 10.11280/gee1973b.17.236
37. Loganathan P, Gajendran M, McCallum. Clinical Manifestation and Natural History of Gastroparesis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2019;29(1):27-38. DOI: 10.1016/j.giec.2018.08.003
38. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, *et al.* Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res.* 2004;13(4):833-44. DOI: 10.1023/B:QURE.0000021689.86296.e4
39. Rentz AM, Kahrilas P, Stanghellini V, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, *et al.* Development and psychometric evaluation of the patient assessment of upper gastrointestinal symptom severity index (PAGI-SYM) in patients with upper gastrointestinal disorders. *Qual Life Res.* 2004;13(10):1737-49. DOI: 10.1007/s11136-004-9567-x
40. Hasler WL, Parkman HP, Wilson LA, Pasricha PJ, Koch KL, Abell TL, *et al.* Psychological dysfunction is associated with symptom severity but not disease etiology or degree of gastric retention in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(11):2357-67. DOI: 10.1038/ajg.2010.253
41. Pasricha PJ, Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP. White Paper AGA: gastroparesis: clinical and regulatory insights for clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.*

- 2017;15(8):1184-90. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.011
42. Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Burton D, Baxter K, Simonson J, *et al.* A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(6):635-43. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.01.009
43. Szarka L, Camilleri M. Evaluation of Patients with Suspected Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(1):39-54. DOI: 10.1016/j.giec.2018.08.004
44. Parkman HP. Assessment of gastric emptying and small-bowel motility: scintigraphy, breath tests, manometry, and SmartPill. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2009;19(1):49-55. DOI: 10.1016/j.giec.2008.12.003
45. Cassilly D, Kantor S, Knight L, Maurer AH, Fisher RS, Semler J, *et al.* Gastric emptying of a nondigestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy. *Neurogastroenterol Motil.* 2008; 20(4):311-9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01061.x
46. Saadi M, Yu D, Malik Z, Parkman HP, Schey R. Pyloric sphincter characteristics using EndoFLIP® in gastroparesis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(4):375-384. DOI:10.1016/j.rgmex.2018.02.013
47. Gourcerol G, Tissier F, Melchior C, Touchais JY, Huet E, Prevost G, *et al.* Impaired fasting pyloric compliance in gastroparesis and the therapeutic response to pyloric dilatation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(4):360-367. DOI:10.1111/apt.13053
48. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1230-4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00456.x
49. McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H, Behar J, Rhodes JB, Salen G, *et al.* A multicenter placebo-controlled clinical trial of oral metoclopramide in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care.* 1983;6(5):463-7. DOI: 10.2337/diacare.6.5.463.
50. Perkel MS, Moore C, Hersh T, Davidson ED. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying. *Dig Dis Sci.* 1979;24(9):662-6. DOI: 10.1007/BF01314461
51. Rao AS, Camilleri M. Artículo de revisión: Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(1):11-9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04189.x

52. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* 1999;33(4):429-40. DOI: 10.1345/aph.18003
53. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation.* 2000;102(16):1883-5. DOI: 10.1161/01.cir.102.16.1883
54. Youssef AS, Parkman HP, Nagar S. Drug-drug interactions in pharmacologic management of gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(11):1528-41. DOI: 10.1111/nmo.12614
55. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, *et al.* The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21(22):4112-9. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095
56. Fahler J, Wall GC, Leman BI. Gastroparesis-associated refractory nausea treated with aprepitant. *Ann Pharmacother.* 2012;46(12):e38. DOI: 10.1345/aph.1R484
57. Yang M, Li X, Liu S, Li Z, Xue M, Gao D, *et al.* Meta-analysis of acupuncture for relieving non-organic dyspeptic symptoms suggestive of diabetic gastroparesis. *BMC Complement Altern Med.* 2013;13(1):311. DOI: 10.1186/1472-6882-13-311
58. Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leeprakobboon K, Leelasettagool C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):95-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.046
59. Cherian D, Sachdeva P, Fisher RS, Parkman HP. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(8):676-81. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.04.027
60. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2006;130(2):296-303. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.019
61. Tack J, Sarnelli G. Serotonergic modulation of visceral sensation: upper gastrointestinal tract. *Gut.* 2002;51(1):i77-80. DOI: 10.1136/gut.51.suppl_1.i77
62. Chial HJ, Camilleri M, Burton D, Thomforde G, Olden KW,

- Stephens D. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(1):G13-7. DOI: 10.1152/ajpgi.00266.2002
63. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2398-404. DOI: 10.1023/a:1026665728213
 64. Nakamura K, Tomita T, Oshima T, Asano H, Yamasaki T, Okugawa T, *et al.* A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol.* 2017;52(5):602-10. DOI: 10.1007/s00535-016-1260-7
 65. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Artículo de revisión: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(4):379-90. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01867.x.
 66. Dumitrascu DL, Weinbeck M. Domperidone versus metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):316-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01721.x
 67. Carbone F, Rotondo A, Andrews CN, Holvoet L, Van Oudenhove L, Vanuytsel T, *et al.* 1077 A controlled cross-over trial shows benefit of prucalopride for symptom control and gastric emptying enhancement in idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2016;150(4):S213-4. DOI: 10.1016/S0016-5085(16)30792-2
 68. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, Holvoet L, *et al.* Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1265-74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000304
 69. Sarna SK. Cyclic motor activity; migrating motor complex: 1985. *Gastroenterology.* 1985;89:894-913. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90589-x
 70. Sanger GJ, Furness JB. Ghrelin and motilin receptors as drug targets for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(1):38-48. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.163
 71. Lacy BE, Weiser K. Gastric motility, gastroparesis, and gastric stimulation. *Surg Clin North Am.* 2005;85(5):967-87. DOI: 10.1016/j.suc.2005.05.005
 72. Camilleri M, McCallum RW, Tack JF, Spence SC, Gottesdiener K,

Fiedorek F. Relamorelin in patients with diabetic gastroparesis: efficacy and safety results from a phase 2b randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-week study (RM-131-009). *Gastroenterology*. 2017;152(5):S139-40. DOI: 10.1016/s0016-5085(17)30796-5

73. Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delporte C, Coulie B, Meulemans A, *et al.* Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut*. 2006;55(3):327-33. DOI: 10.1136/gut.2004.060426
74. Lembo A, Camilleri M, McCallum R, Sastre R, Breton C, Spence S, *et al.* Relamorelin reduces vomiting frequency and severity and accelerates gastric emptying in adults with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2016;151(1):87-96. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.038
75. Navas C, Patel N, Lacy B. Symptomatic Management of Gastroparesis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2019;29(1):55-70. DOI: 10.1016/j.giec.2018.08.005
76. Maranki JL, Lytes V, Meilahn JE, Harbison S, Friedenberg FK, Fisher RS, *et al.* Predictive factors for clinical improvement with Enterra gastric electric stimulation treatment for refractory gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2072-8. DOI: 10.1007/s10620-007-0124-7
77. Bortolotti M. Gastric electrical stimulation for gastroparesis: a goal greatly pursued, but not yet attained. *World J Gastroenterol*. 2011;17(3):273-82. DOI: 10.3748/wjg.v17.i3.273
78. Chu H, Lin Z, Zhong L, McCallum RW, Hou X. Treatment of high-frequency gastric electrical stimulation for gastroparesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(6):1017-26. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06999.x
79. Maranki JL, Lytes V, Meilahn JE, Harbison S, Friedenberg FK, Fisher RS, *et al.* Predictive factors for clinical improvement with Enterra gastric electric stimulation treatment for refractory gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2072-8. DOI: 10.1007/s10620-007-0124-7
80. McCallum RW, Lin Z, Forster J, Roeser K, Hou Q, *et al.* Gastric electrical stimulation improves outcomes of patients with gastroparesis for up to 10 years. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(4):314-9, e311. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.12.013
81. Parkman H. *Gastroparesis: an issue of Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 44. Philadelphia: Elsevier Health Science; 2015.
82. Toro JP, Lytle NW, Patel AD, Davis SS Jr, Christie JA, Waring JP, *et al.* Efficacy of laparoscopic pyloroplasty for the treatment of gastroparesis. *J Am*

- Coll Surg. 2014;218(4):652-60. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.024
- 2015;29(3):543-51. DOI: 10.1007/s00464-014-3720-6
83. Sarosiek I, Forster J, Lin Z, Cherry S, Sarosiek J, McCallum R. The addition of pyloroplasty as a new surgical approach to enhance effectiveness of gastric electrical stimulation therapy in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(2):134-e80. DOI: 10.1111/nmo.12032
 84. Zihni A, Dunst C, Swanström L. Surgical Management for Gastroparesis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am.* 2019;29(1):85-95 DOI: 10.1016/j.giec.2018.08.006
 85. Khashab MA, Stein E, Clarke JO, Saxena P, Kumbhari V, Chander Roland B, *et al.* Gastric peroral endoscopic myotomy for refractory gastroparesis: first human endoscopic pyloromyotomy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2013;78(5):764-8. DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.019
 86. Allemang MT, Strong AT, Haskins IN, Rodriguez J, Ponsky JL, Kroh M. How I do it: per-oral pyloromyotomy (POP). *J Gastrointest Surg.* 2017;21(11):1963-8. DOI: 10.1007/s11605-017-3510-2
 87. Shlomovitz E, Pescarus R, Cassera MA, Sharata AM, Reavis KM, Dunst CM, *et al.* Early human experience with per-oral endoscopic pyloromyotomy (POP). *Surg Endosc.* 2015;29(3):543-51. DOI: 10.1007/s00464-014-3720-6
 88. Atassi H, Abell TL. Gastric Electrical Stimulator for Treatment of Gastroparesis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(1):71-83. doi: 10.1016/j.giec.2018.08.013
 89. Mearin F, Camilleri M, Malagelada J-R. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 1986;90(6):1919-25. DOI: 10.1016/0016-5085(86)90262-3
 90. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN. Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med.* 1995;332(12):774-8. DOI: 10.1056/NEJM199503233321203
 91. Yin G, Tan W, Hu D. Endoscopic ultrasonography-guided intrapyloric injection of botulinum toxin to treat diabetic gastroparesis. *Dig Endosc.* 2016;28(7):759. DOI: 10.1111/den.12711
 92. Ezzeddine D, Jit R, Katz N, Gopalswamy N, Bhutani MS. Pyloric injection of botulinum toxin for treatment of diabetic gastroparesis. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(7):920-3. DOI: 10.1067/mge.2002.124739
 93. Jaffe JK, Paladugu S, Gaughan JP, Parkman HP. Characteristics of nausea and its effects on quality

of life in diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(4):317-21. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181eeb5e9

94. Cherian D, Paladugu S, Pathikonda M, Parkman HP. Fatigue: a prevalent symptom in gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(8):2088-95. DOI: 10.1007/s10620-012-2241-1

95. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ,

et al. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. *Gastroenterology*. 2011;140(1):101-15. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.015

96. Loganathan P, Gajendran M, McCallum. Clinical Manifestation and Natural History of Gastroparesis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2019;29(1):27-38. DOI: 10.1016/j.giec.2018.08.003

Precursores tumorales: atrofia, metaplasia, displasia, adenomas, pólipos

Fabián Valle Carrión, MD

Médico Internista, Gastroenterólogo Clínica Reina Sofía, Gastromedicall.

Abreviaturas: CG (cáncer gástrico), *H. pylori* (*Helicobacter pylori*), AG (atrofia gástrica), GA (gastritis atrófica), OLGA (*operative link on gastritis assessment*), GAC (gastritis atrófica crónica), MIG (metaplasia intestinal gástrica), DBG (displasia de bajo grado), DAG (displasia de alto grado), MI (metaplasia intestinal), ESPEM (spasmolytic polypeptide expressing), PGF (pólipos de glándulas fúndicas), EGD (esofagogastroduodenoscopia), IBP (inhibidores de la bomba de protones), PAF (poliposis adenomatosa familiar), ECL (células enterocromafines), PHG (pólipos hiperplásicos gástricos), TNE (tumores neuroendocrinos), ELB (endoscopia de luz blanca), ELB-AD (endoscopia de luz blanca de alta definición), MAPS (manejo de condiciones precancerosas epiteliales y lesiones en el estómago), CE-AD (cromoendoscopia de alta definición).

Introducción

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo, solo después del cáncer de pulmón y cáncer colorrectal en la mortalidad general. Aproximadamente uno de cada doce

mueres oncológicas son atribuibles al cáncer gástrico. El cáncer gástrico tiene la quinta incidencia más alta entre los cánceres, con un 5,7 % de todos los casos nuevos atribuibles a la enfermedad. Cada año se diagnostica más de un millón de nuevos casos de cáncer gástrico en

todo el mundo. Las áreas de alta incidencia son el Este de Asia, particularmente China, Japón, Korea del sur; el Este de Europa, Centroamérica y Suramérica. (1) Los factores de riesgo para CG incluyen sexo masculino, edad avanzada, ingesta elevada de sal, comidas preservadas con sal, carnes y pescados secos o ahumados, baja ingesta de vegetales y frutas frescas, tabaquismo, exposición a la radiación, bajos niveles de actividad física, obesidad y nivel socioeconómico bajo. (2) En Colombia esta es la segunda causa de mortalidad por cáncer en los hombres y la quinta en las mujeres. (3)

Es bien conocido que la ocurrencia de cáncer gástrico, en un alto porcentaje de casos, es un continuo proceso biológico, multietapa, comenzando con gastritis crónica superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y, finalmente, displasia y adenocarcinoma, (4) que son los últimos pasos de una cascada de cambios fenotípicos epiteliales desencadenados por una inflamación no autolimitada. (5) Por esto, es importante detectar tempranamente las lesiones precursoras para realizar el respectivo seguimiento y manejo.

El *Helicobacter pylori* es de lejos el agente etiológico más común de estos cambios inflamatorios y consecuentemente la mayor causa de cáncer gástrico no sindrómico frecuentemente referido como cáncer ambiental. (6, 7) La prevención primaria de la infección por *H. pylori* y su erradicación oportuna (antes de desarrollar cam-

bios atróficos extensos) son actualmente considerados como las estrategias más efectivas para prevenir el cáncer por esta causa. Más del 95 % de adenocarcinomas gástricos distales surge en glándulas de tipo intestinal en un antecedente de gastritis metaplásica-atrótica. (8)

Atrofia gástrica

La atrofia gástrica (AG) se diagnostica histológicamente por dos características específicas: 1) la presencia de células inflamatorias crónicas, incluyendo linfocitos y células plasmáticas que se extienden por la lámina propia, y 2) la pérdida de glándulas gástricas preexistentes. Según la ubicación del borde atrófico endoscópico, Kimura y Takemoto propusieron una clasificación endoscópica de atrofia gástrica que consta de dos tipos principales: tipo cerrado (tipo C) y tipo abierto (tipo O). (9) Estos se subdividen en 3 tipos C (C-1, C-2 y C-3) y 3 tipos O (O-1, O-2 y O-3) (**Figura 15.1**). El tipo cerrado C-1 es un patrón en el que los hallazgos atróficos endoscópicos no son visibles en el cuerpo, solo en el antro. En los tipos C-2 y C-3, el borde atrófico comienza desde la curvatura mayor del antro, llegando a la pared anterior, cruzando la curvatura menor y formando así un recinto casi simétrico. Por lo tanto, los hallazgos atróficos se reconocen parabólicamente por encima del ángulo. La diferenciación entre los tipos C-2 y C-3 se basa en la ubicación del borde atrófico en relación con la mitad del estómago

en la curvatura menor: el borde atrófico se encuentra por debajo de este nivel en el tipo C-2 y por encima en el tipo C-3. En los tipos abiertos, el área atrófica endoscópica está ampliamente extendida;

el borde atrófico no se encuentra en la curvatura menor, y se extiende entre la curvatura menor y la pared anterior en el tipo O-1, O-2, Y O-3, como se muestra en la **Figura 15.1**.

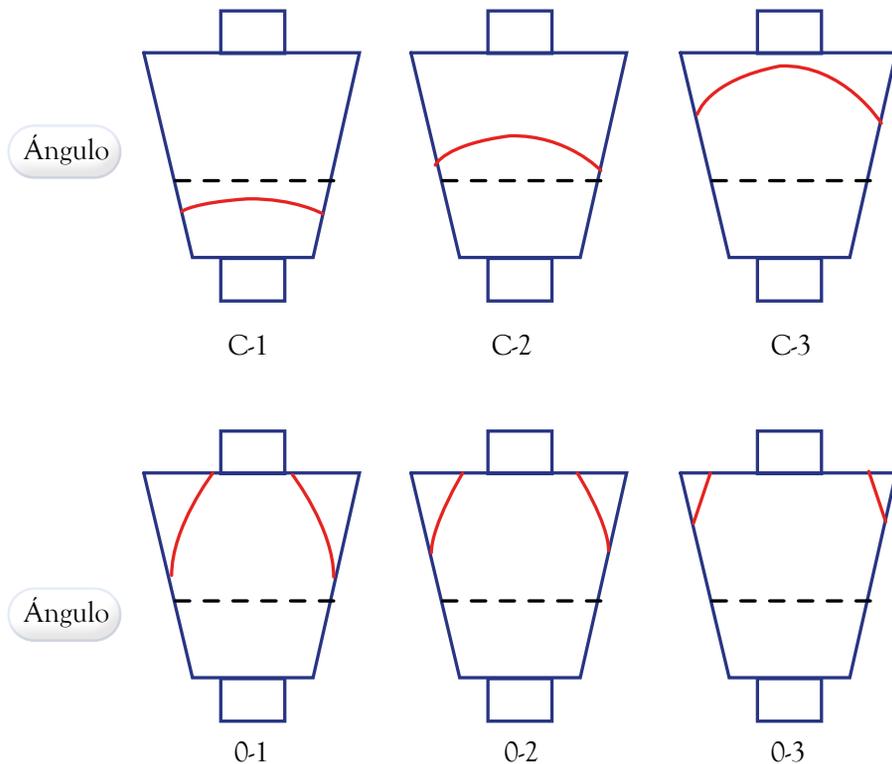


Figura 15.1. Extensión del borde atrófico (línea roja) y patrones de atrofia gástrica endoscópica según la clasificación de Kimura y Takemoto.

Fuente: adaptada de (9).

Existe una inconsistencia en el diagnóstico histopatológico de la severidad de la AG entre los patólogos, resultando en un pobre acuerdo interobservador por parte de los histopatólogos, cuando se estadia la AG con el sistema OLGA, basado en biopsias tomadas según el protocolo de Sydney. (10, 11) Sin embargo, recientes

estudios han demostrado que la estadificación endoscópica precisa de la severidad de la AG está fuertemente relacionada con el riesgo de adenocarcinoma gástrico, y que el acuerdo intra e interobservador de la evaluación de la gravedad endoscópica, en manos experimentadas, es de moderado a excelente. (10, 11) (**Figuras 15.2.A, 15.2.B**).

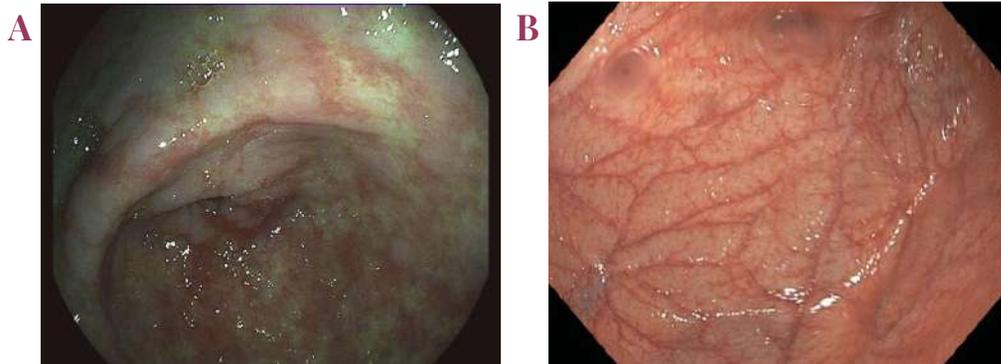


Figura 15.2. A. Se observa la presencia de atrofia en parches en la región antral; B. Atrofia generalizada donde se observa claramente la vasculatura gástrica.

Fuente: fotos del autor.

La prevalencia de gastritis atrófica crónica (GAC) en el mundo se correlaciona con la prevalencia de la gastritis asociada a la infección por *H. pylori*, que aumenta con la edad y tiende a ser más común en hombres. La prevalencia se determina por la endoscopia digestiva alta y niveles de pepsinógeno sérico. En la población occidental, la prevalencia varía de 0 a 8,3 %, (12, 13) dependiendo de la edad. Estudios realizados en áreas de alta incidencia como Japón y China mostraron una prevalencia de GAC de entre 33 y 84 %. (14, 15)

Los estudios que exploran el riesgo de progresión de la GAC a adenocarcinoma gástrico reportan un rango entre 0 y 10 %, con una incidencia anual (persona/año) < 1 % (rango 0-1,2 %), independientemente de si la población de estudio corresponde a un área de alto o bajo riesgo. (16, 17)

Un estudio de cohorte observacional sueco, basado en la población, revisó muestras de biopsias de 405.172 pacientes

en un periodo comprendido entre 1979-2011, demostrando que 1 en 50 pacientes con gastritis atrófica puede desarrollar adenocarcinoma gástrico dentro de 20 años (riesgo de progresión anual de 0,1 % (18)). Un segundo estudio de origen holandés, que explora los datos de seguimiento de 22.365 pacientes diagnosticados con GAC, encontró que la incidencia actual general del desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con AG fue del 0,1 %. (19) Esto aumentó a 0,25 % para metaplasia intestinal gástrica (MIG), 0,6 % para displasia de bajo grado (DBG), y 6 % para displasia de alto grado (DAG) en cinco años después del diagnóstico. Una revisión sistemática reciente encontró que la incidencia anual en algunos estudios varió de 0,1-0,5 %, pero no se realizó un análisis agrupado ya que hubo una heterogeneidad significativa entre estudios (estadística I² del 94 %) (16). Esto se explica particularmente por la pobre calidad de la evidencia en estas revisiones sistemáticas derivadas de pequeños estudios de

cohortes de pacientes de centros únicos. Utilizando la clasificación endoscópica, los investigadores japoneses encontraron que la incidencia acumulada de adenocarcinoma gástrico a cinco años es del 0,7 % en aquellos sin atrofia o que tienen AG leve, de 1,9 % con AG moderada y de 10 % con AG endoscópica grave. (20)

Metaplasia gástrica

La metaplasia es el reemplazo de un tipo celular diferenciado por otro tipo celular diferenciado maduro que normalmente no está presente en un tejido específico. (21) Es importante distinguir la metaplasia de la transdiferenciación, pues esta última es un proceso en el que un tipo celular diferenciado se convierte en un tipo celular completamente diferente, presente en el tejido. (22) La metaplasia puede ser inducida o acelerada por algún tipo de estímulo anormal (por ejemplo, ácido o base; un cambio en el pH; hormonas; humo de cigarrillo y alcohol). (23) En el contexto de un estímulo anormal, las células originales se adaptan al estrés ambiental cambiando la identidad. Si se elimina el estímulo que causó la metaplasia, no está claro si los tejidos pueden volver a su patrón normal de diferenciación; sin embargo, si la afeción que promueve la metaplasia persiste, la metaplasia puede progresar a displasia y ocasionalmente a malignidad.

La metaplasia intestinal gástrica (MIG) es un hallazgo común en estudios de pacientes sometidos a endoscopia diagnóstica del

tracto gastrointestinal superior, en particular, en aquellos con una infección por *H. pylori* actual o pasada. La prevalencia de MIG también aumenta con la infección por *H. pylori*, la edad del paciente, los fumadores y también con un pariente de primer grado con cáncer gástrico. La prevalencia general de MIG en aquellos que se someten a endoscopia de rutina varía del 13,8 al 19 % en Europa. (24, 25)

El riesgo de adenocarcinoma gástrico varía con el tipo y la extensión de MIG. Hay tres tipos histológicos de MIG. Con el tipo I o intestinal, denominado “MI completa”, que se caracteriza por un epitelio similar al del intestino delgado con pérdida de las mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC, MUC6), se observan enterocitos eosinofílicos con borde en cepillo, células caliciformes y ocasionales células de Paneth en la base de las glándulas; los tipos II y III o colónica, denominados “MI incompleta”, se diferencian entre sí en que el tipo II expresa sialomucinas, y el tipo III expresa sulfomucinas. Se ha sugerido que la MI incompleta conlleva un mayor riesgo de cáncer en comparación con la MI completa. (26, 27) Un estudio portugués mostró que el 31 % y el 6,9 % de aquellos pacientes con “MI incompleta” desarrollaron displasia de bajo grado (DBG) y displasia de alto grado (DAG), respectivamente, en comparación con solo el 8% de aquellos con MI completa, que desarrollaron solo (DBG). (28, 29) Por lo tanto, el subtipo histológico puede desempeñar un papel en el establecimiento del riesgo de cáncer

gástrico, aunque debe tenerse en cuenta que solo una minoría de pacientes con cáncer gástrico invasivo parece tener una MI incompleta. Además, debe considerarse que el diagnóstico tradicional de MI completa o incompleta se realiza utilizando métodos de tinción enzimática-histoquímica que dependen en gran medida de la persona que los evalúa y, por lo tanto, no son reproducibles.

El alcance de la distribución de MIG parece ser de importancia clave. Se han descrito cuatro patrones de distribución MIG. (30) El primer tipo, el MIG focal, consiste en focos dispersos, principalmente en la

curvatura menor y la incisura. El segundo tipo, el MIG predominantemente antral, involucra la mayor parte del antro e incisura angularis. Estos dos patrones, con una afectación menos extensa de la mucosa gástrica, consisten casi exclusivamente en tipo completo de MI. El tercer tipo, el MIG *magenstrasse*, se extiende a lo largo de la curvatura menor desde el cardias hasta el píloro, lo que también implica la curvatura mayor del antro prepilórico. El cuarto, el MIG difuso, involucra toda la mucosa gástrica, con la excepción de las áreas fúndicas. Estos tipos más extensos tenían un mayor predominio de MI incompleta. (Figuras 15.3A y 15.3.B).

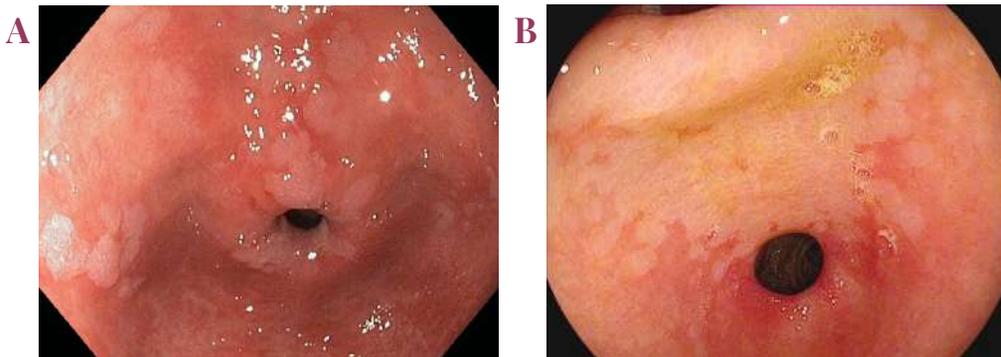


Figura 15.3. A. Se observan focos de metaplasia intestinal en parches en la región antral; B. Se observa metaplasia extensa que compromete la región antral y la incisura angularis.

Fuente: fotos del autor.

La metaplasia intestinal gástrica en el estómago glandular surge en el contexto de gastritis atrófica. Otra variedad de metaplasia es la intestinal llamada SPEM (por las siglas de *Spasmolytic Polypeptide Expressing Metaplasia*), que es morfológicamente similar a las glándulas de Brunner del duodeno; esta se identifica por ser diastasa PAS-positiva y por la expresión

de factor Trefoil 2 y Muc6. (31, 32) Esta alteración consiste en la presencia de mucosa antral en cuerpo gástrico. El linaje celular corresponde a células secretantes de mucina de las glándulas profundas del antro, tal vez directamente de las células principales o células madre del istmo gástrico, y puede ser originada por una gastritis autoinmune.

Displasia gástrica

La prevalencia endoscópica de la displasia gástrica varía del 0,5 al 3,7 % en los países occidentales y del 9 al 20 % en áreas con una alta incidencia de adenocarcinoma gástrico. (33, 34) La identificación de displasia gástrica también debe alertar al endoscopista sobre la posibilidad de cáncer gástrico sincrónico. Los estudios han demostrado que la incidencia de adenocarcinoma gástrico sincrónico en personas con displasia gástrica es de hasta un 30 %. (33)

La detección de la displasia gástrica y el cáncer gástrico temprano es notoriamente difícil, debido a que los hallazgos a menudo son sutiles y la falta de aspectos endoscópicos bien definidos bajo inspección de luz blanca. Las características comúnmente descritas, pero no exhaustivas, incluyen diferencias en el color (es decir, más rojo o pálido), pérdida de vascularización, ligera elevación o depresión, nodularidad, engrosamiento y convergencia o aplanamiento anormal de los pliegues. (35, 36) Por lo tanto, la limpieza óptima de las mucosas y las secreciones es esencial para permitir la búsqueda continua y meticulosa de áreas con características diferentes de la mucosa circundante. (37, 38)

El recurso de la cromoendoscopia con solución índigo carmín (0,2 %) o cromoendoscopia digital (NBI), la imagen espectral flexible (FICE), i-Scan, imagen láser azul, se recomienda comúnmente para mejorar el contraste y la visualización de áreas de

análisis o anomalías de la mucosa. Las áreas de displasia pueden presentarse en todo el estómago, con un ligero predominio en el antro y a lo largo de la curvatura menor, y su tamaño puede variar de unos pocos milímetros a centímetros.

La OMS reiteró recientemente la clasificación de la displasia/neoplasia intraepitelial, (39) reconociendo el uso generalizado de la *displasia* como *neoplasia intraepitelial*, y utilizando estos términos como sinónimos. La clasificación de Viena modificada, que en el 2000 reunió a 31 patólogos de 12 países diferentes, (40) concluyó que las neoplasias gastrointestinales epiteliales se deben clasificar así:

- **C1.** Negativo para neoplasia/displasia intraepitelial
- **C2.** Indefinido para neoplasia/displasia intraepitelial
- **C3.** Neoplasia intraepitelial de bajo grado/displasia.
- **C4.** Neoplasia intraepitelial de alto grado, no invasiva
 - 4.1. Adenoma de alto grado/displasia
 - 4.2. Carcinoma no invasivo (carcinoma *in situ*)
 - 4.3. Sospecha de carcinoma invasivo
- **C5.** Neoplasia invasiva intramucosa/carcinoma intramucoso
 - 5.1. Carcinoma intramucoso
 - 5.2. Carcinoma submucoso o más profundo

El sistema de clasificación de la displasia de Viena se desarrolló para estandarizar la definición de la displasia y la neoplasia gástrica entre los patólogos japoneses y occidentales. El carcinoma se diagnostica en Japón con base en los cambios en la citología y la arquitectura del tejido sin tomar en cuenta la invasión; en cambio, en Occidente, se basa en la invasión a la lámina propia, lo que enfatiza la invasión como un indicador del potencial metastásico.

Un estudio reciente que utiliza la secuenciación profunda de ADN dirigida a 67 genes relacionados con cáncer gástrico detectó mutaciones APC en todas las DBG y también en algunos casos de DAG. (41) Sin embargo, APC y TP53 parecían ser mutuamente excluyentes, estando este último solo presente en DAG y CG intramucoso diminuto (diámetro < 10 mm). El análisis de la frecuencia del alelo de la variante tumoral sugiere que la mutación TP53 es el evento inicial en el CG intramucoso mutada por TP53. Es importante destacar que este estudio sugirió que la evolución lineal de DBG a DAG es rara, y que los eventos mutacionales tempranos determinan la evolución de las lesiones displásicas. Las mutaciones de APC tempranas conducen a DBG, mientras que las mutaciones de TP53 conducen a DAG que después de otras aberraciones genómicas evolucionan posteriormente a CG temprano.

Tanto DBG como DAG tienen el potencial de progresar a carcinoma. Por lo

tanto, es importante predecir el riesgo de transformación maligna en el momento del diagnóstico de estas lesiones. Sin embargo, el riesgo real de progresión a cáncer por displasia sigue sin estar claro. De hecho, los estudios de seguimiento a largo plazo bien definidos, los protocolos de muestreo de biopsia bien diseñados y la obtención del consentimiento informado del paciente pueden ser problemáticos en los ensayos clínicos en términos de aclarar la historia natural de la displasia gástrica. El riesgo de cambio maligno aumenta con el grado histológico de la displasia. Estudios previos han demostrado consistentemente que los pacientes con DAG tienen un alto riesgo de progresión a carcinoma o carcinoma sincrónico. Se ha informado que la tasa de cambio maligno de DAG oscila entre el 60 y el 85 % en un intervalo medio de 4 a 48 meses. (42, 43) Un estudio de cohorte a nivel nacional en los países bajos demostró que un 25 % de los pacientes con DAG recibió un diagnóstico de cáncer gástrico dentro de un año del diagnóstico inicial, lo que confirmó el alto riesgo de cambio maligno en la DAG. (20) En comparación con la DAG, la DBG tiene un menor riesgo de progresión a carcinoma. Se ha documentado que la DBG regresa de un 38 a un 75 % y persiste de un 19 a un 50 % de los casos. (44) De los casos de DBG, 0 a 23 % exhibe cambios malignos dentro de una media de 10 a 48 meses. (43, 45-48) Estudios observacionales recientes han confirmado el bajo riesgo de cambio maligno en pacientes con DBG 3 a 9 %. (43-47)

Pólipos gástricos

Adenomas gástricos (neoplasia intraepitelial elevada)

El pólipo neoplásico gástrico más común es un crecimiento displásico epitelial, comúnmente denominado *adenoma*, a pesar de la nueva nomenclatura (neoplasia intraepitelial elevada) sugerida por la Organización Mundial de la Salud. (39, 49) En el mundo industrializado occidental, los adenomas gástricos esporádicos relacionados con *H. pylori* se han vuelto raros y representan menos del 1 % de todos los pólipos gástricos. Esto contrasta notablemente con algunas regiones de Asia oriental, donde la incidencia de cáncer gástrico sigue siendo alta y los adenomas gástricos aún constituyen aproximadamente una cuarta parte de todos los pólipos gástricos. (50, 51) Similar a los pólipos hiperplásicos, los adenomas gástricos ocurren con frecuencia parecida en hombres y mujeres, más comúnmente en las décadas sexta y séptima de la vida. Histológicamente, se clasifican de manera similar a los adenomas de colon con distinciones tubulares, vellosas y tubulovellosas. (Figura 15.4) Endoscópicamente, tienen una apariencia lobulada aterciopelada y generalmente son solitarios; aunque se pueden encontrar en cualquier parte del estómago, se encuentran con mayor frecuencia en el antro. Los pólipos que son mayores de 2 cm y tienen histología vellosa tienen un mayor riesgo de neoplasia (28-40 %). (52, 53) La presencia de displasia de alto grado se asocia con

un mayor riesgo de cáncer gástrico invasivo tanto dentro del pólipo como en áreas sincrónicas del estómago. (54, 55)



Figura 15.4. Adenoma tubulovellosos.

Fuente: foto del autor.

Los adenomas gástricos consisten en células epiteliales displásicas que a menudo surgen en un contexto de atrofia y metaplasia intestinal típicamente asociada con la infección por *H. pylori*. Al igual que en el colon, los adenomas gástricos pueden verse como parte de una secuencia que conduce desde la displasia al carcinoma. Cuanto más grande es un pólipo adenomatoso, mayor es la probabilidad de que contenga focos de adenocarcinoma. Se han informado adenocarcinomas sincrónicos, en otras áreas del estómago, en hasta el 30 % de los pacientes con adenomas que contienen focos de adenocarcinoma. (56, 57)

Otros pólipos gástricos

Un pólipo es una lesión proliferativa o neoplásica de la membrana mucosa, dirigida hacia la luz gastrointestinal, que se proyecta desde la mucosa circundante y que tiene cabeza y (en ocasiones) pedículo. (58) Algunos pólipos gástricos tienden a tener

una transformación maligna en cáncer y el cáncer gástrico es la tercera causa más común de muerte relacionada con el cáncer en el mundo, y sigue siendo difícil de curar debido a que se encuentra en etapa avanzada en el momento del diagnóstico.

Los pólipos gástricos se detectan entre el 1 y el 6% de las endoscopias gastrointestinales superiores y en el 0,1 y el 0,8 % de las autopsias. (59, 60) Todavía hace varios años los pólipos gástricos eran dos veces más frecuentes en el antro que en el cuerpo del estómago. Sin embargo, parece que su ubicación ha cambiado en los últimos 10 años. La incidencia de pólipos aumentó en el cuerpo del estómago (19% vs. 32%) y disminuyó en el antro (46% vs. 24%). (61) Además, se observó una distribución de edad alterada de pólipos gástricos en la última década. Los pacientes de 45 a 59 años tienen actualmente dos veces más pólipos gástricos que hace 10 años, pero la relación inversa se observa en pacientes de 60 años y más. (62)

De acuerdo con la clasificación macroscópica de Yamada e Ichikawa, los pólipos se pueden dividir así: 1) pólipos planos, es decir, ligeramente elevados y con márgenes confusos, altura < 2,5 mm (ancho de pinzas de biopsia cerradas); 2) pólipos sésiles, es decir, elevado con un borde distintivo en la base, pero sin una muesca, cuya altura excede los 2,5 mm; 3) pólipos semipedunculados, es decir, elevado con márgenes distintos y muesca clara en la base, pero sin pedúnculo y 4) pólipos pedunculados. (62) Los pólipos epiteliales

gástricos incluyen pólipos de glándulas fúndicas, pólipos hiperplásicos y pólipos adenomatosos. (63, 64)

Pólipos de glándulas fúndicas

Los pólipos de las glándulas fúndicas (PGF) son el tipo más común de pólipos detectados en EGD en países occidentales. En un gran estudio patológico reciente, se diagnosticaron PGF en aproximadamente el 6 % de los pacientes que tenían EGD y representaban el 74 % de todos los pólipos gástricos sometidos a evaluación histopatológica. (59) Endoscópicamente, los pólipos de las glándulas fúndicas suelen ser múltiples, pequeños (< 1 cm) y parecen lisos, vidriosos y sésiles. (Figura 15.5) Mediante imágenes de banda estrecha, tienen una apariencia de panal con vasculatura densa, un patrón inespecífico que también se puede ver en pólipos hiperplásicos. (65) Estos pólipos se presentan en tres contextos clínicos distintos: pólipos esporádicos, pólipos asociados con el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y pólipos sindrómicos (es decir, síndrome de poliposis adenomatosa familiar (PAF).

Estos pólipos son causados por una mutación activadora del gen beta-catenina, que está involucrado en las vías de señalización del crecimiento celular. (66, 67) Este subtipo de PGF no se asocia con gastritis atrófica, y la prevalencia de *H. pylori* por infección es bajo; (68, 69) de hecho, *H. pylori* parece tener un efecto protector sobre PGF, ya que su erradicación está

asociada con la regresión de pólipos. (70) El riesgo de displasia en estos pólipos es diminuto, con una probabilidad menor de 1 % de malignidad. (71)



Figura 15.5. Múltiples pólipos de glándulas fúndicas.

Fuente: fotos del autor.

Desde 1993, ha habido múltiples informes sobre el papel de los inhibidores de bomba de protones (IBP) en el desarrollo de pólipos gástricos. (63, 72) Un estudio encontró PGF en el 23 % de los pacientes con IBP, en comparación con una incidencia del 12 % en pacientes que no tomaban IBP. (72) Otros grandes estudios de pacientes que han estado en terapia IBP a largo plazo (definida como ≥ 5 años) tuvieron una prevalencia cuatro veces mayor para el desarrollo de PGF. (63-73) Por otra parte, el retiro de la terapia con IBP posteriormente condujo a una reducción en las PGF. Además de inducir hiperplasia

de células enterocromafines (ECL), los IBP causan dilatación característica de las glándulas oxínticas y las protuberancias de las células parietales, lo que resulta en una apariencia glandular histológicamente serrada. (72-74)

Pólipos hiperplásicos

Los pólipos hiperplásicos gástricos pueden ser únicos (68%-75%) o múltiples, se pueden presentar aislados o como parte de síndromes polipósicos hiperplásicos (más de 50 pólipos) (75) Los pólipos hiperplásicos son proliferaciones inflamatorias de las células foveolares (células epiteliales productoras de mucina que recubren la superficie gástrica), los pólipos hiperplásicos constituyen del 18 %-70 % de todos los pólipos gástricos. (Figura 15.6)

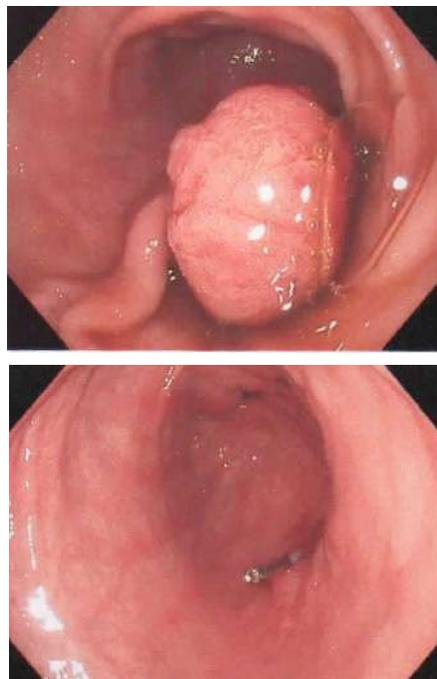


Figura 15.6. Pólipos hiperplásicos.

Fuente: fotos del autor.

Cuando los infiltrados inflamatorios son prominentes, se puede referir a ellos como *pólipos inflamatorios*; cuando la hiperproliferación de las células foveolares es la característica más destacada con elevaciones mucosas alargadas y tortuosas, se conoce como *hiperplasia foveolar polipoide*. Los pólipos por lo general son únicos y escasos, se observan con mayor frecuencia en pacientes con gastritis por *H. pylori* (25 %), y pueden ser lisos, de color rojo, cubiertos por fibrina, protuberantes; suelen ser pequeños de (0,5 a 1,5 mm) o pueden ser de mayor tamaño, como masas lobuladas y pediculadas cubiertas de erosiones superficiales. (1)

La asociación clásica de pólipos hiperplásicos gástricos ha sido con atrofia de la mucosa causada por infección por *H. pylori* o gastritis autoinmune. En los países occidentales los pólipos hiperplásicos han pasado a ser el tipo más común de pólipo gástrico encontrado en endoscopia; por lo menos 20 % de ellos son igualmente frecuentes en hombres y mujeres, entre la sexta y séptima década de la vida. Endoscópicamente, se encuentran con mayor frecuencia en el antro y predominantemente múltiples. (2)

Los pólipos hiperplásicos pueden surgir como una respuesta hiperproliferativa a una lesión tisular (erosiones o úlceras), acompañados por el aumento de exfoliación celular. Esta hiperplasia foveolar resultante es reconocida como un hallazgo prominente de gastropatía química y, en menor grado, en la gastritis por *H. pylori*. (3)

Los pólipos hiperplásicos pueden presentar displasia (1,9 %-19 %) y transformación maligna (0,6 %-2,1 %), (4-5) especialmente cuando son mayores a 1 cm, y en el estómago posgastrectomía, (6) un pólipo hiperplásico-displásico está asociado con un riesgo aumentado de lesiones neoplásicas sincrónicas alrededor de la mucosa de aproximadamente 6 % de los casos.

Si se encuentra focos de displasia o de carcinoma intramucoso, pero el tallo no está comprometido, la lesión puede considerarse resecada por completo y con mucha probabilidad curada. (7) La resección de la lesión polipoide siempre debe ir acompañada de una muestra adicional de la mucosa no afectada, para obtener información confiable sobre la topografía, gravedad de la gastritis y la atrofia de fondo.

Pólipos fibroides inflamatorios

Los pólipos fibroides inflamatorios (también conocidos como tumores de Vanek) son lesiones extremadamente raras que representan menos del 0,1 % de todos los pólipos gástricos. (83) Endoscópicamente, suelen ser firmes, solitarios, sésiles o pediculados y, a menudo, ulcerados. Las características histológicas de estos pólipos son distintivas: consisten en proliferaciones submucosas de células fusiformes, vasos pequeños y un infiltrado inflamatorio conspicuo con predominio de eosinófilos. Por tanto, estos pólipos se denominan ocasionalmente (e inexactamente) *granulomas eosinofílicos*. La mucosa adyacente por lo general no presenta

complicaciones. Se desconoce la patogenia de estas lesiones, aunque se ha documentado una tendencia familiar. (84) La tinción inmunohistoquímica sugiere que estos pólipos tienen un origen de células dendríticas. (85) Un estudio reciente encontró que el 70 % de los pólipos de fibromas inflamatorios contienen mutaciones de ganancia de función en el gen del polipéptido del receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas, similares a las encontradas en los GIST negativos para CD117, lo que sugiere la posibilidad de un proceso neoplásico.

La mayoría de los pólipos fibroides inflamatorios son asintomáticos, pero se ha informado que los pólipos más grandes causan dolor abdominal, saciedad temprana, anemia y obstrucción de la salida gástrica. (86) El aspecto de la ecografía endoscópica, caracterizado por un margen indistinto, una lesión homogénea hipoeoica y la ubicación dentro de la segunda o tercera capa con una cuarta capa intacta, puede ser útil para establecer el diagnóstico. (87, 88).

Discusión

El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal representa el resultado final de la secuencia inflamación-atrofia-metaplasia-displasia-carcinoma, conocida como cascada de Correa. (89-93) La gastritis atrófica crónica y la metaplasia intestinal (MI) se consideran *condiciones precancerosas* porque confieren independiente-

mente un riesgo de desarrollo de cáncer gástrico y hacen parte del contexto en el que pueden ocurrir displasia y adenocarcinoma. (90, 94-96) Se han realizado múltiples esfuerzos para clasificar los individuos según la gravedad o el alcance de estos cambios. Las etapas avanzadas de la gastritis atrófica deben definirse como atrofia significativa (moderada a marcada) o como MI (como el mejor y más confiable marcador de atrofia) que afecta tanto al antro como al cuerpo de la mucosa.

En el estudio de manejo de condiciones precancerosas epiteliales y lesiones en el estómago MAPS I, el vínculo operativo de Evaluación de la Gastritis (OLGA) y Enlace Operativo en la Evaluación de la Gastritis basada en la Metaplasia Intestinal (OLGIM) fueron propuestos para la estadificar la atrofia y la MI respectivamente. Actualmente, se dispone de una gran cantidad de pruebas, consolidadas en un metaanálisis reciente, que determina la confiabilidad de OLGA/OLGIM, con pequeñas diferencias con respecto al valor predictivo del riesgo de cáncer gástrico. (97)

Un estudio reciente señaló que la probabilidad de progresión a cáncer gástrico en estadios de OLGIM alto versus bajo, comparado con estadios alto versus bajo (OLGA), es dos veces mayor. (98) OLGIM se puede aplicar ampliamente con mayor precisión y rentabilidad, y también tiene requisitos técnicos más bajos con respecto a la orientación de las muestras de biopsia;

por tanto, los estadios OLGIM III y IV pueden identificar a los pacientes con un mayor riesgo de cáncer gástrico. (97, 98)

Las condiciones precancerosas gástricas son frecuentes en la población general (aunque con una amplia variabilidad geográfica según la prevalencia de infección por *H. pylori*). Se ha informado que la incidencia anual de cáncer gástrico es de entre el 0,1 y el 0,25 % en pacientes con gastritis atrófica crónica, y del 0,25 % en pacientes con MI, y puede ser tan alta como 1,36 % persona-año para cualquier neoplasia gástrica (incluidas displasia y tumores neuroendocrinos). (99, 100) Se notificaron incidencias acumuladas de cáncer gástrico del 2,4 % a los 10 años en pacientes con MI, y un estudio sueco informó una incidencia acumulada a los 20 años de aproximadamente el 2 % en pacientes con gastritis atrófica y del 2,5 % en pacientes con MI. (19) Un estudio japonés encontró una mayor incidencia acumulada de cáncer gástrico a los cinco años, alcanzando el 1,9-10 % en pacientes con atrofia endoscópica extensa y el 5,3-9,8 % en pacientes con MI. (21)

La vigilancia de pacientes con condiciones precancerosas permite la detección de lesiones en estadios precoces (en una proporción significativa, susceptibles de resección endoscópica) y fue recomendada en la Guía MAPS I en pacientes con atrofia extensa o MI (tanto en cuerpo como en antro). La extensión de los cambios preneoplásicos se identificó como un factor de riesgo de progresión, así como

los antecedentes familiares de cáncer gástrico y MI incompleta tipo III.

Los estudios clásicos de la endoscopia de luz blanca convencional (ELB) mostraron que la correlación entre los hallazgos histológicos y endoscópicos para el diagnóstico de afecciones precancerosas gástricas fue deficiente. (101-105) Sin embargo, estudios recientes con (ELB) de alta definición (ELB-AD) presentaron resultados prometedores. Para las condiciones preneoplásicas, un estudio transversal mostró que ELB-AD tenía una precisión global del 88 % para el diagnóstico de MI con una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 94 %. (106) En un estudio prospectivo multicéntrico en tiempo real, la precisión global de ELB-AD fue del 83 %, con una especificidad del 98 % para MI pero con solo un 53 % de sensibilidad. (107) Estos resultados se confirmaron en otro estudio prospectivo multicéntrico, que mostró una especificidad del 98 % para MI, pero nuevamente con una sensibilidad baja del 59 %. (37) Para el diagnóstico de lesiones neoplásicas, estos dos estudios mostraron sensibilidades bajas del 74 % y 29 %, respectivamente, aunque las especificidades fueron superiores al 95 %. (107, 108) ELB-AD con aumento puede mejorar estos resultados; sin embargo, los datos son demasiado escasos para proporcionar conclusiones definitivas. (109-111) Así, si bien estos resultados para ELB-AD son satisfactorios para MI y para lesiones neoplásicas precoces, distan mucho de ser perfectos, particularmente en lo que respecta a la sensibilidad en el diagnóstico de estas lesiones.

Las diferentes cepas de *H. pylori* varían en su potencial carcinogénico, y las que contienen factores de virulencia, como la proteína del antígeno asociado a la citotoxina (*cagA*) y la toxina vacuolante A (*vacA*), inducen un mayor grado de inflamación y aumentan el riesgo de padecer enfermedades gástricas y cáncer. (112-117) Sin embargo, no hay estudios que aborden la utilidad clínica de la genotipificación de cepas de *H. pylori* con respecto al manejo y vigilancia de afecciones/lesiones gástricas precancerosas.

Conclusiones

Como resumen del manejo de las lesiones precursoras del cáncer gástrico, se debe tener en cuenta lo siguiente: a) cuando la atrofia y la metaplasia intestinal comprometen dos áreas del estómago, se consideran estados avanzados e implican mayor riesgo de cáncer gástrico, donde radica la importancia de utilizar los sistemas OLGA y OLGIM, y por lo que se debe realizar seguimiento endoscópico cada tres años; b) las lesiones gástricas focalizadas con displasia de bajo o alto grado deben ser reseca- das idealmente de manera endoscópica; c) en los pacientes con displasia de bajo grado y alto grado sin lesión focal inicialmente se debe revisar la patología por segundo patólogo y, si persiste el diagnóstico patológico, se debe realizar nueva endoscopia de magnificación inmediata, pero si no se evidencia lesión focal en este nuevo examen, se debe realizar control endoscópico a los seis meses, en

los casos con displasia de alto grado, y al año, en los casos de bajo grado; d) en pacientes con lesiones precursoras de cáncer gástrico o cáncer gástrico tratado con remanente gástrico se debe erradicar el *H. Pylori*; e) en pacientes con precursores de cáncer gástrico que tengan antecedente familiar de cáncer gástrico se debe realizar un seguimiento cada uno o dos años, y f) los pólipos gástricos deben ser reseca- dos para su estudio histopatológico, pues solo los hiperplásicos menores de 5 mm podrían observarse. (75, 118)

Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lessaffre E, Dyer A, et al. Dietary Salt, Nitrate and Stomach Cancer Mortality in 24 Countries. *Int J Epidemiol.* 1996;25(3):494-504. DOI: 10.1093/ije/25.3.494
3. Valencia O, Lopes G, Sánchez P, Acuña L, Uribe D, González J, et al. Incidence and Prevalence of Cancer in Colombia: The Methodology Used Matters. *J Glob Oncol.* 2018;4:1-7. DOI: 10.1200/JGO.17.00008

4. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988;48(13):3554-60.
5. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ.* 2004;157:301-10.
6. Graham DY. Helicobacter Pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology.* 2015;148(4):719-31.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040
7. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, *et al.* Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1113-24.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.028
8. Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N, *et al.* Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut.* 2016;65(5):721-5. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310846
9. Kimura K, Satoh K, Ido K, Taniguchi Y, Takimoto T, Takemoto T. Gastritis in the Japanese stomach. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;214:17-20. DOI: 10.3109/00365529609094509
10. Miwata T, Quach DT, Hiyama T, Aoki R, Le HM, Tran PL, *et al.* Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:95. DOI: 10.1186/s12876-015-0327-x
11. Leja M, Funka K, Janciauskas D, Putnins V, Ruskule A, Kikuste I, *et al.* Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(6):694-9. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835e3397
12. Toyoshima O, Yamaji Y, Yoshida S, Matsumoto S, Yamashita H, Kanazawa T, *et al.* Endoscopic gastric atrophy is strongly associated with gastric cancer development after Helicobacter Pylori eradication. *Surg Endosc.* 2017;31(5): 2140-8. DOI: 10.1007/s00464-016-5211-4
13. Webb PM, Hengels KJ, Møller H, Newell DG, Palli D, Elder JB, *et al.* The epidemiology of low serum pepsinogen A levels and an international association with gastric cancer rates. EUROGAST Study Group. *Gastroenterology.* 1994;107(5):1335-44. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90535-5
14. Choi CE, Sonnenberg A, Turner K, Genta RM. High Prevalence of Gastric Preneoplastic Lesions in East Asians and Hispanics in the USA. *Dig Dis Sci.* 2015 Jul;60(7):2070-6. DOI: 10.1007/s10620-015-3591-2
15. Namekata T, Miki K, Kimmey M, Fritsche T, Hughes D, Moore D, *et*

- al.* Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter Pylori* infection among Japanese Americans in Seattle. *Am J Epidemiol.* 2000;151(8):20-30. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010282
16. Adamu MA, Weck MN, Gao L, Brenner H. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(7):439-48. DOI: 10.1007/s10654-010-9482-0
 17. Spence AD, Cardwell CR, McMenamin UC, Hicks BM, Johnston BT, Murray LJ, *et al.* Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):157. DOI: 10.1186/s12876-017-0708-4
 18. Vanella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol.* 2012;18(12):1279-85. DOI: 10.3748/wjg.v18.i12.1279
 19. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015;351:h3867. DOI: 10.1136/bmj.h3867
 20. 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(4):945-52. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071
 21. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, *et al.* Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter Pylori* eradication. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(4):618-24. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.791
 22. Slack JM, Tosh D. Transdifferentiation and metaplasia-switching cell types. *Curr Opin Genet Dev.* 2001;11(5):581-6. DOI: 10.1016/s0959-437x(00)00236-7
 23. Jopling C, Boue S, Izpisua Belmonte JC. Dedifferentiation, transdifferentiation and reprogramming: three routes to regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(2):79-89. DOI: 10.1038/nrm3043
 24. Slack JM. Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(5):369-378. DOI: 10.1038/nrm2146
 25. Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, Arkkila PE. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis.* 2008;40(5): 355-60. DOI: 10.1016/dld.2007.12.012

26. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of *Helicobacter pylori* Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:1-6. DOI: 10.1155/2015/434039
27. Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R, *et al.* Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(3):30-6. DOI: 10.4251/wjgo.v4.i3.30
28. González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, Bonet C, Berdasco M, López C, *et al.* Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):953-8. DOI: 10.1111/jgh.13249
29. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lomba-Viana H, Silva R, Moreira-Dias L. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol.* 2004;57(2): 177-82. DOI: 10.1136/jcp.2003.11270
30. Cassaro M, Rugge M, Gutiérrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1431-8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02074
31. Jencks DS, Adam JD, Borum ML, Koh JM, Stephen S, Doman DB, Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;14(2):92-101.
32. Goldering JR, Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *J Pathol.* 2018;245(2):132-7. DOI: 10.1002/path.5066
33. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016;31(2): 201-9. DOI: 10.3904/kjim.2016.021
34. Baek DH, Kim GH, Park DY, Lee BE, Jeon HK, Lim W, *et al.* Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization.. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:17. DOI: 10.1186/s12876-015-0249-7
35. Axón A. Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(4):697-708. DOI: 10.1016/j.bpg.2006.03.015

36. Coda S, Lee SY, Gotoda T. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection as treatments for early gastrointestinal cancers in Western countries. *Gut Liver*. 2007;1(1):012-21. DOI: 10.5009/gnl.2007.1.1.12
37. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005;37(6):570-8. DOI: 10.1055/s-2005-861352
38. Veitch AM, Uedo N, Yao K, East JE. Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(11): 660-7. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.128
39. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY. Gastric carcinoma. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Teise ND Editores. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. p. 48-58
40. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries: Proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:49-47. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02266.x
41. Rokutan H, Abe H, Nakamura H, Ushiku T, Arakawa E, Hosoda F, et al. Initial and crucial genetic events in intestinal-type gastric intramucosal neoplasia. *J Pathol*. 2019;247(4): 494-504. DOI: 10.1002/path.5208
42. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, Johnston D. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut*. 1990;31: 977-983. DOI: 10.1136/gut.31.9.977
43. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy*. 2004;36(5):390-6. DOI: 10.1055/s-2004-814330
44. Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):641-9. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.039
45. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(10): 1714-9.
46. Fertitta AM, Comin U, Terruzzi V, Fertitta AM, Comin U, Terruzzi V, et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. *Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group*. *Endoscopy*. 1993;25(4):265-8. DOI: 10.1055/s-2007-1010311
47. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, et al; Interdisciplinary Group on Gastric

Epithelial Dysplasia (IGGED).The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut*. 2003;52(8):1111-6. DOI: 10.1136/gut.52.8.1111

48. Park SY, Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, *et al*. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(10): 966-70. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283013d58
49. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(4): 813-29. DOI: 10.1016/j.gtc.2007.08.008.
50. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp.. *Endoscopy*. 1994;26(8):659-65. DOI: 10.1055/s-2007-1009061
51. Nakamura T, Nakano G. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol*. 1985;38(7):754-64. DOI: 10.1136/jcp.38.7.754
52. Saito K, Arai K, Mori M, Kobayashi R, Ohki I. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc*. 2000;52(1):27-32. DOI: 10.1067/mge.2000.106112
53. 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(8):650-8. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.030
54. Cristallini EG, Ascani S, Bolis GB. Association between histologic type of polyp and carcinoma in the stomach. *Gastrointest Endosc*. 1992;38(4):481-4. DOI: 10.1016/s0016-5107(92)70481-7
55. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(12):2152-9.
56. Laxén F, Sipponen P, Ihamäki T, Hakkiluoto A, Dortscheva Z. Gastric polyps; their morphological and endoscopical characteristics and relation to gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*. 1982;90(3):221-8. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1982.tb00085_90a.x.
57. Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonego F, Di Mario F, Leandro G, *et al*. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1288-96. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90529-0
58. Park DY, Lauwers GY. Gastric polyps: classification and management. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(4):633-40. DOI:

- 10.1043/1543-2165(2008)132[633:GP-CAM]2.0.CO;2
59. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1524-32. DOI: 10.1038/ajg.2009.139
 60. Archimandritis A, Spiliadis C, Tzivras M, Vamvakousis B, Davaris P, Manika Z, *et al.* Gastric epithelial polyps: a retrospective endoscopic study of 12974 symptomatic patients. *Ital J Gastroenterol.* 1996;28(7): 387-90.
 61. Cao H, Wang B, Zhang Z, Zhang H, Qu R. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24 121 northern Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(7):1175-80. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07116.x
 62. Fan NN, Yang J, Sun G, Lu ZS, Ling Hu EQ, Wang XD, *et al.* Changes in the spectrum of gastric polyps in the Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2015;21(33):9758-64. DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9758
 63. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B; British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. *Gut.* 2010;59(9):1270-6. DOI: 10.1136/gut.2009.182089
 64. Sharaf RN, Shergill AK, Odze RD, Krinsky ML, Fukami N, Jain R, *et al.* Endoscopic mucosal tissue sampling. *Gastrointest Endosc.* 2013;78(2):216-24. DOI: 10.1016/j.gie.2013.04.167
 65. Omori T, Kamiya Y, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yonemura J, *et al.* Correlation between magnifying narrow band imaging and histopathology in gastric protruding/ or polypoid lesions: a pilot feasibility trial. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:17. DOI: 10.1186/1471-230X-12-17
 66. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Sporadic fundic gland polyps: common gastric polyps arising through activating mutations in the beta-catenin gene. *Am J Pathol.* 2001;158(3):1005-10. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64047-3
 67. Sekine S, Shibata T, Yamauchi Y, Nakanishi Y, Shimoda T, Sakamoto M, *et al.* Beta-catenin mutations in sporadic fundic gland polyps. *Virchows Arch.* 2002;440(4):381-6. DOI: 10.1007/s004280100527
 68. Stolte M. Clinical consequences of the endoscopic diagnosis of gastric polyps. *Endoscopy.* 1995;27(1):32-7. DOI: 10.1055/s-2007-1005629
 69. Shand AG, Taylor AC, Banerjee M, Lessels A, Coia J, Clark C, *et al.* Gastric fundic gland polyps in south-east

- Scotland: absence of adenomatous polyposis coli gene mutations and a strikingly low prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(11):1161-4. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02863.x
70. Watanabe N, Seno H, Nakajima T, Yazumi S, Miyamoto S, Matsumoto S, *et al.* Regression of fundic gland polyps following acquisition of *Helicobacter pylori*. *Gut.* 2002;51(5):742-5. DOI: 10.1136/gut.51.5.742
71. Wu TT, Kornacki S, Rashid A, Yardley JH, Hamilton SR. Dysplasia and dysregulation of proliferation in foveolar and surface epithelia of fundic gland polyps from patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(3):293-8. DOI: 10.1097/00000478-199803000-00003
72. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, De Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(9):1341-8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03127.x
73. Zelter A, Fernández JL, Bilder C, Rodríguez P, Wonaga A, Dorado F, *et al.* Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1.780 endoscopies. *Dig Dis Sci.* 2011;56(6):1743-8. DOI: 10.1007/s10620-010-1493-x
74. Choudhry U, Boyce HW, Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(5):615-21. DOI: 10.1093/ajcp/110.5.615
75. Markowski A, Markowska A, Guzinska-Ustymowicz K. Pathophysiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps. *World J Gastroenterol* 2016;22(40):8883-8891.
76. Yasser H, M Rugge, *et al.* Manejo de pólipos gástricos un enfoque basado en endoscopia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 nov; 11, 1374-1384.
77. Abraham SC, Singh VK, Yaerdley JH, *et al.* Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy *Am J Surg Pathol.* 2001 abr; 25 (4) 500-507.
78. Dixon MF, O Connor HJ, Axon AT, *et al.* Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J Clin Pathol.* 1986; 39:524-530.
79. Islam RS, Patel NC, Lam -Himlin D, *et al.* Pólipos gástricos: una revisión de las características clínicas, endoscópicas e histopatológicas y las decisiones de manejo. *Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 9: 640 -651.

80. Ahn JY, Son DH, Choi KD, et al. Neoplasias que surgen en pólipos hiperplásicos gástricos grandes: características endoscópicas y patológicas. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1005-13.
81. Dirschmid K, Platz- Baudin C, Stolte M. ¿Por qué el pólipo hiperplásico es un marcador de la condición precancerosa de la mucosa gástrica? *Arc de Virchows* 2006; 448: 80-4.
82. Rugge M, Leandro G, Farinati F, et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995;76: 376-382.
83. Hasegawa T, Yang P, Kagawa N, Hirose T, Sano T. CD34 expression by inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Mod Pathol*. 1997;10(5):451-6.
84. Allibone RO, Nanson JK, Anthony PP. Multiple and recurrent inflammatory fibroid polyps in a Devon family ('Devon polyposis syndrome'): an update. *Gut*. 1992;33(7):1004-5. DOI: 10.1136/gut.33.7.1004
85. Pantanowitz L, Antonioli DA, Pinkus GS, Shahsafaei A, Odze RD. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: evidence for a dendritic cell origin. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):107-14. DOI: 10.1097/00000478-200401000-00013
86. Rossi P, Montuori M, Balassone V, Ricciardi E, Anemona L, Manzelli A, et al. Inflammatory fibroid polyp. A case report and review of the literature. *Ann Ital Chir*. 2012;83(4):347-51.
87. Matsushita M, Okazaki K. Atypical EUS features of gastric inflammatory fibroid polyps. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(4):637-8. DOI: 10.1016/s0016-5107(05)00137-9
88. Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H. Endoscopic features of gastric inflammatory fibroid polyps. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1595-8.
89. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735-40
90. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):S29-36. DOI: 10.1097/00004836-200305001-00006
91. Carneiro F, Machado JC, David L, Reis C, Nogueira AM, Sobrinho-Simões M. Current thoughts on the histopathogenesis of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10(1):101-2. DOI: 10.1097/00008469-200102000-00013
92. Ihamäki T, Sankkonen M, Siurala M. Long-term observation of subjects with normal mucosa and with superficial gastritis: results of 23-27

years follow-up examinations. *Scand J Gastroenterol.* 1978;13(7): 771-5. DOI: 10.3109/00365527809182189

93. Ormiston MC, Gear MW, Codling BW. Five year follow-up study of gastritis. *J Clin Pathol.* 1982;35(7):757-60. DOI: 10.1136/jcp.35.7.757
94. Laurèn 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. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31
95. Fukao A, Hisamichi S, Ohsato N, Fujino N, Endo N, Iha M. Correlation between the prevalence of gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Causes Control.* 1993;4(1):17-20. DOI: 10.1007/BF00051709
96. Genta RM. Review article: Gastric atrophy and atrophic gastritis-nebulous concepts in search of a definition. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(1):17-23. DOI: 10.1111/j.1365-2036.1998.00003.x
97. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018;21(4): 579-87. DOI: 10.1007/s10120-018-0812-3
98. Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, Romero-Gallo J, *et al.* Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut.* 2018;67(7):1239-46. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311685
99. Cotruta B, Gheorghe C, Iacob R, Dumbrava M, Radu C, Bancila I, *et al.* The Orientation of Gastric Biopsy Samples Improves the Inter-observer Agreement of the OLGA Staging System. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(4):351-6. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.olg
100. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, *et al.* Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(7):856-65. DOI: 10.3109/00365521.2015.1010570
101. Atkins L, Benedict EB. Correlation of gross gastroscopic findings with gastroscopic biopsy in gastritis. *N Engl J Med.* 1956;254(14):641-4. DOI: 10.1056/NEJM195604052541403
102. Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. *Gastroenterology.* 1995;108(3): 917-24. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90468-9

103. Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, Lee HS, Lee HE, Lee BH, *et al.* The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci.* 2010;55(5):1364-75. DOI: 10.1007/s10620-009-0891-4
104. Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy.* 2003;35(11):946-50. DOI: 10.1055/s-2003-43479
105. Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(5):544-5. DOI: 10.1016/s0016-5107(90)71151-0
106. Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, Triantafillidis JK. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(6):594-601. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000097
107. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, *et al.* A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy.* 2016;48(8):723-30. DOI: 10.1055/s-0042-108435
108. Ang TL, Pittayanon R, Lau JY, Reknimitr R, Ho SH, Singh R, *et al.* A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(12):1473-8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000478
109. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Fogden E, Fortun P, Shonde A, *et al.* High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy.* 2007;39(3):202-7. DOI: 10.1055/s-2006-945056
110. Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, Akpinar H. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in routine clinical practice: a prospective study. *Helicobacter.* 2009;14:12-21. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00650.x
111. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Okubo M, Arisawa T, *et al.* Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):246-53. DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.046

112. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1636-44. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.08.033
113. Basso D, Zambon CF, Letley DP, Stranges A, Marchet A, Rhead JL, *et al*. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2008;135(1):91-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.041
114. Rizzato C, Kato I, Plummer M, Muñoz N, Stein A, Jan van Doorn L, *et al*. Risk of advanced gastric precancerous lesions in *Helicobacter pylori* infected subjects is influenced by ABO blood group and cag A status. *Int J Cancer*. 2013;133(2):315-22. DOI: 10.1002/ijc.28019
115. Palli D, Masala G, Del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, *et al*. CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EP-IC-EURGAST study. *Int J Cancer*. 2007;120(4):859-67. DOI: 10.1002/ijc.22435
116. Winter JA, Letley DP, Cook KW, Rhead JL, Zaitoun AA, Ingram RJ, *et al*. A role for the vacuolating cytotoxin, VacA, in colonization and *Helicobacter pylori*-induced metaplasia in the stomach. *J Infect Dis*. 2014;210(6):954-63. DOI: 10.1093/infdis/jiu154
117. Cover TL. *Helicobacter pylori* Diversity and Gastric Cancer Risk. *mBio*. 2016;7(1):1-9. DOI: 10.1128/mBio.01869-15118
118. Pimentel Nunes P *et al*. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51.

Lesiones tumorales gástricas benignas

Dr. Antonio María Martínez

Exprofesor, Universidad de Cartagena
Exjefe del Servicio de Cirugía, Universidad de Cartagena.

El avance tecnológico en lo pertinente a los estudios de imágenes y la invasión endoscópica del tracto digestivo en sus distintas variedades ha permitido desarrollar un enfoque práctico en la diferenciación de las lesiones benignas y malignas de la cámara gástrica. Para el estudio de las lesiones benignas, es trascendental clasificar el origen de los componentes, sean estos epiteliales, mesenquimales o de manifestaciones neuroestromales, tal y como lo muestra la (Tabla 16.1).

Con la aplicabilidad que ofrecen los estudios endoscópicos, radiológicos y la inmunohistoquímica, hoy se evidencia una verdad epidemiológica más exacta y, por ende, una mejor clasificación de la patología tumoral gástrica benigna. Tal y como lo afirma Burt *et al.*, (1) es notable una baja incidencia de este tipo de tumores en los individuos, evidenciado en un 0,4 % en autopsias y del 3 al 5 % en hallazgos endoscópicos del tracto digestivo superior.

Tabla 16.1. Clasificación de lesiones gástricas benignas.

Lesiones epiteliales
Pólipos de glándulas fúndicas
Pólipos hiperplásicos
Adenomas
Xantomas
Hamartomas
Lesiones Mesenquimales
Leiomiomas
Lipomas
Hemangiomas
Linfangiomas
Pólipos fibroides inflamatorios
Neurofibromas
Schwannomas
Heterotopias
Lesiones neuroestromales

Fuente: elaboración propia.

Cabe resaltar que un 90 % de las manifestaciones neoplásicas benignas se describen como pólipos, ajustándose así a la

definición implementada por Yamada *et al.*, (2) quienes clasifican en tipos I (ligemente elevado), II (sésil), III (subpediculado) y IV (pediculado) a todas aquellas formaciones sobreelevadas o polipoides del estómago, tal y como lo muestra la (Figura 16.1).

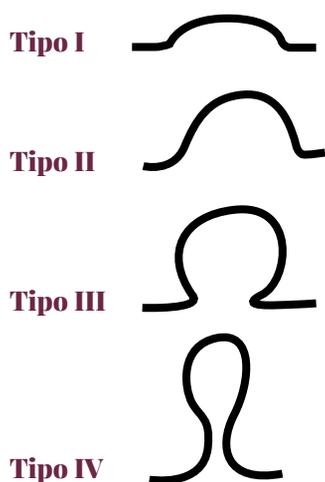


Figura 16.1. Clasificación de Yamada. Tipo I: Formaciones subepiteliales benignas, con características elevadas planas. Tipo II: Lesiones elevadas sésiles, generalmente menores a 1 cm que, por su tamaño y bordes, permiten la asociación a lesiones benignas o malignas. Tipo III: Lesiones con base de implantación menor que la porción elevada. Tipo IV: Lesiones pediculadas.

Fuente: elaboración propia.

La ecoendosonografía (EUS) permite definir y aclarar el gran capítulo de este tipo de lesiones subepiteliales tipo I y II .

Lesiones epiteliales

En relación con todas aquellas lesiones que, por su características macroscópicas

e histopatológicas, son consideradas lesiones epiteliales en la cámara gástrica, hoy vemos que las lesiones hiperplásicas y los pólipos de glándulas fúndicas ocupan entre el 70 y 90 % de las lesiones polipoides.

Pólipos hiperplásicos

Los pólipos hiperplásicos se presentan en diversos tamaños, que oscilan entre pocos milímetros y varios centímetros, encontrándose que los de mayor tamaño pueden simular una lesión maligna endoscópicamente. Se componen principalmente de un estroma inflamatorio, con dilatación foveolar hiperplástica. Las células de revestimiento pueden mostrar una apariencia marcadamente reactiva; sin embargo, una verdadera displasia es infrecuente, no alcanzando el 4 %, y se presenta especialmente en lesiones mayores a 2 cm de diámetro. (3) Una explicación al origen de los pólipos hiperplásicos es que surgen como subproducto de la reparación de la mucosa dañada. La importancia de estos pólipos radica en su asociación con otras patologías de la mucosa gástrica como displasia o neoplasia, lo que obliga a una búsqueda cuidadosa de patología acompañante en la mucosa gástrica. En algunos estudios este tipo de pólipos corresponde a un 71,2 % del total de los pólipos gástricos, suelen ser únicos pero hasta en un 20 % de los casos pueden ser múltiples; en los casos que son múltiples en la porción proximal del estómago se pueden asociar a gastritis autoinmune. (4)

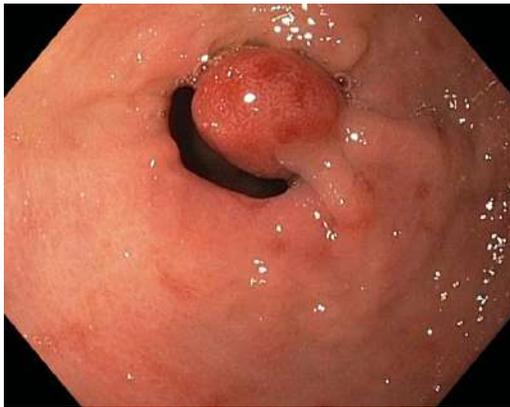


Figura 16.2. Pólipo hiperplásico.

Fuente: foto del autor.

Pólipos de glándulas fúndicas

Por otro lado, los pólipos de glándulas fúndicas se manifiestan en tres principales formas: 1) esporádicos, 2) los dependientes de uso prolongado de inhibidores de bomba de protones (IBP) y 3) los asociados a la poliposis adenomatosa familiar.

Los pólipos esporádicos oscilan entre 1 y 8 mm. Según Sameer *et al.*, (5) estos son causados por una mutación a consecuencia de la activación del gen de la beta-catenina, que se encuentra involucrado en las vías de señalización del crecimiento celular. Cabe resaltar que esta manifestación clínica no se encuentra relacionada con la gastritis crónica atrófica, pero sí se puede establecer una relación con la presencia del *Helicobacter pylori*. Además, el riesgo de displasia es bajo: menos del 1 %.

Según Castaño *et al.*, (6) el uso prolongado de IBP se asocia a un incremento de la presentación de las lesiones de glándulas

fúndicas, sin tener una relación estrecha con la aparición de lesiones neoplásicas malignas.

La poliposis adenomatosa familiar difiere de los pólipos esporádicos, en aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos y genéticos. Esto se evidencia en que es un desorden autosómico dominante donde se produce una mutación en la línea germinal del gen supresor de tumores PCA (Poliposis Coli Adenomatosa). La incidencia de la mutación varía de 1:10.000 (0,0001 %) y 1:15.000 (0,00006667 %) nacimientos. En este grupo de pacientes, a una edad promedio de 35 años, es posible evidenciar una poliposis múltiple colónica con incremento de las tasas de cáncer gastrointestinal.

Adenomas

Los adenomas gástricos o displasias polipoides gástricas son verdaderas neoplasias y precursores del cáncer gástrico. En el hemisferio occidental, se encuentra con una tasa de presentación del 6 al 10 % de todos los pólipos gástricos. Histológicamente, se clasifica del mismo modo en que se clasifica en el colon, dando lugar a adenomas tubulares, adenomas vellosos y túbulo-vellosos. Frecuentemente es solitario y su mayor incidencia la encontramos a nivel antral, pero puede ocurrir en cualquier sitio de la cámara gástrica. Desde el punto de vista endoscópico, se pueden clasificar como sésiles o pediculados y pueden variar en tamaño, de pocos milímetros a varios centímetros.

La gastritis atrófica y la metaplasia intestinal frecuentemente se encuentran asociadas en este tipo de pólipos, cuyos cambios están ligados a la presencia del *H. pylori*. Lesiones mayores a 2 cm y con características histológicas de apariencia vellosa se asocian con mayor riesgo a carcinomas gástricos, con una frecuencia que oscila entre el 28 y 40 %. (5)

El manejo de las lesiones adenomatosas por los riesgos de malignidad debe estar ligado a una resección completa. Cualquier alteración futura sobre la base de la lesión obliga a biopsias múltiples en esta zona, con exploración endosonográfica complementaria. De esta forma, es posible definir cualquier compromiso de tipo submucoso.



Figura 16.3. Vista endoscópica de adenoma.

Fuente: foto del autor.

Xantomas

Los xantomas gástricos son nódulos o placas de coloración amarillenta, usualmente menores a 3 mm a nivel de la mucosa gástrica, generalmente distribuidos sobre la

pequeña curva y región prepilórica. Tiene una prevalencia del 0,23 al 7 %. Como lo documentan Moumin y colaboradores, (7) los xantomas fueron descritos por primera vez en 1887 por Orth, y están constituidos por una capa de histiocitos cargados de lípidos sobre la capa submucosa. La etiopatogenia no es clara, pero se ha relacionado con gastritis crónica, infección con *H. pylori*, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Han sido asociados con gastritis crónica, anastomosis gastrointestinales, metaplasia intestinal, infección por *H. pylori* y reflujo biliar, muchas de estas situaciones correlacionadas con cáncer gástrico. Ocasionalmente, son mal interpretados endoscópicamente como lesiones carcinomatosas, requiriendo para su diferenciación estudios inmunohistoquímicos para queratina y las coloraciones para CD68. (3, 7)



Figura 16.4. Vista endoscópica de xantoma.

Fuente: foto del autor.

Hamartomas

Los hamartomas son lesiones polipoides formadas por elementos tisulares desorganizados; son poco frecuentes y hacen

parte de los síndromes polipósicos de síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis juvenil y, mucho más raro, el síndrome de Cowden.



Figura 16.5. Hamartomas.

Fuente: foto del autor.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers es una condición hereditaria de tipo autosómico dominante, que se caracteriza por los pólipos hamartomatosos gastrointestinales asociados a pigmentación mucocutánea de labios, bocas y dedos. La mutación ocurre en la línea germinativa *LBK/STK11* del cromosoma 19 p13.3. Solo entre un 15 y 30 % de los pólipos gastrointestinales tiene asiento en el estómago y un riesgo aumentado de malignización por la secuencia hamartoma-adenoma-carcinoma. (3)

Pólipos juveniles

Los pólipos juveniles pueden ser únicos o múltiples; los únicos no tienen potencial maligno, contrario a los múltiples que tienen un riesgo hasta de un 50 % de malignización. En la poliposis múltiple juvenil

existe una condición autosómica dominante de la línea germinal de los genes *SMAD4* o *BMPRI1A*. Para el diagnóstico de la poliposis juvenil múltiple, siempre debe considerarse la participación del estómago, el intestino delgado y el colon. (5)

Síndrome de Cowden

Según Garofola y colaboradores, (8) el síndrome de Cowden es una genodermatosis descrita en 1963 por Lloyd y Dennis. Es una condición rara de carácter autosómico dominante sobre el gen *PTEN* del cromosoma 10q22.23. Se caracteriza por crecimiento hamartomatoso de las tres capas embrionarias, con participación de triquileomas faciales, papilomas orales y un riesgo aumentado de carcinoma tiroideo y mamario. Se han descrito criterios para su diagnóstico:

- Criterios principales: los pacientes deben tener dos criterios principales para ser diagnosticados con la enfermedad de Cowden (uno de los dos debe ser enfermedad de Lhermitte-Duclos o macrocefalia):
 - Enfermedad de Lhermitte-Duclos.
 - Carcinoma de tiroides.
 - Macrocefalia.
 - Cáncer de mama.
- Criterios menores: los pacientes con un criterio mayor y tres de los siguientes criterios menores o cuatro criterios menores pueden ser diagnosticados con enfermedad de Cowden:

- Tumores o malformaciones genito-urinarias.
- Lipomas.
- Fibromas.
- Retraso mental.
- Enfermedad fibroquística de mama.
- Hamartomas gastrointestinales.
- Otras lesiones tiroideas como el bocio. (5, 8, 9)

Lesiones mesenquimales

Leiomiomas

Es una lesión rara a nivel de la pared gástrica, aunque cuando aparece, se encuentra

especialmente sobre la región cardinal. Se derivan de las muscularis mucosa dando origen a lesiones subepiteliales y raramente alcanza lesiones mayores de 3 cm.

Histológicamente son tumores con baja celularidad y escasa actividad mitótica. Pueden presentar atipias nucleares; tienen un núcleo elongado y eosinofílico con calcificaciones frecuentes en su citoplasma. Fuertemente positivos para la desmina y SMA y negativos para el CD34 y KIT.

El manejo después de los estudios ecodopsonográficos se efectúa, cuando son lesiones pequeñas con disecciones submucosas. (10)

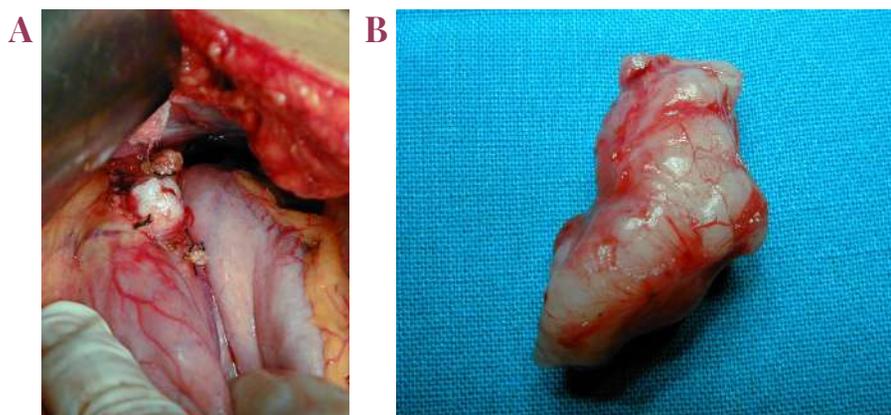


Figura 16.6. A. Leiomioma intraoperatorio; B. Leiomioma extraído.

Fuente: fotos del autor.

Hemangiomas

El hemangioma gástrico es una entidad rara con una frecuencia menor al 1 % de las lesiones benignas del estómago. Dependiendo de su ubicación en la cámara gástrica, va a presentarse con síntomas correlacionados con dolor abdominal,

sangrado y saciedad precoz. Teniendo en cuenta que las paredes de los vasos sanguíneos son delgadas, este tipo de lesión está predispuesta a su ruptura por el flujo sanguíneo rápido.

El diagnóstico de estas lesiones es un reto. Cuando se sospecha la lesión endoscópica

se deben efectuar estudios complementarios de tipo endosonográficos con doppler color y angiográficos selectivos de la cámara gástrica. (11)

Pólipo fibroide inflamatorio

Inicialmente conocido como granuloma gástrico submucoso, término acuñado hacia 1949, dicha lesión denotaba características de procesos inflamatorios crónicos. Estudios recientes revelan que son verdaderos tumores que se derivan de mutaciones del gen PDGFRA, con mucha similitud histológica con los GIST, con la diferencia de que son lesiones enteramente benignas, que muy rara vez recurren después de extirpadas.

Estas lesiones se caracterizan por un estroma mixto de células estrelladas y en huso, inmunorreactivas al CD34 con células inflamatorias predominantemente de eosinófilos. Cabe resaltar que este tipo de lesiones contiene un estroma mixoide y a menudo vasos de paredes delgadas. La edad de presentación más común es entre los 50 y 60 años, con mayor incidencia en el sexo femenino. Son lesiones raras que se estiman con una incidencia relativa del 0,09 %. (5)

Neurofibromas

Los neurofibromas son lesiones aisladas raras y solo se debe tener en cuenta en la neurofibromatosis múltiple (enfermedad de Von Recklinghausen), donde el compromiso gástrico puede alcanzar entre un

10 y un 25 % de los casos. La presentación gástrica se encuentra en dos formas: a) tumores estromales, siendo esta la más frecuente alrededor de la cuarta y quinta década de la vida; b) hiperplasias neuronales y ganglioneuromatosis. (12)

Schwannomas

También conocidos como neurinomas, los schwannomas se distribuyen en todo el tracto digestivo, encontrándose en el estómago, con una frecuencia alta, aproximadamente un 60-70 % de estos, y corresponden al 0,2 % de todos los tumores gástricos. Se derivan de la vaina de Schwann que y recubre las fibras nerviosas del plexo de Auerbach. De acuerdo con Huesca-Jiménez y Medina-Franco, (13) Sarlomo-Rikala *et al.* demostraron, en estudios de hibridación genómica, que los schwannomas son genéticamente distintos de los GIST, leiomiomas y leiomiomas. En la inmunohistoquímica son positivos para S-100. La mayoría son benignos y solamente una pequeña proporción tienen potencial maligno con riesgo de metástasis. (13, 14)

Heterotopia pancreática

La pancreática es la más importante y, por definición, es aquella lesión que contiene restos de tejido pancreático por fuera del componente vascular y orgánico del páncreas. También es llamado ectópico, aberrante o accesorio, así como coristoma pancreático y adenomioma, y según Rezvani y colaboradores, (15) fue

informado por primera vez por Schultz en 1727. La localización más frecuente es en el estómago con 25,5 % de los casos, y suele ubicarse sobre la curvatura mayor a 6 cm del píloro. Generalmente es asintomática, aunque puede manifestarse con pancreatitis, formación de pseudoquiste, degeneración maligna, sangrado gastrointestinal, obstrucción intestinal e intususcepción. En resultados de autopsias, revela una prevalencia del 0,5 al 13,7 %, y es un hallazgo incidental en el 0,2 % de la cirugía abdominal superior y el 0,9 % de las gastrectomías.

La mayoría de las lesiones (80 %) son solitarias y menores de 3 cm, pero pueden medir entre 0,2 y 5,0 cm. El 20 % de los casos presenta umbilicación central en estudio radiológico que puede simular una úlcera o un tumor submucoso ulcerado. En el intestino se localiza en el plano submucoso el 54 % de los casos; entre la capa submucosa y la muscularis mucosa en el 23 %; en la muscular propia el 8 %; en la subserosa el 11 %, y comprometiendo todo el espesor de la pared en el 4 % de los casos. En el estómago suele tener un crecimiento endoluminal. Al ser de distribución subepitelial, las biopsias en muchas ocasiones son negativas para describir los restos histológicos, requiriendo la toma de muestras en endosonografía por punción dirigida. Puede estar constituido por todos los componentes del páncreas como son acinos, ductos e islotes celulares o solo algunos de ellos. La transformación maligna ocurre solo entre el 0,7 y el 1,8 % de los casos. (9, 15)



Figura 16.7. Heterotopia pancreática.

Fuente: foto del autor.

En resumen, para las lesiones tumorales benignas que son sintomáticas, que presentan crecimiento o que tienen duda diagnóstica, el manejo es la resección local completa de la lesión por vía endoscópica, laparoscópica o abierta, según su localización en el estómago y según las capas de la pared gástrica comprometidas.

Referencias

1. Cagir B. Benign Gastric Tumors: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. Medscape [Internet]. 2019 [consultado 14 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/189303-overview#showall>
2. Galindo F, Chiesa D, Rubio H. Tumores benignos del estómago. En: Galindo F, director. Enciclopedia de Cirugía Digestiva. Sociedad Argentina de Cirugía Digestiva; 2009: II-220,

- p. 1-13. Disponible en: <https://sacd.org.ar/wp-content/uploads/2020/05/dveinte.pdf>
3. Podolsky D. Yamada's textbook of gastroenterology. 6a ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Inc; 2016.
 4. Jain R, Chetty R. Gastric hyperplastic polyps: a review. *Dig Dis Sci*. 2009;54(9):1839-46. DOI: 10.1007/s10620-008-0572-8
 5. Islam RS, Patel NC, Lam-Himlin D, Nguyen CC. Gastric Polyps: A Review of Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Features and Management Decisions. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2013 [consultado 17 de marzo de 2020];9(10):640-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992058/>
 6. Castaño R, Ruiz M, Jaramillo P, Sanín E, Botero M, Cárdenas A, et al. Pólipos gástricos: Aspectos epidemiológicos y su relación con el consumo de bloqueadores de bomba. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2005 [consultado 17 de marzo de 2020];20(4):48-59. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v20n4/v20n4a06.pdf>
 7. Moumin FA, Mohamed AA, Osman AA, Cai J. Gastric Xanthoma Associated with Gastric Cancer Development: An Updated Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020:3578927. DOI :10.1155/2020/3578927
 8. Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden Disease. [Actualizado 12 de agosto de 2020]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525984/>
 9. Assarzagagan N, Montgomery E. Gastric polyps. *Diagn Histopathol (Oxf)*. 2017;23(12):521-9. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2017.11.001
 10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438(1):1-12. DOI: 10.1007/s004280000338
 11. Espinoza-Ríos J, Ferrufino-Schmidt M, Paredes E, Cok-García J, Pinto-Valdivia J, Tagle-Arróspide M, et al. Hemangioma gástrico como causa de hemorragia digestiva alta. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2017 [consultado 19 de 2000];37(3):258-61. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v37n3/a11v37n3.pdf>
 12. Hervías D, Herrera M, Ramos R, Vicente C, Casteleiro C. Hemorragia digestiva recurrente por neurofibroma duodenal. *Rev. esp. enferm. dig* [Internet]. 2009 [consultado 19 de marzo de 2020];101(9):658-

9. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082009000900013&lng=es
13. Huesca-Jiménez K, Medina-Franco H. Schwannoma gástrico: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2009 [consultado 20 de marzo de 2020];74(3):252-5. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-schwannoma-gastrico-presentacion-un-caso-articulo-X0375090609477344>
14. Sunkara T, Then EO, Reddy M, Gaduputi V. Gastric schwannoma - a rare benign mimic of gastrointestinal stromal tumor. *Oxf Med Case Reports*. 2018;2018(3):omy002. DOI: 10.1093/omcr/omy002
15. Rezvani M, Menias C, Sandrasegaran K, Olpin JD, Elsayes KM, Shaaban AM. Heterotopic Pancreas: Histopathologic Features, Imaging Findings, and Complications. *Radiographics*. 2017;37(2):484-99. DOI: 10.1148/rg.2017160091

Tumores estromales gastrointestinales (GIST)

Luis Fernando Álvarez

Médico especialista en Gastroenterología Clínico-Quirúrgica.
Cirujano general y de laparoscópica avanzada.

Abreviaturas: AFIP (Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas), CGA (campo de gran aumento), GIST (tumor estromal gastrointestinal), IV (intravenoso), MAP-K (proteína quinasas activadas por mitógenos), NCCN (Red Nacional Comprensiva de Cáncer), PDGFA (factor de crecimiento derivado de plaquetas), POEM (Miotomía endoscópica por vía oral), REM (resección endoscópica de la mucosa), RNM (resonancia nuclear magnética), SCF (factor de células madre), SDH (succinato deshidrogenasa), TC (tomografía computarizada), TEP (tomografía por emisión de positrones), TKI (inhibidores de tirosinas quinasa), TS (tipo silvestre), USE (ultrasonografía endoscópica).

Historia

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son aquellos localizados en el tejido mesenquimal del sistema gastrointestinal, y es común encontrarlos en

el estómago e intestino delgado, y con menor frecuencia en el colon y esófago. (1) Las primeras descripciones histológicas de estas neoplasias se atribuyen a Arthur Purdy Stout (1885-1967) hacia la década de 1940, quien mediante el microscopio

de luz propuso la siguiente clasificación: leiomiomas, leiomiosarcomas, leiomioblastomas y tumores de musculo liso. Desde entonces se reconocía que existían factores desconocidos, ya que pacientes con aparentes lesiones iguales evolucionaban en forma diferente, algunos con recaídas locales o metástasis tempranas. Hacia la década de 1970, mediante la microscopia electrónica, se reconoció que pocos tumores tenían diferenciación exclusiva de músculo liso. En la década de 1980, mediante inmunohistoquímica, se reconocieron cuatro fenotipos: muscular, neural, mixto y sin diferenciación (marcadores mesenquimales c-kit, CD 34, vimetín).

El término *tumor estromal* fue usado por primera vez por Mazur y Clark en 1983, quienes dividieron los tumores del estroma en dos grandes grupos: los que presentan antígenos de la cresta neural (S-100, enolasa neuroespecífica) denominados *tumores gastrointestinales del tejido nervioso autónomo* (GANT, por sus siglas en inglés) y los que presentan antígenos miogénicos (desmina, actina de musculo liso, antígeno muscular específico), denominados *tumores del estroma gastrointestinal* (GIST, por sus siglas en inglés). (2,3) Por ejemplo, generalmente los leiomiomas expresaban desmina y actina muscular, que son marcadores tradicionales de células del músculo liso, mientras que los schwannomas gástricos expresaban comúnmente el marcador S100. Un tercer grupo de tumores que

pocas veces expresaba desmina y cuya actina era muy variable, sugería una entidad clínica distinta. (4)

Algunas revisiones sobre sarcomas gastrointestinales que se publicaron antes de 1998 deben examinarse cuidadosamente, pues en realidad se trataban de GIST, pero no estaban descritas patológicamente en ese momento. (1) Más adelante Kindblom *et al.* (5) postularon que el origen de los GIST era una célula madre que se diferenciaba a partir de las células intersticiales de Cajal, las células marcapasos intestinales ubicadas dentro y alrededor de la capa muscular circular del intestino. Esta hipótesis explicaría la aparición en el epiplón y mesenterio de tumores mesenquimales con histología similar a los GIST. Ese mismo año Hirota *et al.* (6) demostraron la expresión del receptor tirosina quinasa (c-kit o CD117) y CD34 en GIST, y en células intersticiales de Cajal. Además, la inyección de células mutantes c-kit en ratones resultó en la formación de tumores, mientras que las células con c-kit silvestre, es decir, el tipo que se encuentra en la naturaleza con más frecuencia en la población general, no lo hicieron. Con esta información, se ha esclarecido que los GIST surgen de las células intersticiales de Cajal y que las mutaciones que se activan en el dominio transmembrana de la tirosina quinasa conllevan la activación del receptor, lo que resulta en la formación de tumores (**Figura 17.1**).

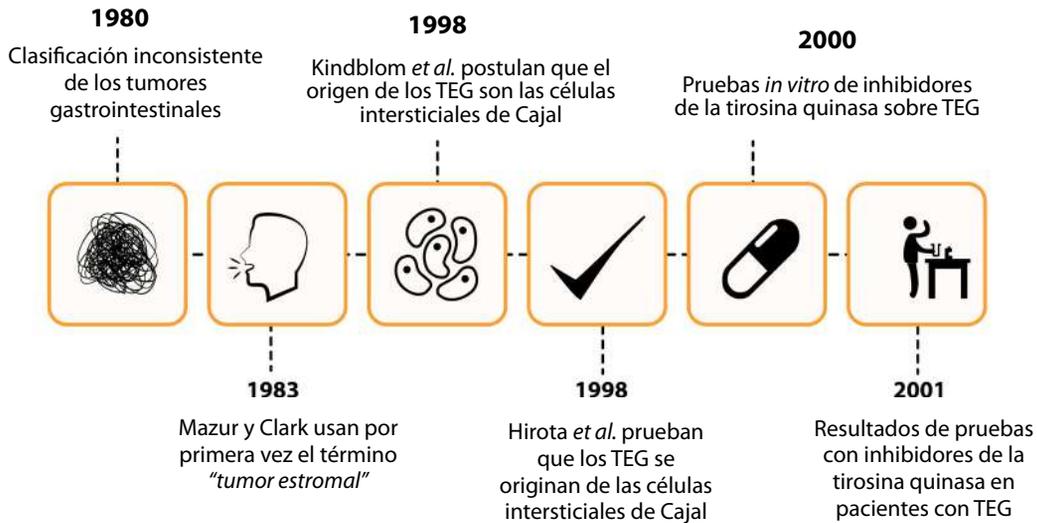


Figura 17.1. Línea de tiempo desde la clasificación de los GIST, descubrimiento de su origen hasta su tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa.

Fuente: elaboración propia.

Paralelamente al estudio de Hirota *et al.* (6), se estaba trabajando en un tratamiento contra la leucemia mieloide crónica que identificó el cromosoma Filadelfia (BCR-ABL), lo que permitió el desarrollo de un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) y el imatinib. (7) Se observó que c-kit y ABL compartían varias similitudes estructurales y que el imatinib no solo era específico para ABL, sino también para c-kit y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). La mayoría de los GIST (> 95 %) son positivos para la proteína c-kit (CD117) por inmunohistoquímica y cerca del 80 %-90 % conllevan una mutación en los genes c-kit o el receptor A del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA), lo que implica realizar un análisis mutacional si se planea terapia adyuvante o neoadyu-

vante, debido a la posible resistencia al tratamiento convencional (Imatinib); por lo tanto, la aparición de inhibidores de tiroxina quinasa ha revolucionado el tratamiento de los GIST utilizándose como terapia adyuvante o neoadyuvante y en la recurrencia de la enfermedad.

Después de dos años de estos hallazgos, el primer paciente con GIST avanzado fue tratado con imatinib (8). Los resultados de los ensayos mostraron una mediana de supervivencia global que variaba entre 55 y 57 meses, datos mayores a los nueve meses reportados en controles históricos. Sin embargo, actualmente se ha reportado que el 10 % de los pacientes tienen resistencia primaria a imatinib y aproximadamente el 50 % adquirirá resistencia secundaria, por lo que se han usado terapias de segunda

línea como el sunitinib, y regorafenib. (9) No obstante, la cirugía es el tratamiento de referencia para los GIST extirpables.

En general, el conocimiento sobre la patogénesis y el tratamiento de los GIST ha avanzado en los últimos años, debido a la identificación de la célula de origen, la mutación del gen y el descubrimiento de fármacos, lo que se ha representado en el bienestar de miles de pacientes. En el futuro se requerirá una mayor comprensión a nivel molecular de las causas del fallo de los tratamientos tradicionales para generar otros tratamientos nuevos y más efectivos.

Epidemiología

Los GIST se conocen como tumores raros en general, pero son los tumores mesenquimales más comunes en el tracto gastrointestinal. Su epidemiología basada en la población no está bien descrita, debido a sesgos en el patrón de referencia en términos de diagnóstico o tratamiento de pacientes con un potencial maligno, enfermedad manifiesta o metastásica, que puede no reflejar su verdadera incidencia. (10) A pesar de esto, se calcula que la incidencia anual es aproximadamente 15 casos en un millón por año. (11) Los hombres presentan una ligera predominancia y se presenta principalmente en personas mayores de 40 años con una mediana entre 60 y 65 años. Pocos GIST ($\leq 5\%$) se presentan como síndromes multitumorales familiares, entre ellos los más importantes son: neurofibro-

matosis tipo I (GIST principalmente en el intestino delgado posiblemente multicéntrico), triada de Carney (GIST, condroma pulmonar y paraganglioma extraadrenal), síndromes familiares de GIST (mutaciones en la línea germinal del c-kit y PDGFRA) y síndrome de Carney-Stratakis (GIST y paraganglioma familiar). (12)

En el mundo, los órganos en los que se produce GIST más frecuentemente son el estómago con el 60 % y el intestino delgado con el 30 %, mientras que el duodeno (5 %), el colon, el recto ($< 5\%$), el esófago y el apéndice ($< 1\%$) son los menos comunes. En raras ocasiones, los GIST se desarrollan dentro del mesenterio, epiplón o retroperitoneo (conocidos como GIST extragastrointestinales). (13)

En Latinoamérica (**Tabla 17.1**) los datos son similares a los reportados a nivel mundial; sin embargo, se ha observado una leve predominancia en mujeres que en hombres, por ejemplo, en Brasil y Chile la cantidad de mujeres casi duplica la de hombres (proporción 1,7:1 y 1,5:1, respectivamente). Solo en Argentina, la cantidad de hombres duplica al de mujeres. (14) Los datos sugieren que, en general, los GIST analizados representan un alto riesgo según la escala Fletcher para los países latinoamericanos. Además, hasta el momento no hay una clasificación por raza en Latinoamérica, pese a que se ha encontrado en estudios previos que en los afroamericanos e isleños del pacífico asiático es más probable encontrarlo que en los caucásicos.

Tabla 17.1. Epidemiología de los GIST en estudios latinoamericanos.

Autores	Región	Año	GIST (n)	Ubicación (%)					Tamaño (cm)	Riesgo Fletcher (%)				Proporción M:H	M (%)	H (%)	Edad años (rango)	
				Estómago	ID	IG	Esófago	Otra		Muy bajo	Bajo	Medio	Alto					NR
Manrique et al. (14)	Lima, Perú	2002-2010	103	56,30	33,00	3,90	1,90	4,90	9,80	3,88	28,16	37,86	30,10	-	1,1:1	51,46	48,54	64 (30-88)
Vargas et al. (15)	Bogotá, Colombia	2001-2007	31	45,00	32,30	6,50	3,20	13,00	6,60	16,20	32,20	19,40	32,20	-	1,1:1	52,00	48,00	58 (16-76)
Mendoza et al. (16)	Panamá, Panamá	1994-2004	39	59,00	25,00	2,00	-	14,00	M: 11	-	18,00	15,00	67,00	-	1,1:1	51,28	48,72	62 (29-85)
Tapia y Roa (17)	Temuco, Chile	1999-2010	30	40,00	40,00	7,00	3,00	10,00	7,60	-	-	-	-	-	1,5:1	60,00	40,00	60 (17-81)
Alcántara-Vásquez et al. (18)	México, México	2010-2017	54	48,1	40,7	5,60	-	5,60	8,00	-	-	-	-	-	1,2:1	53,70	46,30	54 (22-81)
Linhares et al. (19)	Río de Janeiro, Brasil	1997-2009	146	50,63	22,78	12,66	-	13,93	11,80	6,85	9,59	15,07	47,26	21,23	1,7:1	62,50	37,50	44,5 (6-86)
García et al. (13)	Mendoza, Argentina	2000-2015	40	55,00	10,00	15,00	-	20,00	6,34	-	-	-	-	-	0,5:1	32,50	67,50	58 (33-84)

ID: intestino delgado; IG: intestino grueso; M: mujeres; H: hombres.

Fuente: elaborada a partir de las fuentes mencionadas.

Diagnóstico

La mayoría de los GIST son asintomáticos y es frecuente encontrarlos como hallazgos incidentales en el transcurso de una endoscopia digestiva superior. Los pacientes con GIST pueden presentar síntomas como sangrado gastrointestinal, debido a la ulceración de la mucosa suprayacente; dolor abdominal o vómito, debido a la obstrucción de la salida gástrica; sensación de saciedad temprana o llenura fácil, y, en menor frecuencia, masas palpables con síntomas específicos a la ubicación del tumor. En el caso de tumores esofágicos, la disfagia es el primer síntoma en esta localización. Si son tumores grandes, podrían causar distensión abdominal y algunas veces provocar obstrucción intestinal (20 %-40 %), pero una perforación intestinal es poco frecuente. Es común que los tumores sean detectados casualmente por endoscopia, radiografía o cirugía no relacionadas. (13)

El diagnóstico es simple, en la mayoría de los casos se logra solo con características morfológicas y la ayuda de marcadores inmunohistoquímicos. Sin embargo, para algunos casos —principalmente biopsias de muestras pequeñas o de tumores con variantes morfológicas como pleomorfismo citológico o resultado negativo para c-kit—, el diagnóstico puede ser más complicado. No están indicadas las biopsias percutáneas por el riesgo de contaminación tumoral de la cavidad peritoneal. (13) Se han encontrado que algunos biomarcadores como SPRY4, ALIX, PDE2A

y SURF4 están presentes como parte de la carga molecular de exosomas circulantes de pacientes con GIST y sus niveles están asociados con la respuesta a la terapia con imatinib o incrementados en presencia de metástasis. (14–21)

Endoscopia digestiva superior (gastroscopia)

Las características endoscópicas que sugieren un GIST son la forma ovalada o lisa con mucosa normal suprayacente o con ulceración. Sin embargo, estas no son suficientes para identificar el tipo de tejido de una lesión subepitelial; (22) por lo tanto, es necesario el muestreo de tejido para lograr un diagnóstico histológico definitivo. Dado que los tumores se originan principalmente en la muscular propia —aunque pequeñas lesiones pueden originarse de la muscular de la mucosa— los resultados de una biopsia endoscópica estándar no son suficientes para el diagnóstico de GIST. (23) El tejido se obtiene a través de métodos más invasivos como las biopsias tipo mordida o con pinzas grandes que obtienen tejido más profundo. No obstante, se reportó en un estudio con pinzas grandes que el rendimiento del diagnóstico fue solo del 42 %. (22) Por esta razón, es frecuente que un diagnóstico definitivo de GIST requiera una evaluación con ultrasonografía endoscópica (USE) y métodos de imágenes transversales. En la **Figura 17.2** se muestra una imagen endoscópica de GIST cardial (5 cm) y en la **Figura 17.3** se puede observar un GIST ulcerado.



Figura 17.2. Imagen endoscópica de GIST cardial (5 cm).

Fuente: foto del autor.



Figura 17.3. Imagen endoscópica de GIST ulcerado anemizante en mujer de 80 años.

Fuente: foto del autor.

Ultrasonografía endoscópica (USE)

Con la USE se puede identificar todo el tumor, además de proporcionar información valiosa sobre la forma, el tamaño, la capa de origen del tumor, el borde del

tumor, la linfadenopatía regional, el patrón ecogénico de la lesión y la diseminación local del tumor; y lo más importante, permite la toma de biopsia mediante la punción con aguja fina para estudios anatomopatológicos y de inmunohistoquímica; actualmente, se pueden utilizar agujas tipo *trucut* para toma de tejido. Adicionalmente, se cuenta en los equipos de ultrasonografía con el doppler para la evaluación del flujo vascular de las lesiones y la elastografía para evaluar la rigidez de los tejidos.

Los GIST son tumores generalmente hipocogénicos y se ven como lesiones homogéneas con márgenes muy bien definidas, aunque un pequeño número de casos se presentan con márgenes irregulares y con ulceración. (24,25) Esta técnica se ha convertido en una herramienta de diagnóstico importante, puesto que es capaz de diferenciar entre tumores intramurales, lesiones vasculares intramurales y tumores con compresión extramural. Asimismo, es el método de diagnóstico preferible para evaluar las lesiones subepiteliales descubiertas por ultrasonografía, tomografía computarizada, resonancia magnética o esofagogastroduodenoscopia. (22) Además, se ha reportado que la USE tiene una alta sensibilidad y especificidad (95 % y 72 %, respectivamente) para el diagnóstico de GIST. (26) Sin embargo, únicamente con esta herramienta no es posible diferenciar las lesiones subepiteliales gastrointestinales con suficiente precisión. Igualmente, cabe destacar que la precisión de la USE depende

de la habilidad y experiencia del endoscopista, así como de la interpretación de la imagen. (25)

Tomografía computarizada (TC)

Actualmente, la TC es el patrón de oro de las imágenes y se utiliza para caracterizar cualquier masa abdominal, además de precisar su extensión y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica (hígado, omento y peritoneo principalmente). (27) Por ejemplo, los GIST pequeños presentan márgenes agudos, un patrón de crecimiento intraluminal y una densidad homogénea. Mientras que los grandes tienen márgenes irregulares, extraluminales, así como patrones no homogéneos de crecimiento y densidad. (28) Desafortunadamente, la utilidad de esta técnica es limitada pues las lesiones más pequeñas no pueden ser analizadas fácilmente y, además, no hay una correcta evaluación de las capas de las paredes gastrointestinales,

lo que limita su utilidad en el diagnóstico diferencial. Por lo tanto, la TC se utiliza para identificar GIST grandes o comprobar las metástasis. (25) Burkill *et al.* (29) imaging features, and pattern of metastatic spread of malignant gastrointestinal stromal tumors (GISTs desarrollaron los criterios tomográficos para describir y registrar GIST. Por ejemplo, según dichos autores, los malignos principalmente presentan metástasis hepáticas o invasión local de tejidos y órganos circundantes.

En la **Figura 17.4A** se presenta una imagen tomada por TC, donde se observa una lesión exofítica sólida y heterogénea de márgenes mal definidos de 7,4 x 5,3 cm que compromete la pared medial del fundus gástrico. En la **Figura 17.4B** por su parte, se presenta otra imagen tomada por TC de una lesión ovalada bien definida en contacto con la mucosa, sin extenderse a la grasa adyacente de 37 x 26 mm, en el cuerpo gástrico hacia la curvatura mayor.

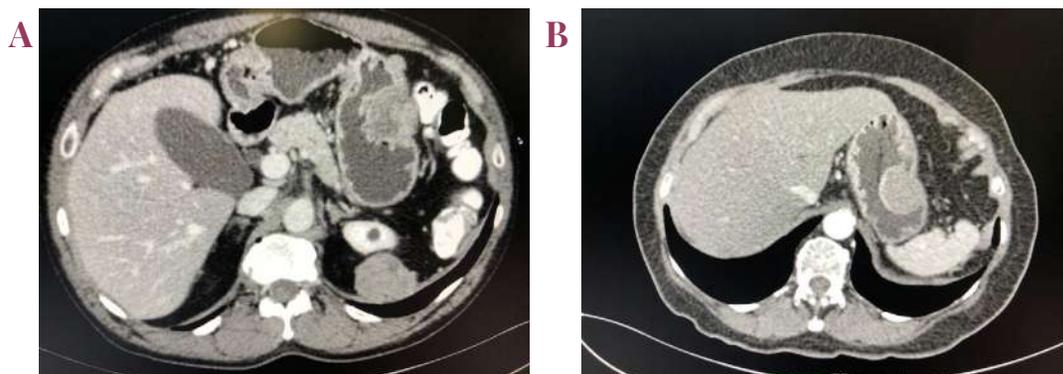


Figura 17.4. A. Lesión exofítica sólida y heterogénea de márgenes mal definidos de 7,4 x 5,3 cm que compromete la pared medial del fundus gástrico. B. Lesión ovalada bien definida en contacto con la mucosa, sin extenderse a la grasa adyacente de 37 x 26 mm, en el cuerpo gástrico hacia la curvatura mayor.

Fuente: fotos del autor.

Resonancia magnética (RMN)

La RMN tiene un rendimiento diagnóstico similar a la TC, pero tiene la ventaja de poder ser empleada en pacientes con alergias al material de contraste yodado; sin embargo, la TC es el estudio preferido como abordaje inicial en el diagnóstico y estadiaje de la enfermedad. (30) Las imágenes características muestran masas sólidas con contorno blando, lo que equivale al realce con medio de contraste intravenoso (IV) en la TC. Tumores muy grandes pueden parecer más complejos, debido a necrosis, hemorragias o calcificaciones, y el origen de una masa puede ser difícil de identificar debido a su crecimiento exofítico. La RM permite caracterizar tejidos, conocer la extensión del tumor, diferenciar estructuras, conocer información del flujo sanguíneo como es la capacidad de difusión, características de textura y los metabolitos dentro de los tumores (gadolinio, etc.). Sobresale de otras técnicas por proveer la más adecuada información preoperativa para GIST rectales y en detectar metástasis en hígado, hemorragias y necrosis. (11)

En la **Figura 17.5** se presenta un ejemplo de imagen tomada por RMN de lo que parece corresponder a un tumor GIST dependiente de la cámara gástrica. Como principal hallazgo y dependiente de la curvatura menor de la cámara gástrica en íntimo contacto con dicha estructura, se identifica una lesión sólida, de márgenes bien delimitados de aproximadamente 5,8 x 4,4 cm de diámetro mayor y menor,

respectivamente, la cual se comporta hipervascular después de la inyección de material de contraste. Con una pequeña zona central hipovascular dentro de la lesión descrita, presentando además restricción significativa en la secuencia de difusión.



Figura 17.5. Lesión sólida, de márgenes bien delimitados; de aproximadamente 5,8 x 4,4 cm de diámetro mayor y menor respectivamente, la cual se comporta hipervascular después de la inyección de material de contraste.

Fuente: foto del autor.

Tomografía por emisión de positrones (TEP)

Esta técnica se beneficia de la actividad metabólica de los GIST, usando un análogo sintético de la glucosa que está radiomarcado, la ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (25), debido a que las células malignas están frecuentemente asociadas con una actividad metabólica aumentada (glicólisis). (31) Tradicionalmente la TEP se ha utilizado para determinar el estadio de la enfermedad avanzada con la detección de metástasis, al planificar la cirugía y al evaluar la respuesta al tratamiento con

imatinib, observándose la disminución o desaparición de la actividad metabólica de las metástasis y la lesión primaria. Las exploraciones por TEP en serie también se han convertido en el estándar de atención para controlar la respuesta tumoral a la terapia. (25) Además, puede usarse para detectar un sitio primario desconocido o resolver ambigüedades de la TC. (32) Sin embargo, la TEP tiene una capacidad limitada para detectar tumores pequeños (< 1 cm de diámetro), y según estudios previos puede ser bastante inespecífica. (33)

Diagnóstico histopatológico

Actualmente el diagnóstico patológico de un GIST depende de la combinación de su morfología, la inmunohistoquímica y de su análisis molecular. Morfológicamente, los GIST son subdivididos en fusiformes (70 %), epitelioides (20 %) y de formas celulares mixtas. Para establecer el grado de agresividad del tumor, es indispensable determinar el índice mitótico, el grado de diferenciación celular, el tamaño, la localización, la infiltración tumoral, el grado de necrosis y hemorragia, el compromiso de márgenes quirúrgicos y si hay o no ruptura de su cápsula. El Ki-67 es un importante factor pronóstico que ha sido implicado en la recurrencia y supervivencia y debe ser incluido en el reporte de inmunohistoquímica. La profundidad de la invasión tumoral es de vital importancia para determinar el pronóstico, independientemente de si compromete o no la capa serosa. El análisis de mutaciones es importante, pues permite saber

de antemano la sensibilidad o resistencia a las terapias moleculares y sus dosis. Entre los anticuerpos que se pueden usar para diagnosticar los tumores GIST en varios tejidos están: CD 117 (90-95 %), Dog1 (98 %) y CD 34 (70 %). El Dog1 es un gen que codifica la proteína del canal de cloruro anoctamina-1 y es independiente del estado de mutación c-kit o PDGFR. (32,34)

Subtipos moleculares

El uso de TKI (inhibidores de tirosinas quinasa) contra los GIST significa el inicio de una nueva etapa en la terapia molecular en oncología clínica. Por lo tanto, el oncólogo juega un papel primordial en el diseño del tratamiento después de cirugías curativas, en el caso de enfermedad a distancia o como terapia adyuvante o neoadyuvante. Así mismo, el análisis de mutaciones está adquiriendo creciente importancia y debe ser realizado si se planea terapia adyuvante o neoadyuvante, pues algunas mutaciones pueden mostrar resistencia al imatinib y ser más sensibles a otros inhibidores de tirosinas quinasa.

Mutantes c-kit y PDGFRA

C-kit y PDGFRA son proteínas transmembrana, miembros de los receptores tirosina quinasa tipo III. Su estructura es similar, consiste en un dominio extracelular para la unión del ligando, un dominio yuxtamembrana, un dominio transmembrana y un dominio quinasa citoplasmática. Cabe resaltar que la proteína del

factor de células madre (*Stem cell factor*) (SCF, por sus siglas en inglés) es el ligando para el receptor c-kit, y la proteína del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*Platelet Derived Growth Factor Subunit A*) (PDGFA) es el ligando para el receptor PDGFRA. Es importante recordar que un ligando es una molécula capaz de interactuar con un receptor de membrana. Aproximadamente el 80 % de las GIST presenta una mutación en c-kit y el 10 % en PDGFRA, la cual produce una activación constitutiva de la quinasa independiente de la presencia de ligandos en el receptor (SCF para c-kit y PDGFA para PDGFRA), lo que hace que las células inhiban la apoptosis e incrementen la replicación celular y así aparece el tumor. (13,35)

GIST de tipo silvestre (GIST-TS)

El 10% de los GIST que no presentan mutaciones en c-kit ni en PDGFRA se les llama *de tipo silvestre* (TS) y son comunes en pacientes pediátricos llegando al 90 % de las GIST. (13) Los GIST-TS en realidad son un grupo de tumores heterogéneos a nivel clínico-patológico y molecular, además son altamente resistentes al imatinib; por lo tanto, se requiere una correcta clasificación para su tratamiento. (13) Entre algunos ejemplos están los deficientes en succinato deshidrogenasa, las mutaciones BRAF y los asociados a fibromatosis de tipo 1. Se ha logrado establecer otro tipo de mutaciones como en SDHA/B/C/D, hipermetilación promotor SDHC o mutaciones en NF1 y raras como NTRK. (15)

GIST deficiente en succinato deshidrogenasa (GIST-SDH deficiente)

Este subtipo incluye un grupo de GIST mayormente pediátricos y se puede presentar en pacientes con la triada de Carney, el síndrome Carney-Stratakis y GIST esporádicos de adultos. (36) Estos tumores afectan principalmente a mujeres y son exclusivos del estómago, generalmente en el antro. La disfunción del complejo SDH que dirige la tumorigénesis no está bien entendida; sin embargo, se ha propuesto que el succinato en altos niveles afecta el perfil de metilación global del gen. (37)

Mutaciones BRAF

Las mutaciones BRAF pueden surgir *de novo* o después del tratamiento con TKI, hay una leve mayor incidencia en mujeres y el intestino delgado es el lugar más común donde se desarrolla. (38) La BRAF hace parte de la familia RAF de proteínas serina/treonina quinasa en la ruta de señalización RAS-RAF-ERK, la cual activa la ruta de las MAP quinasa o proteína quinasa activadas por mitógenos (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) (MAP-K, por sus siglas en inglés), y regula el ciclo celular y la respuesta celular a señales de crecimiento, por lo que su deficiencia podría hacerlo actuar como un oncogén. (38)

GIST asociado a neurofibromatosis

Las personas con neurofibromatosis de tipo 1 tienen un mayor riesgo de desarrollar GIST comparado con las personas

sin esta patología y ocurre principalmente en personas jóvenes. El intestino delgado es el lugar donde generalmente se produce y habitualmente es pequeño. (39) En estos pacientes es más frecuente encontrar GIST en el tracto gastrointestinal que neurofibromas. Hasta ahora su patogénesis es desconocida. (13)

Riesgos

El primer sistema de clasificación de riesgo y el más usado es el de Fletcher *et al.* (Tabla 17.2), en el cual se categoriza en muy bajo, bajo, medio o alto riesgo teniendo en cuenta dos variables el tamaño del tumor y el recuento mitótico por campo de gran aumento (CGA). (40)

Tabla 17.2. Clasificación de riesgo tomada de Fletcher *et al.*

Nivel de riesgo	Tamaño (cm)	Recuento mitótico (por 50 CGA)
Muy bajo	< 2	< 5
Bajo	2-5	< 5
Medio	< 5	6-10
	5-10	< 5
Alto	> 5	> 5
	> 10	Cualquiera
	Cualquiera	> 10

Fuente: tomada de (37).

En el año 2002, Fletcher *et al.* (40) propusieron el primer sistema de clasificación de riesgos para GIST, denominado actualmente por algunos autores como *clasificación NIH*. Esta clasificación,

como muestra la **Tabla 17.2**, toma en cuenta el tamaño en centímetros (la dimensión más grande individual) y el conteo mitótico en 50 CGA, postulando una escala de cuatro grados para predecir el comportamiento biológico. (41) Los GIST se dividieron en cuatro grupos con alto, medio, bajo y muy bajo riesgo de progresión, excluyendo así una categoría benigna. Diversos estudios a lo largo de los años han demostrado la utilidad de esta clasificación. A partir de la clasificación de Fletcher, han surgido otras clasificaciones como la denominada Clasificación del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP), basada principalmente en el conteo mitótico y el tamaño del tumor primario. (41) A diferencia de la clasificación de Fletcher, en esta clasificación se considera un grupo sin riesgo o benigno. También Joensuu en el 2008 (42) publicó una propuesta nueva de clasificación llamada *clasificación NIH modificada*, definiendo la ruptura del tumor como el parámetro pronóstico importante para alto riesgo. Dicha clasificación, a diferencia de la de Fletcher, tuvo en cuenta los tumores con exactamente 5 cm de diámetro, la ruptura del tumor y el sitio donde se ubica. En general, se consideran como factores de alto riesgo, aquellos tumores de más de 10 cm de diámetro, con evidencia de ruptura de su cápsula, hemorragia, o enfermedad multifocal con más de cinco focos tumorales.

Dependiendo de la clasificación del tumor, el tratamiento adecuado varía. La resección quirúrgica completa es el principal

tratamiento, aunque en algunos casos, donde el tumor no supera los 5 cm de diámetro, se considera una técnica quirúrgica de mínima invasión como lo es la resección por vía laparoscópica, evitando así el riesgo de diseminación peritoneal por manipulación instrumental, siempre y cuando se evite la ruptura del tumor, se considere el factor de mal pronóstico por contaminación de la cavidad peritoneal e implique el manejo médico adyuvante. Por otro lado, en los casos donde la enfermedad se encuentra en una fase más avanzada, el tratamiento de primera línea es el mesilato de imatinib, con tasas de supervivencia a uno y dos años del 90 y 70 %, respectivamente. (43)

Tratamientos

Por lo general, el tratamiento usado es la resección quirúrgica completa, (17) aunque se ha reportado la efectividad de otros tratamientos dependiendo del grado de la enfermedad y la sensibilidad del tumor. Es importante destacar que la quimioterapia estándar no es usada en este tipo de tumores, debido a su insensibilidad a fármacos quimioterapéuticos, al igual que la radioterapia, que se usa en muy pocas ocasiones. (44) La cirugía se puede realizar en pacientes con un GIST primario sin metástasis, también con tumores técnicamente resecables, siempre que los riesgos de morbilidad sean aceptables. En pacientes con GIST clasificados como menores de 5 cm de diámetro, con un índice mitótico igual o menor a 5 por

50 CGA, la vía laparoscópica es una opción a considerar. Si se trata de pacientes con tumores mayores de 5 cm, en localización difícil técnicamente y con alto índice mitótico o de riesgo quirúrgico, la cirugía más la terapia adyuvante agregada con mesilato de imatinib durante un periodo de tres años es el tratamiento de elección. La neoadyuvancia debe ser considerada para reducción citotumoral, en caso de enfermedad localmente avanzada, en enfermedad recurrente, cuando hay irresecabilidad, enfermedad metastásica técnicamente resecable, en tumores resecables de localización anatómica difícil, para ayudar a reducir la morbilidad relacionada a una cirugía muy compleja y con riesgo de morbilidad. En general, la terapia con imatinib se puede usar en pacientes con GIST grandes o pequeños de difícil acceso, que se consideren marginalmente resecables, y en pacientes con tumores primarios localizados que se consideren irresecables. (45)

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo para GIST gástricos resecables. El objetivo de la cirugía es reseca completamente el tumor con adecuados márgenes y sin ruptura de su cápsula para evitar diseminación local. El abordaje quirúrgico permite la exploración sistemática de la cavidad abdominal en orden a descartar metástasis hepáticas o peritoneales. (46) En la **Figura 17.6A** se presenta un GIST gástrico en la superficie serosa y en la **Figura 17.6B** el mismo GIST por la superficie mucosa ulcerado.

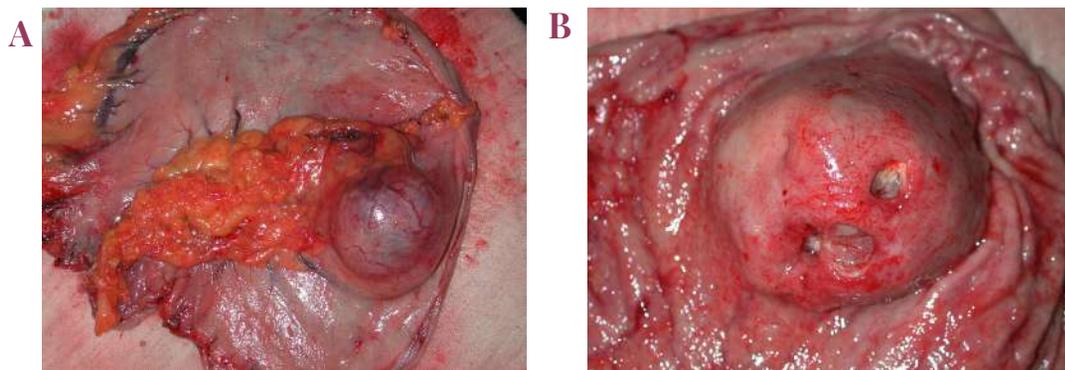


Figura 17.6. GIST gástrico. A. Espécimen quirúrgico aspecto superficie serosa mayor que 5 cm hacia el fondo gástrico. B. Espécimen quirúrgico aspecto superficie mucosa mayor que 5 cm ulcerado.

Fuente: fotos del autor.

Tratamiento mínimamente invasivo

La aplicación de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas en GIST ha sido ampliamente estudiada, llegando incluso a la conclusión de que la remoción laparoscópica de los GIST, en la mayoría de los pacientes, se encuentra asociada a tiempos de estadía en el hospital más cortos. (47) Sin embargo, el criterio relacionado al tamaño del tumor que puede ser removido a través de cirugía mínimamente invasiva ha sido discutido, siendo propuesto en un principio un tamaño menor de 2 cm. De acuerdo con la Red Nacional Comprensiva de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), el manejo de GIST menores de 2 cm encontrados de manera accidental sigue siendo controvertido, en tanto que la resección laparoscópica es un procedimiento razonablemente seguro y factible para pacientes con GIST gástricos más

pequeños de bajo riesgo. (48) Finalmente, la decisión de realizar una cirugía mínimamente invasiva o abierta depende de factores como el tamaño del tumor, el índice mitótico y la preferencia del cirujano y su habilidad y confianza con la cirugía laparoscópica, pues se requieren habilidades laparoscópicas avanzadas.

Laparoscopia

La laparoscopia es recomendada en tumores menores de 5 cm y, para realizarla, es importante tener en cuenta la localización del tumor, su invasión y, por supuesto, la experiencia del equipo médico en el abordaje laparoscópico. Su elección se debe a que se manipula la menor cantidad de vasos sanguíneos y los nervios se conservan lo mejor posible. (49) La laparoscopia está asociada con estancias hospitalarias más cortas y rápida reintegración a las actividades cotidianas, disminución del dolor reflejado en un

rápido inicio de alimentación, menor morbilidad y pérdida de sangre, además del retorno más pronto de la función intestinal y de la ingesta oral. Sus mayores ventajas están asociadas a la mínima invasión que requiere y al hecho de disminuir la respuesta inflamatoria. Para este procedimiento es necesario manipular con cuidado la cápsula tumoral, ya que son frágiles y su ruptura confiere un riesgo cercano al 100 % de recurrencia. (50) Al final de la cirugía, se puede utilizar la endoscopia para evaluar la integridad de las líneas de sutura/grapas después de la resección.

También, de acuerdo con Medina-Villaseñor *et al.* (51), la vía laparoscópica ofrece un buen campo de visión de toda la cavidad peritoneal y sus órganos gracias al neumoperitoneo. Un beneficio adicional de esta técnica es la posibilidad de magnificar la imagen hasta 16 veces en comparación con el tamaño real, pudiéndose observar características en detalle. Sin embargo, a pesar de sus ventajas reportadas en varios estudios, no se ha llegado a un consenso en su aplicación generalizada, debido al mismo diseño metodológico de los estudios donde se usa esta técnica.

Tratándose de GIST gástricos, las resecciones en cuña son las preferidas, en lugar de las gastrectomías. La principal limitación de la resección laparoscópica es la dificultad técnica si son tumores demasiado grandes o si están localizados muy cerca de la unión esófago gástrica o de la curvatura menor, lo que dificulta

enormemente la cirugía guiada por laparoscopia; en ese caso, se recomienda convertir a cirugía abierta. (52-54) El hallazgo incidental de un GIST en cirugía bariátrica es muy raro y del orden del 0,3 % al 1,2 % en series de gastroplastia vertical tipo manga (*sleeve* gástrico) o *bypass* gastroyeyunal. (55) Cerca del 40 % al 50 % de pacientes que se les realiza resección quirúrgica completa puede experimentar recurrencia del tumor, pero con la aparición de los inhibidos de tirosina quinasa, por lo que se deben ofrecer nuevas perspectivas para el control de la enfermedad. (56)

Ligadura endoscópica con bandas

La ligadura con bandas es uno de los métodos endoscópicos utilizados en la resección de los GIST gástricos muy pequeños. Para esta técnica se utiliza un endoscopio estándar con una copa transparente unida a la punta; se coloca la copa sobre el tumor, se aplica succión y se libera una banda elástica alrededor de la base del GIST. En un estudio realizado por Sun *et al.*, (57) todos los pacientes que recibieron este tratamiento fueron evaluados cada dos o tres meses con ultrasonido endoscópico para visualizar la progresión de la ligadura con bandas. Los autores descubrieron que 28 de los GIST ligados se habían caído por completo con una media de 4,8 semanas para una curación completa. Es importante resaltar que esta metodología para tratar los GIST no permite el muestreo del tumor, lo cual es

una limitación, dada la importancia del número de mitosis en el pronóstico de una persona.

Cirugía endoscópica de espesor total

La cirugía endoscópica de espesor total fue inicialmente desarrollada para la resección completa de GIST desde el lumen; sin embargo, desde sus primeros estudios en animales se encontraron complicaciones. Algunas de estas complicaciones abarcaban hemorragias, ya que los vasos grandes son comunes en la submucosa o la superficie serosa, y la inducción en algunos casos de fuga de aire intragástrico en la cavidad peritoneal que conlleva el colapso del estómago. Además, es necesario tener en cuenta que para realizar este procedimiento se requiere alta experiencia en sutura endoscópica de defectos de gran diámetro en el estómago. En el estudio de Feng *et al.* (58), se reportó el éxito en la resección de GIST usando la cirugía endoscópica de espesor total sin asistencia laparoscópica. Los autores evaluaron de manera retrospectiva 48 pacientes sometidos a esta cirugía, encontrando en 43 de ellos GIST. El tamaño medio de los GIST fue de 1,59 cm (rango: 0,50–4,80 cm), y no se informaron complicaciones posoperatorias.

Resección endoscópica de la mucosa (REM)

La resección endoscópica de la mucosa es el método más adecuado para GIST

superficiales a la capa muscular propia, aunque los tumores muy pequeños o GIST que se originan en la capa muscularis mucosa pueden ser abordables de esta manera. Esta técnica “copa-asistida” utiliza una copa plástica transparente fijada a la punta del endoscopio que luego se coloca inmediatamente sobre el GIST. Se inyecta previamente adrenalina al 1/20 000 para levantar la lesión y luego se usa la succión del endoscopio para aspirar la lesión en la copa y con un asa de polipectomía conectada a corriente eléctrica se reseca la lesión. (59) En la mayoría de los casos esta técnica es segura, sin embargo, entre las complicaciones posibles se encuentran el sangrado y la perforación. Entonces, se recomienda la resección de espesor total para las lesiones mayores de 2 cm de diámetro.

Resección endoscópica por tunelización submucosa

Esta novedosa técnica endoscópica de tunelización submucosa se utiliza como tratamiento de los tumores submucosos del tracto gastrointestinal superior que se originan en la capa muscularis propia. Para esta técnica se crea endoscópicamente un túnel submucoso, comenzando aproximadamente 5 cm proximales al tumor, imitando la técnica de miotomía endoscópica por vía oral (POEM) para acalasia. (60) Luego de crear el túnel para llegar a la lesión, esta se reseca. Finalmente, el tumor se retira a través del túnel creado y el sitio de entrada a la mucosa se cierra con clips hemostáticos. (60) Entre las complicaciones encontradas

en diferentes estudios se encuentran neumotórax y enfisema subcutáneo o neumoperitoneo. (61)

Tratamiento farmacológico con imatinib

El mesilato de imatinib se usa como tratamiento de primera línea de los GIST irresecables, metastásicos o recidivantes. También el uso de la terapia neoadyuvante con imatinib ha sido una opción beneficiosa que facilita la exéresis quirúrgica y reduce las complicaciones quirúrgicas. La mayoría de los pacientes con un GIST metastásico ha exhibido una respuesta parcial o una estabilización de la enfermedad tras iniciar su tratamiento con imatinib, teniendo una mediana de tasas de supervivencia de 2 a más de 5 años. (62) Así mismo, se ha visto que más del 80 % de los pacientes con metástasis o GIST inoperables han alcanzado una reducción del 50 % del tumor o que la enfermedad haya detenido su progreso. (63)

Este es un tratamiento contra la leucemia mieloide crónica que resultó adecuado en el tratamiento de GIST, puesto que es un inhibidor selectivo de ciertas tirosina quinasas. Además, induce un bloqueo en los receptores c-kit y PDGFR, lo cual disminuye la proliferación e induce apoptosis o muerte celular programada en las células tumorales. El primer caso exitoso reportado en el que se trató a una paciente con imatinib fue publicado en el año 2001, la paciente presentaba un GIST metastásico y recibió 400 mg diarios de este fármaco. (8)

Entre los efectos adversos de su uso se encuentran los edemas, náuseas, dolores abdominales y fatiga. La efectividad de este fármaco depende de la región del gen, ya sea c-kit o PDGFRA, donde se encuentre la mutación, como se presenta en la **Tabla 17.3**. (64) Por ejemplo, la mutación presentada en el exón 11 del c-kit es muy sensible al tratamiento, mientras que, si el paciente tiene la mutación en el exón 17, el tratamiento es menos efectivo. Por otro lado, si la mutación es en el exón 9, la dosis estándar de 400 mg/día no es suficiente. Además, se ha encontrado que la mutación D842V del gen PDGFRA es resistente a imatinib. Vale la pena recordar que el gen c-kit está localizado en el cromosoma 4 de los humanos, y cuenta con 21 exones, los cuales representan la región que cuenta con la información necesaria para la producción de la proteína correspondiente. En cuanto al gen PDGFRA, también se encuentra localizado en el cromosoma 4 humano y tiene 28 exones. En la **Figura 17.7** se muestra una representación de las proteínas c-kit y PDGFRA sobre la superficie celular, indicando los exones con más frecuencia de mutaciones. El exón 11 del gen c-kit es el que presenta mayor frecuencia de mutaciones con un aproximado del 58-67 %, a diferencia del exón 17 que presenta solo el 1 %. (64)

Cuando los pacientes presentan resistencia primaria o secundaria a imatinib, se emplea como segunda línea de tratamiento el sunitinib y como tercera línea el regorafenid.

Tabla 17.3. Implicaciones del tratamiento de acuerdo con las mutaciones en los genes c-kit y PDGFRA.

Mutación	Implicación en el tratamiento
Gen c-kit - exón 11	Sensible a imatinib y regorafenib
Gen c-kit - exón 9	Responde a altas dosis de imatinib, sensible a sunitinib
Gen c-kit, mutaciones secundarias (exones 13, 14, 17 y 18)	Sensible a sunitinib
Gen PDGFRA, mutación D842V (exón 18)	Resistente a imatinib, sensible a dasatinib
Genes c-kit/PDGFRA TS	Resistente a imatinib, sensible a regorafenib (si hay deficiencia de succinato deshidrogenasa), sensible a dasatinib

Fuente: adaptada de (64).

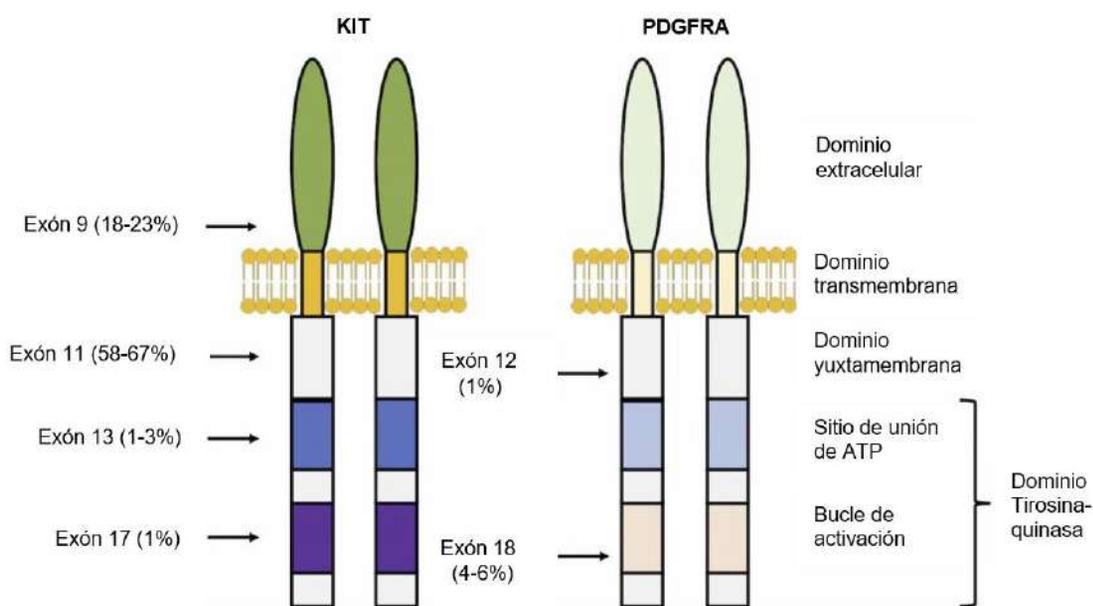


Figura 17.7. Ubicación y frecuencia de mutaciones primarias en las proteínas transmembrana c-kit y PDGFRA.

Fuente: adaptada de (64).

Terapia adyuvante

La adyuvancia se realiza con mesilato de imatinib 400 mg/día y por un periodo de tres años.

Los GIST pueden tener cierto potencial maligno y pueden recurrir o hacer metástasis, a pesar de haberse realizado una resección completa del tumor, con conservación de márgenes de resección

adecuados (1-2 cm) y sin ruptura de la cápsula tumoral. En múltiples modelos, los principales predictores de recurrencia tumoral fueron el tamaño, el índice mitótico y la localización. El incremento en el tamaño tumoral, la actividad mitótica alta y la localización extragástrica como en intestino delgado, colon y recto o mesenterio son asociados a un mayor riesgo de resultados negativos. (65) La ruptura espontánea del tumor *in situ*, o durante la resección quirúrgica, la localización extragástrica y la resección incompleta han demostrado afectar negativamente la supervivencia de los pacientes. (66)

Terapia neoadyuvante

Esta terapia debe ser considerada en la reducción del tamaño tumoral, en casos de enfermedad localmente avanzada, irreseccabilidad, recurrencia de la enfermedad, si hay metástasis o en aquellos casos de tumores con una localización compleja. Se realiza con mesilato de imatinib por un periodo de tres a 12 meses. (67)

Reporte de caso

Mujer de 53 años con cuadro de dolor abdominal en mesogastrio. Durante el examen físico se encontró la presencia de masa palpable en mesogastrio. Posteriormente, se le realizó un TAC, el cual mostró una masa sólida de 6 cm en límites del ángulo de Treitz y en relación con el estómago y el páncreas. Las fotos muestran las imágenes laparoscópicas de

la ubicación de la masa en la confluencia de vena mesentérica superior y vena esplénica; además, se aprecia muy cerca la arteria esplénica. En la **Figura 17.8** se aprecia el GIST extraintestinal, y en la **Figura 17.9** se presenta la ubicación del tumor en confluencia de vena mesentérica superior y vena esplénica.



Figura 17.8. GIST extraintestinal.

Fuente: foto del autor.



Figura 17.9. Ubicación del tumor en confluencia de vena mesentérica superior y vena esplénica.

Fuente: foto del autor.

En la **Figura 17.10** se muestra el lecho de ubicación del tumor, y en la **Figura 17.11** se observa el GIST resecaado previa extracción de cavidad abdominal.



Figura 17.10. Lecho de ubicación del tumor.
Fuente: foto del autor.



Figura 17.11. GIST reseado previa extracción de cavidad abdominal.
Fuente: foto del autor.

En la **Figura 17.12** se muestra a imagen de resección quirúrgica laparoscópica de GIST gástrico. Por último, la sutura

laparoscópica de la serosa gástrica luego de resección del GIST se muestra en la **Figura 17.13**.

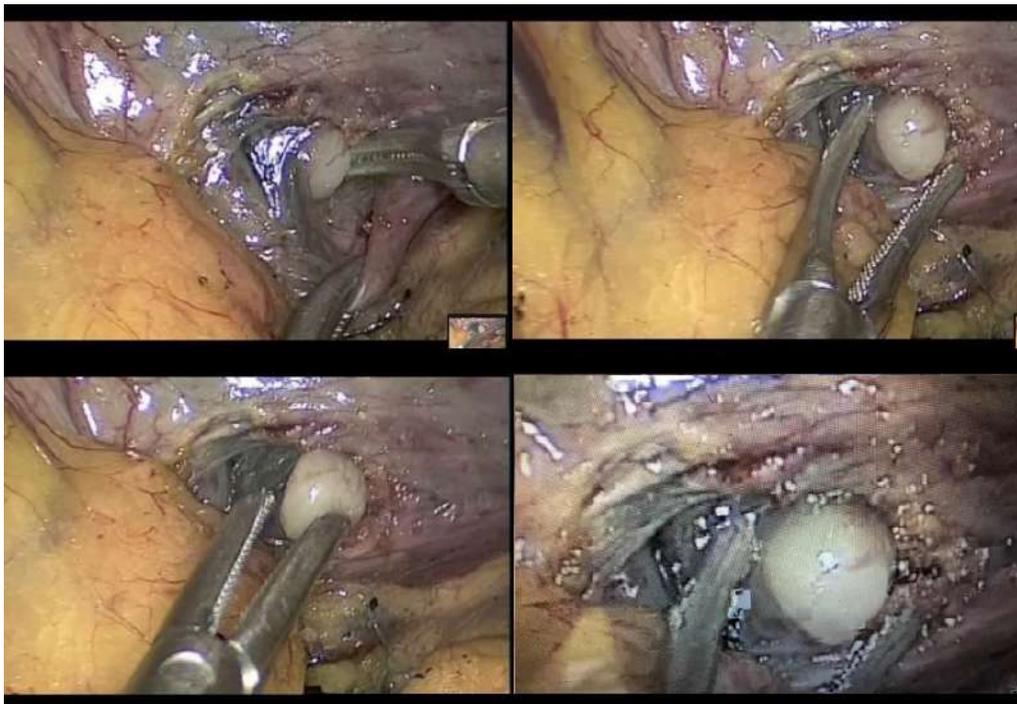


Figura 17.12. Resección laparoscópica de GIST gástrico (5 mm), incisión de la serosa con hook y divulsión con disector de Maryland.
Fuente: foto del autor.

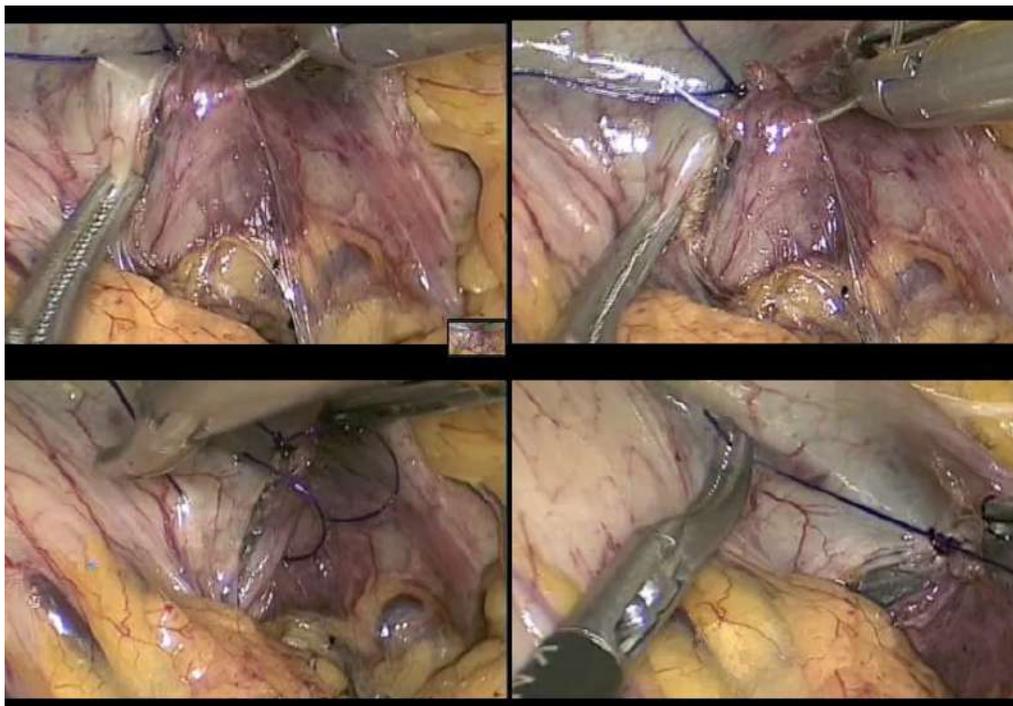


Figura 17.13. Sutura laparoscópica de la serosa gástrica luego de resección de GIST.

Fuente: foto del autor.

Otros sarcomas gástricos

Los tumores gastrointestinales mesenquimatosos incluyen los GIST, leiomiomas, leiomiosarcomas, schwannomas y rhabdomyosarcomas. Estos tumores comparten

un origen mesenquimatoso común. Los GIST, a pesar de ser los más comunes de los tumores gastrointestinales mesenquimatosos, constituyen menos del 1 % de las neoplasias malignas del tubo gastrointestinal (**Tabla 17.4**).

Tabla 17.4. Incidencia de tumores gastrointestinales mesenquimatosos.

Tipo de tumor gastrointestinal mesenquimatoso	Incidencia
GIST	< 1 % (40)
Leiomiosarcomas	1-3 % (65)
Leiomiomas	2,5 % (66)
Rabdomiosarcomas retroperitoneales	3 % (67)
Schwannomas	2-8 % (68)

Fuente: elaborada a partir de (40,65-68).

Leiomiomas

Los leiomiomas son tumores malignos agresivos de partes blandas que se pueden derivar de células del músculo liso ya sea uterino, gastrointestinal o de otros tejidos blandos. De hecho, se ha planteado que este tipo de tumores proceden específicamente de las células musculares lisas de las paredes de pequeños vasos sanguíneos. Se considera que, de los tumores malignos del estómago, los leiomiomas corresponden al 15 %, y aunque se han visto asociados a los GIST, es necesario diferenciarlos puesto que su pronóstico y tratamiento es muy diferente. (68) Para evaluar su potencial maligno se han establecido criterios como el tamaño del tumor, localización en el tracto intestinal, invasión a la mucosa y a órganos adyacentes, número de mitosis, necrosis y tasa de proliferación, entre otros. Entre los síntomas más comunes se encuentran la hemorragia digestiva y el dolor abdominal o la existencia de una masa palpable en los que se localizan en el estómago. (69) En cuanto a su tratamiento, el más común es el quirúrgico y para los pacientes que presentan metástasis se combina esta técnica con sesiones de quimioterapia.

Leiomioma

Los leiomiomas gástricos son tumores submucosos, intraluminales o extramurales, y se ubican usualmente en el tubo digestivo superior. Se ha reportado que su incidencia aumenta a partir de los 50

a 60 años de vida y afecta tanto a hombres como a mujeres. Además, se puede presentar de forma benigna o altamente agresiva e, incluso, muchas veces en personas que no presentan sintomatología. (70) Sin embargo, los que sí presentan síntomas suelen tener ulceraciones en la mucosa, sangrado digestivo bajo y molestias gastrointestinales. Para su diagnóstico se utilizan, en primera medida, endoscopias o estudios imagenológicos como el TAC o la ultrasonografía endoscópica, confirmando con técnicas microscópicas combinadas con inmunohistoquímica. (70) En cuanto al tratamiento, el método usual es la resección quirúrgica completa por vía endoscópica o por cirugía laparoscópica.

Rabdomiomas

Los rabdomiomas son tumores malignos poco frecuentes, originados a partir de células musculares esqueléticas normales, siendo hasta el momento desconocido porque una célula muscular estriada sufre dicha transformación neoplásica. A pesar de que este tipo de tumores puede surgir en casi cualquier órgano, la mayoría de los casos se dan en cabeza y cuello, seguido por el tracto genitourinario, las extremidades y, por último, en muy pocos casos, en localizaciones como la pared torácica y el retroperitoneo. (71) La sintomatología por supuesto depende de la localización del tumor, en el caso de los rabdomiomas retroperitoneales se puede presentar distensión, dolor abdominal, gastritis

aguda erosiva y pérdida de peso. Para el diagnóstico de inmunohistoquímica se utilizan marcadores de miogenina, MyoD1 y mioglobina; los dos primeros se pueden encontrar positivos en fibras musculares atroficas o en células musculares en regeneración. La actina sarcomérica se encuentra positiva en tumores bien diferenciados. En cuanto a los tratamientos comúnmente empleados, se encuentran la radioterapia, la quimioterapia y la resección completa con márgenes de resección libres de tumor. (71)

Schwannomas

Los schwannomas gastrointestinales son clasificados como tumores mesenquimáticos, son poco frecuentes y principalmente benignos. (72) Este tipo de tumores conjuntivos son derivados de las células de la vaina de Schwann y se pueden presentar en forma aislada o en el contexto de una enfermedad de von Recklinghausen. Los schwannomas son genéticamente diferentes al resto de tumores gastrointestinales mesenquimatosos, presentan un crecimiento lento y representan el 0,2 % de todos los tumores gástricos. (73) Los schwannomas se encuentran localizados principalmente en el tubo digestivo, de hecho, del 60 al 70 % se ubican específicamente en el estómago. (73) Al igual que los leiomiomas, se han reportado con mayor frecuencia en las personas entre 50 y 60 años de edad, siendo más común en mujeres. Aunque pueden llegar a ser asintomáticos, las personas que sí desarrollan

síntomas presentan dolor abdominal, hemorragia digestiva y saciedad temprana. Su diagnóstico puede ser en primer lugar por endoscopia; sin embargo, es necesario complementar con un diagnóstico histopatológico o inmunohistoquímico. (73) En la inmunohistoquímica son positivos para S-100 el 100 % y negativos para CD-117 y CD-34. En cuanto al tratamiento, es común la resección quirúrgica completa o el abordaje combinado laparoendoscópico. (71)

Referencias

1. Scoggins CR, Raut CP, Mullen JT. Gastrointestinal Stromal Tumors - Bench to Bedside. Cham, Switzerland: Springer; 2017. p. 243.
2. Landazábal BG. Tumores del estroma gastrointestinal. En: Feris AJ, Sierra AF, editores. Temas escogidos de gastroenterología. Bogotá: Asociación Colombiana de Gastroenterología; 2007. p. 115-22.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-19.
4. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am J Clin Pathol.* 1988;89(5):601-10.
5. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM.

- Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259-69.
6. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, *et al.* Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577-80.
 7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
 8. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, *et al.* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1052-6.
 9. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, *et al.* Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):295-302.
 10. Blanke C, Eisenberg BL, Heinrich M. Epidemiology of GIST. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(10):2366. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50650_6.x
 11. Gupta SK, Rateria N. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): an overview. *Indian J Surg.* 2020;1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12262-019-02052-6>
 12. Comandone A, Gasperoni S, Manetti R, Tonelli P. Gastrointestinal Stromal Tumors: Surgical and Medical Therapy. In: Valeri A, Bergamini C, Agresta F, Martellucci J, editors. *What's New in Surgical Oncology: A Guide for Surgeons in Training and Medical/Radiation Oncologists.* Milano: Springer Milan; 2013. p. 115-26.
 13. Cenaj O, Jo VY, Doyle LA. Surgical Pathology of Gastrointestinal Stromal Tumors: Correlation with Clinical and Molecular Subtypes. In: Scoggins CR, Raut CP, Mullen JT, editors. *Gastrointestinal Stromal Tumors: Bench to Bedside.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 17-43.
 14. García B, Ibarra J, Sola A, Diumenjo M, Binia S, Fader E. Tumores del estroma gastrointestinal. *Análisis de 40 casos. Medicina (B Aires).* 2017;77(5):370-2.
 15. Baranda J, Godwin A. Advancing the promises of precision medicine for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Gastrointestinal Stromal*

- Tumor. 2019;2:4. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/gist.2019.10.01>
16. Manrique MN, Soriano C, Yábar A, Frisancho O, Palacios AM. Tumores Estromales Gastrointestinales: Evaluación Clínicopatológica y sobrevida en el Hospital Rebagliati. *Rev Gastroenterol del Perú*. 2012;32(4):357-65.
 17. Vargas CA, Cardona AF, Carranza H, Otero JM, Reveiz L, Ospina É, *et al*. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Experiencia en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C., Colombia (estudio del ONCOLGroup). *Rev Colomb Gastroenterol*. 2008;23(3):213-23.
 18. Mendoza Y, Singh C, Mewa JC, Fonseca E, Smith R, Pascale JM. Beginning of personalized medicine in Panama: Molecular and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors from archival paraffin-embedded tissue. *Oncol Lett*. 2011;2(5):941-7.
 19. Oscar Tapia E, Juan Carlos Roa S. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Características clínico-morfológicas y perfil inmunohistoquímico. *Int J Morphol*. 2011;29(1):244-51.
 20. Alcántara-Vázquez A, Chapa-Azuela Ó, Díaz-Rodríguez L, Hernández-González M. Gastrointestinal stromal tumor: pathological and clinical characteristics in the population of the General Hospital of Mexico Dr. Eduardo Liceaga. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2019;82(1):4-10.
 21. Linhares E, Gonçalves R, Valadão M, Vilhena B, Herchenhorn D, Romano S, *et al*. Gastrointestinal stromal tumor: Analysis of 146 cases of the center of reference of the National Cancer Institute - INCA. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(6):398-406.
 22. Yuksel O, Brugge WR. Endoscopic Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors. In: Kurokawa Y, Komatsu Y, editors. *Gastrointestinal Stromal Tumors*. Singapore: Springer; 2017. p. 91-102.
 23. Schmidt A, Bauder M, Riecken B, Caca K. Endoscopic resection of subepithelial tumors. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6(12):592.
 24. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by EUS. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(1):68-72.
 25. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(6):363-71.
 26. Brand B, Oesterhelweg L, Binmoller KF, Sriram PVJ, Bohnacker S, Seewald S, *et al*. Impact of endoscopic ultrasound for evaluation of submu-

- cosal lesions in gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis.* 2002;34(4):290-7.
27. Beltrán MA, Valenzuela C, Díaz R, Haito Y, Larraín C. Tumores del estroma gastrointestinal del duodeno: revisión de la literatura científica actual con énfasis en el tratamiento. *Rev Colomb Cirugía.* 2014;29(2):140-54.
 28. Ghanem N, Althoefer C, Furtwängler A, Winterer J, Schäfer O, Springer O, *et al.* Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol.* 2003;13(7):1669-78.
 29. Burkill GJC, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, *et al.* Malignant gastrointestinal stromal tumor: Distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003;226(2):527-32.
 30. Shin S, Choi H. Imaging and Response Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors. In: Scoggins CR, Raut CP, Mullen JT, editors. *Gastrointestinal Stromal Tumors: Bench to Bedside.* Cham, Switzerland: Springer; 2017. p. 73-89.
 31. Yoneyama T, Hyeyeol B, Kitazume Y, Kishino M, Tateishi U. Diagnostic Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumor. In: Kurokawa Y, Komatsu Y, editors. *Gastrointestinal Stromal Tumor: Research and Practice.* Singapore: Springer; 2019. p. 49-59.
 32. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, *et al.* Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4764-74.
 33. Choi H, Charnsangavej C, Faria SDC, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, *et al.* CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: A quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1619-28.
 34. Mantese George, Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol* 2019;35:555-9.
 35. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. Vol. 369, *Lancet.* 2007. p. 1731-41.
 36. Gill AJ, Chou A, Vilain RE, Clifton-Bligh RJ. "Pediatric-type" gastrointestinal stromal tumors are SDHB negative ("type 2") GISTs. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1245-7. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182217b93
 37. Killian JK, Kim SY, Miettinen M, Smith C, Merino M, Tsokos M, *et al.* Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Discov.* 2013;3(6):648-57.

38. Agaram NP, Wong GC, Guo T, Maki RG, Singer S, DeMatteo RP, *et al.* Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosom Cancer.* 2008;47(10):853-9.
39. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477-89.
40. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
41. Schmieder M, Henne-Bruns D, Mayer B, Knippschild U, Rolke C, Schwab M, *et al.* Comparison of different risk classification systems in 558 patients with gastrointestinal stromal tumors after R0-resection. *Front Pharmacol.* 2016;7:504.
42. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-9.
43. Vásquez JPT, Vélez JAM. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Papel del cirujano en la era de la medicina molecular. *Iatreia.* 2010;23(3):268-77.
44. Nickl NJ. Gastrointestinal stromal tumors: New progress, new questions. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20(5):482-7. DOI: 10.1097/00001574-200409000-00011
45. Bonvalot S, Eldweny H, Péchoux C Le, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, *et al.* Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1596-603.
46. Sanchez-Hidalgo JM, Duran-Martinez M, Molero-Payan R, Rufian-Peña S, Arjona-Sanchez A, Casado-Adam A, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. *World J Gastroenterol.* 2018;24(18):1925-41.
47. Bischof DA, Kim Y, Dodson R, Carolina Jimenez M, Behman R, Cocieru A, *et al.* Open versus minimally invasive resection of gastric GIST: a multi-institutional analysis of short- and long-term outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(9):2941-8.
48. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, *et al.* NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8 (Suppl 2):S1-41; quiz S42-4.
49. Nunobe S. Surgery. In: Kurokawa Y, Komatsu Y, editors. *Gastrointestinal*

Stromal Tumor Research and Practice. Singapore: Springer; 2019. p. 89-107.

50. Cui JX, Gao YH, Xi HQ, Cai AZ, Zhang KC, Li JY, *et al.* Comparison between laparoscopic and open surgery for large gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(1):48-55.
51. Medina-Villaseñor EA, Quezada-Adame I, Martínez-Macías R. Laparoscopy in gastrointestinal cancer. *Gac Mex Oncol.* 2009;8(2):62-8.
52. Milone M, Elmore U, Musella M, Parise P, Zotti MC, Bracale U, *et al.* Safety and efficacy of laparoscopic wedge gastrectomy for large gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2017;43(4):796-800.
53. Honda M, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Kiyokawa T, Sano T, *et al.* Long-term and surgical outcomes of laparoscopic surgery for gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* 2014;28(8):2317-22.
54. Masoni L, Gentili I, Maglio R, Meucci M, D'Ambra G, Di Giulio E, *et al.* Laparoscopic resection of large gastric GISTs: feasibility and long-term results. *Surg Endosc.* 2014;28(10):2905-10.
55. Crouthamel MR, Kaufman JA, Billing JP, Billing PS, Landerholm RW. Incidental gastric mesenchymal tumors identified during laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2015;11(5):1025-8.
56. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg.* 2006;244(2):176-84.
57. Sun S, Ge N, Wang C, Wang M, Lü Q. Endoscopic band ligation of small gastric stromal tumors and follow-up by endoscopic ultrasonography. *Surg Endosc.* 2007;21(4):574-8.
58. Feng Y, Yu L, Yang S, Li X, Ding J, Chen L, *et al.* Endolumenal endoscopic full-thickness resection of muscularis propria-originating gastric submucosal tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014;24(3):171-6.
59. Kantsevoy S V, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farraye FA, Kwon R, *et al.* Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(1):11-8.
60. Kobara H, Mori H, Rafiq K, Fujihara S, Nishiyama N, Ayaki M, *et al.* Submucosal tunneling techniques: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:67-74.
61. Ye LP, Zhang Y, Mao XL, Zhu LH, Zhou X, Chen JY. Submucosal tunneling endoscopic resection for small

- upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Surg Endosc.* 2014;28(2):524-30.
62. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, *et al.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(4):620-5.
 63. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(5):465-75. DOI: 10.1245/ASO.2004.09.011
 64. Li GZ, Raut CP. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: Drug resistance, mechanisms, and treatment strategies. *Onco Targets Ther.* 2019;12:5123-33.
 65. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, *et al.* Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer.* 2008;112(3):608-15.
 66. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, Benevento A, Dionigi R. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg SJS Off organ Finnish Surg Soc Scand Surg Soc.* 2003;92(3):195-9.
 67. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, *et al.* Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(15):2325-31.
 68. Peñaherrera V, Abarca J, Carrillo L. Leiomiosarcoma: Reporte de un caso clínico. *Rev Medicina.* 2003;9(4):327-30.
 69. Verdecia Cañizares CC, Alonso Valle M, Pineda Fernández D, Díaz Zayas N, Graverán Sánchez AL. Gastric leiomyoma. *Rev Cubana Pediatr.* 2014;86(3):397-402.
 70. Olarte P, Duarte R, Lora A. Rabdomiosarcoma retroperitoneal en el adulto. *Rev Colomb Cirugía.* 2012;27:235-41.
 71. Lopez A, Barañon I, Ortiz C. Utilidad de la Inmunohistoquímica en el diagnóstico de rabdomiosarcoma alveolar variante sólida. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2004;49 (3):151-155.
 72. Bosolino A, De la Torre A, Ratto R, Marzano C. Schwannoma gástrico. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(9):686-7.

73. Álvarez R, Arancibia A, Klaassen R, Gutiérrez G, González R, Molina H, *et al.* Tumores gástricos de estirpe muscular. *Rev Chil Cirugía.* 2003;55(5):470-5.
74. Vázquez Reta J, Sáenz Terrazas J, Tarango González E, Fierro Murga R, Vázquez Guerrero A, Vázquez Guerrero A, *et al.* Schwannoma gástrico. Reporte de un caso. *Cirugía endoscópica.* 2010;11(2):103-6.

Neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales

Héctor Adolfo Polanía Lizcano

Gastroenterólogo Clínico Quirúrgico
Prof. Asistente, Universidad Surcolombiana
Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HMP), Neiva
Endotek Ltda.
Miembro de ACG, ASGE, ACC, ACED

Abreviaturas: TNE (tumores neuroendocrinos), TNE-GI (tumores neuroendocrinos gastrointestinales), GEP (gastroenteropancreático), MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1), SEER (programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales), EE. UU. (Estados Unidos), NEC (carcinoma neuroendocrino), UE (Unión Europea), TNE-P (tumores neuroendocrinos pancreáticos), TNE-R (tumores neuroendocrinos de recto), TNE-ID (tumores neuroendocrinos de intestino delgado), ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), CgA (cromogranina A), ASS (análogos de la somatostatina), NSE (enolasa neuroespecífica), PP (polipéptido pancreático), 5-HT (5-hidroxitriptamina), 5-HIAA (5-hidroxiindolacético), SZE (síndrome de Zollinger-Ellison), RNM (resonancia nuclear magnética), SSTR (receptores de somatostatina), PET CT (tomografía con emisión de positrones), USE (ultrasonografía endoscópica), VCE (video-cápsula endoscópica).

Introducción

Las neoplasias neuroendocrinas son un espectro amplio de tumores relativamente raros, primariamente descritas por

Theodor Langerhans en 1867, pero se considera que fueron descubiertos en 1870 por el fisiólogo alemán Rudolf P.H. Heidenhain, al notar la existencia de un grupo de células gastrointestinales diferentes

a las oxínticas, principales y entéricas; en 1888, Otto Lubarsch acuñó el término *karcinoid* para diferenciarlos de los carcinomas, y Nikolai Konstantinovich Kulchitzki describió un grupo de células tumorales con gránulos. Pero fue Carmelo Ciaccio en 1907 quien las denominó como *células enterocromafines* a un grupo de células que se coloreaban diferente, según su afinidad por el cromo o por la plata.

Parte de la fascinación de esta patología es la asociación con síndromes clínicos frecuentemente asociados con este tipo de tumores. En 1907, Siegfried Oberndorfer presentó sus observaciones sobre tumores carcinoides usando un diminutivo: *karzinoide tumoren* para distinguir un tumor de apariencia benigna de lesiones adenocarcinomas malignas, y en 1927 reconoció su potencial maligno. Por su parte, Anthony Pearse, en 1966, acuñó el término de *células APUD* por el potencial de captación y descarboxilación de aminas por este tipo de neoplasias. (1) En el 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió estos tumores como *neoplasias neuroendocrinas* por su capacidad de producir síndromes clínicos con manifestaciones diversas según las sustancias neuroendocrinas liberadas.

Las neoplasias neuroendocrinas o tumores neuroendocrinos (TNE) son un espectro de tumores con una rara heterogeneidad y ambiente biológico, relacionado con la localización, tamaño de los tumores y diferenciación histológica. Esto significa un enfoque con gran variabilidad

en los métodos diagnósticos, tratamiento y seguimiento que se debe individualizar en cada enfermo, para asegurar la mayor sobrevida posible, con los menores eventos adversos, para las múltiples aproximaciones terapéuticas hoy disponibles. Sin embargo, para producir un texto entendible sobre estas neoplasias heterogéneas, debemos tener una combinación de conocimientos biológicos y genéticos, así como una excelente familiaridad con los aspectos clínicos.

El sitio primario más común de los TNE es el sistema gastrointestinal (cerca del 70 %), y los pulmones (más del 25 %), reflejando la alta cantidad de células gastrointestinales de esos sistemas. (2) Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNE-GI) son raros, de crecimiento lento y ocurren en 1:100.000 personas, con una incidencia en aumento; su curso inicialmente es indolente, y pacientes con enfermedad avanzada pueden potencialmente vivir durante varios años cuando son tratados. (3)

Origen de tumores desde las células endocrinas

Los TNE pueden surgir en cualquier órgano, pero los sitios más frecuentes son aquellos del tracto gastroenteropancreático (GEP-TNE) y de los pulmones. Los TNE se dividen en funcionantes y no funcionantes: los funcionantes secretan hormonas que dan síndromes clínicos específicos; los no funcionantes secretan

muy baja cantidad de hormonas para dar síntomas, o secretan sustancias clínicamente inactivas tales como cromogranina, enolasa neuroespecífica, polipéptido pancreático, neurotensina y grelina. (4) La mayoría de TNE son asintomáticos, pero cuando son sintomáticos el cuadro

clínico está relacionado con el efecto de masa o el estado funcionante. Los TNE no funcionantes representan entre el 60-90 % de los TNE pancreáticos. Y aproximadamente el 65 % de todos los TNE son gastroenteropancreáticos (GEP-TNE), como se expone en la **Tabla 18.1**.

Tabla 18.1. Tumores neuroendocrinos originados en el sistema digestivo gastroenteropancreático (TNE-GEP)

Sitio	TNE (%)	Subtipos	Subtipos (%)
Esófago	< 1 %		
Estómago	5 %	Tipo 1- Asociado con gastritis Atrófica Tipo 2- Asociado con s. Zollinger-Ellison Tipo 3- Asociados tumores esporádicos Tipo 4- Carcinoma pobremente diferenciado	70-80 % 5 % 15-20 % Rara
Páncreas	9 %	Tumores no Funcionantes Gastrinomas Insulinomas Glucagonomas Somatostatina VIPoma Otros	70-80 % 5-10 % 5-10 % Raro Raro Raro Extremadamente raro
Duodeno	5 %	Gastrinoma Somatostatina No-funcionantes Paraganglioma gangliocítico	90 % 5 % 5 % Extremadamente raro
Yeyuno	2 %		
Íleon	14 %		
Apéndice	7 %	Clásico Carcinoide de células Goblet	> 95 % Raro
Colon	8 %		
Recto	15 %	Clásico Carcinoma adenoneuroendocrino	> 95 % Raro
Otros sitios	10 %		

Fuente: elaboración propia.

Epidemiología

Los TNE son usualmente esporádicos y frecuentemente ocurren en adultos o en adultos mayores; sin embargo, estos tumores pueden ser múltiples y ser parte de síndromes genéticos como neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y esclerosis tuberosa. Usualmente, ocurre con presentaciones en personas jóvenes. (5) Esta frecuencia de asociación con síndromes genéticos varía desde muy baja, de menos del 1 % para carcinoides, a muy alta, como el 80-100 % para tumores endocrinos (insulinoma, 5-20 %; gastrinoma, 25-30%; tumores no funcionantes, > 50 %). (6)

A pesar de que los tumores neuroendocrinos son raros, con base en la literatura médica corriente su incidencia mundial parece estar en aumento; la tasa de incidencia está en el rango de 3,24/100.000 en el norte de Europa, hasta 5,25/100.000 en EE. UU. Particularmente el estudio SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), que estudia una base de datos de cinco décadas y 15 % de la población específica de EE. UU, mostró que la incidencia anual ajustada por edad se incrementó desde 1,09/100.000 en 1973 a 5,25/100.000 en el 2004. (7) Un incremento similar ha sido reportado por otros autores en diferentes áreas geográficas (**Figura 18.1**).

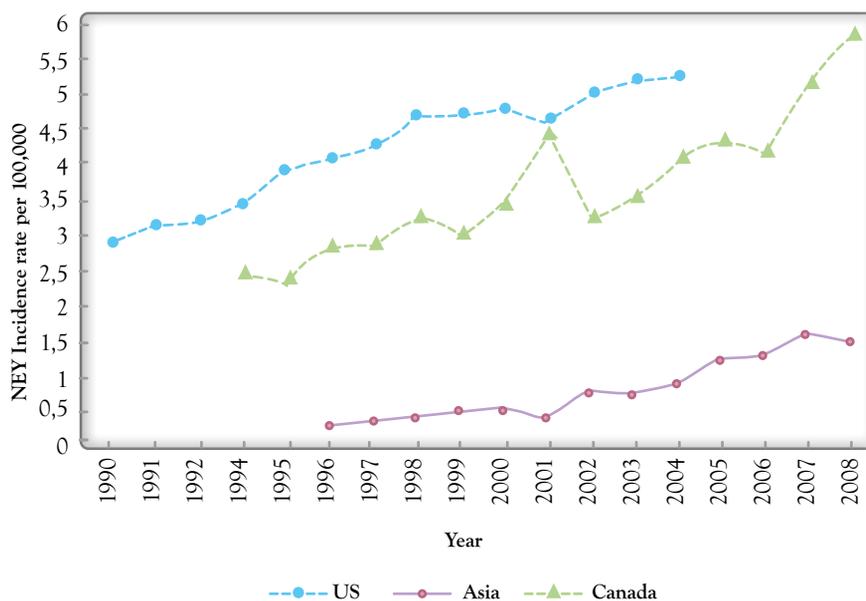


Figura 18.1. Incidencia de TNE por área geográfica.

Fuente: elaboración propia con base en (8) para EE. UU., (9) para Asia, y (1) para Canadá.

Varios factores de riesgo han sido reconocidos en el desarrollo de los TNE. La historia familiar de cáncer parece ser el

factor de riesgo más relevante en todas las investigaciones, seguida por índice de masa corporal (IMC) y diabetes mellitus.

El consumo de cigarrillo y la ingesta de alcohol están también asociados como factores con un incremento del riesgo para TNE, especialmente para sitios anatómicos específicos. En particular, el consumo de cigarrillo ha sido identificado como factor de riesgo para intestino delgado, páncreas y algunos tipos bronquiales, mientras que la ingesta de alcohol representa un factor de riesgo para recto y tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) se originan de sistemas de células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y páncreas, y representan del 1-4 % de las neoplasias gastrointestinales. La incidencia del TNE-GEP se ha incrementado progresivamente en los últimos 30 años. Un reciente estudio reportó un incremento de TNE primarios del 4,4 % anual en la población de los EE. UU. desde 1973 a 2009. (10) Similares estudios han sido

documentados en Alemania: un estudio reportó un incremento significativo en la incidencia de TNE-GEP de 1976 a 2006 de 0,31/100.000 a 2,27/100.000 por año para hombres y de 0,57/100.000 a 2,38/100.000 por año para mujeres. Una posible explicación para esta tendencia es el mejoramiento en los métodos diagnósticos, endoscopia, imágenes, y mayor sensibilidad de los clínicos para el diagnóstico de TNE. Un posible papel medioambiental puede estar relacionado con un aumento de consumo de inhibidores de la bomba de protones. (11)

Estómago

La incidencia ajustada por edad es de alrededor de 0,2/100.000 por año en la población general, y representa entre el 5-14 % de todos los TNE; sin embargo, existen amplias variaciones geográficas: mientras en Australia es el más común de los TNE-GEP, en Corea es el segundo después de recto. (12) De acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos, los TEN gástricos se dividen en tres tipos, como se presenta en la **Tabla 18.2.** (13)

Tabla 18.2. Características epidemiológicas principales de TNE gástricos según la clasificación de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos

Tumores Neuroendocrinos gástricos	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Proporción de TNE gástricos	70-80 %	5-6 %	14-25 %
Características del tumor	Pequeños, < 1-2 cm, múltiples en el 65 % de los casos, polipoideos en el 78 %	Frecuentemente pequeños, < 1-2 cm, múltiples y polipoideos	Únicos, Grandes < 2 cm, polipoideos y ulcerados

Tumores Neuroendocrinos gástricos	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Condiciones asociadas	Gastritis crónica atrófica	Gastrinoma(Zollinger), NEM1	Ninguna
Metástasis (%)	2-5	10-30	50-60
Muertes relacionadas con tumor (%)	0	< 10	25-30

Fuente: adaptada de (13).

La mayoría de los pacientes con enfermedad local tienen usualmente buen pronóstico. La incidencia de TNE malignos del estómago es muy baja, y está calculada en 0,008/100.0000 por año. Factores de riesgo para TNE incluyen antecedentes de historia familiar de cáncer (especialmente otras neoplasias neuroendocrinas), y de acuerdo con el estudio de casos y control de USA, historia de diabetes mellitus. (14)

Duodeno

Los TNE duodenales comprenden hasta el 3 % de todos los tumores duodenales y casi el 3 % de todos los TNE según la base de datos del registro SEER. En 2015, Fitzgerald *et al.* encontraron un incremento significativo sobre las últimas tres décadas en la incidencia de TNE duodenales de 0,027/100.000 en 1983 a 1,1/100.000 en 2010. (15)

Los TNE duodenales incluyen neoplasias funcionales tipo gastrinomas, principalmente, y somastatinomas, así como TNE duodenales no funcionales, paragangliomas duodenales gangliocíticos, carcinoma neuroendocrino (NEC), pobremente diferenciado de alto grado. Tumores múltiples

hacen sospechar síndromes hereditarios tipo neurofibromatosis y neoplasia endocrina múltiple tipo I. 90 % de los TNE duodenales se encuentran en la primera y segunda porción del duodeno, y el 20 % se localiza en la región periampular. (16)

Característicamente son pequeños. El 75 % tiene diámetro < 2 cm. La mayoría de los pacientes presenta enfermedad localizada al momento del diagnóstico, mientras las metástasis a ganglios regionales han sido reportadas entre el 10-60 %. (17) Metástasis hepáticas están presentes en menos del 10 % de los pacientes.

Intestino delgado

Los TNE de intestino delgado representan el sitio más frecuente de todos los TNE-GEP en algunas publicaciones, y en segundo o tercer lugar en otras; resulta interesante que en Asia del este los TNE de intestino delgado son menos frecuentes que en occidente. Los TNE de intestino se reportan con una incidencia de 0,32-0,33/100.000 en Inglaterra y Japón, (18) 0,67/100.000 en UE y hasta 1,12/100.000 en el Norte de Europa. (19) En general, los TNE de intestino delgado

aportan entre el 30-50 % de neoplasias de intestino delgado. Similar a otras neoplasias neuroendocrinas, su incidencia esta aumentado significativamente. En series de autopsias, la incidencia de clínica es de 1,22/100, sugiriendo que la mayoría de TNE de intestino delgado permanecen en estados tempranos durante años. (20)

El promedio de edad de presentación se encuentra entre 59-65 años. Según la base de datos SEER, son más frecuentes en afroamericanos y menos en caucásicos. La mayoría de los TNE de intestino delgado tienen una baja rata de proliferación G1 o G2. A pesar de una baja tasa de proliferación celular, estos tumores pueden presentarse con invasión locorregional (36 %) o metástasis a distancia (48 %). (21) Los principales factores pronósticos de TNE de intestino delgado es el TNM, grado histológico, basado en el índice Ki-67. (21)

Apéndice

Globalmente, los TNE del apéndice son un subgrupo relativamente frecuente con una incidencia de entre 0,15-0,6/100.000 personas por año. Sin embargo, en la base de datos SEER representa el menos común de los TNE en el periodo 1993-2004 (3,44 %). Estas variables geográficas se deben probablemente a diferencias en los registros. La mayoría de los TNE de apéndices son hallazgos incidentales después de una apendicetomía, con una tasa de 3-5/1.000 apendicetomías. La edad media del diagnóstico de TNE de apéndice es de 40 a 50 años con una mayor prevalencia del doble en mujeres

con relación a hombres. (8) La mayor tasa de prevalencia de TNE de apéndice en mujeres puede atribuirse a un mayor número de apendicetomías realizadas por procedimientos ginecológicos. Los tumores neuroendocrinos son mucho menos frecuentes en niños que en adultos, pero la localización apendicular representa el tumor neuroendocrino más frecuente en niños. El pronóstico de TNE de apéndice depende de la clasificación de TNM y del grado de diferenciación patológica. Un metaanálisis reciente mostró una mayor presentación de TNE de apéndice en enfermos con antecedentes de otros tumores neuroendocrinos, tumores del sistema nervioso central, historia familiar para TNE, y también en enfermos con otras neoplasias del sistema endocrino. (22)

Colon

Es difícil conocer realmente datos adecuados de TNE de colon, debido a que casi siempre los reportan como TNE colorrectales, mostrando variaciones geográficas importantes. Los TNE de colon representan del 4-7 % de todos los TNE en Europa y en las series de EE. UU. (23) Según la base de datos SEER, los TNE de colon han elevado su incidencia de 0,02 a 0,4/100.000 desde 1973 a 2007. (23) Semejantes incrementos se han reportado en UK. (22) En EE. UU. se ha observado una ligera mayor incidencia en afroamericanos y menor incidencia en la población asiática. (8)

Recto

La incidencia de TNE de recto ha incrementado rápidamente hasta un 17 %,

igualando a los TNE de intestino delgado. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y casi la mitad son diagnosticados incidentalmente durante una colonoscopia con una incidencia de 1:2.500 exámenes colonoscópicos realizados. Los TNE de recto (TNE-R) representan el TNE más frecuente en estudios asiáticos y en la base de datos SEER en el periodo 2000-2007. (8) La edad media al momento del diagnóstico es de 56,2 años. Los TNE rectales tienen la mejor tasa de supervivencia de todos los TNE-GEP con una supervivencia de casi el 90 % para los tumores < 1 cm y confinados hasta la submucosa. (23)

Los TNE-R son pequeños, no funcionales, polipoideos y localizados entre los 4 y 20 cm de la línea dentada. Los TNE son generalmente de grado bajo o intermedio (G1 o G2), y raramente presentan metástasis al momento del diagnóstico. En relación con el papel de los factores de riesgo para la presentación de TNE-R, aunque con datos contradictorios, se reportan relaciones con tabaquismo, obesidad,

consumo de alcohol e historia previa o familiar de TNE. (22) Un hallazgo de un estudio coreano reporta niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad como factor de riesgo independiente para TNE-R.

Páncreas

La incidencia de tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNE-P) es de 5/1.000.000 personas al año, con un menor incremento en el tiempo si se compara con TNE de recto y estómago, relacionados directamente con un incremento en los procedimientos endoscópicos. (8) Casi la mitad de los TNE-P son funcionales, resultado de secreción bioactiva de sustancias endocrinas, que en la práctica común designa los nombres para cada tumor (Tabla 18.3). Los TNE-P no funcionales representan el 60-90 % de TNE no funcionales, cuyo diagnóstico se realiza como un hallazgo incidental durante un estudio de imágenes; una mayor proporción de ellos presenta síntomas de efecto de masa, tales como obstrucción biliar, o por enfermedad metastásica. (24)

Tabla 18.3. Tumores neuroendocrinos que secretan sustancias bioactivas

Tipo de tumor	Síntomas
Insulinoma	Mareos, irritabilidad, sudoración, coma
Gastrinoma	Perforación de I. Delgado, úlceras duodenales con sangrado y diarrea, que responden a terapia con IBP
Glucagonoma	Diabetes, Rash migratorio, diarrea, estomatitis
VIPoma	Severa diarrea, pérdida de peso, hipokalemia
Somatostinoma	Cálculos biliares, pérdida de peso, diarrea, esteatorrea, diabetes
PPoma	Síntomas no específicos, ganancia de peso, constipación

Fuente: adaptada de (27).

El insulinoma es el tumor TNE-P funcionante más frecuente caracterizado por hipoglicemia producto de secreción inapropiada de insulina. Menos del 10 % de los insulinomas son malignos. La edad de presentación tiene un pico en la quinta década de la vida con una incidencia ligeramente mayor en mujeres, 10 % de estos son múltiples y 5 % se encuentran asociados con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN1).

El gastrinoma representa el 30 % de todos los TNE-P funcionantes, la mayoría son G1-G2, con frecuencia de aproximadamente 1 cm; pueden mostrar invasión local y la presencia de metástasis hepáticas reportada es de 22-35 % de casos de gastrinoma pancreático. Los TNE-P funcionales representan el 10 % de todos los TNE y la mayoría presenta metástasis hepáticas (40-90 %) al momento del diagnóstico. (25) Según el Instituto Nacional de Cáncer y la base de datos SEER en los EE. UU., la incidencia de TNE-P es mayor en hombres que en mujeres (2:1), con una edad media de 60 años. La SEER registra una tasa de supervivencia a cinco años de apenas 27-38 %. (8) Factores de riesgo reportados para TNE-P son alcoholismo, con un OR de 2,44, pero hay un ligero incremento en fumadores, pacientes con obesidad, historia personal de diabetes, e historia familiar de otros TNE-P, así como otros tipos de cáncer como de ovario, sarcoma, esófago, vesícula biliar, estómago y cáncer de ovario. (26)

Genética y biología molecular

Los TNE-GEP pueden estar asociados a síndromes endocrinos neoplásicos familiares tales como neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), y menos común con esclerosis tuberosa y Von Hippel-Lindau. La incidencia de MEN1 en TNE-GEP y en los TNE gastrointestinales van desde ser muy raros hasta el 5 % en insulinomas y hasta 25-30 % en gastrinomas. (28) El diagnóstico de MEN1 puede ser ahora confirmado por test para evaluar la presencia de la mutación del gen MENIN. La mutación involucra la subunidad D de la deshidrogenasa succinato, usualmente asociada a paragangliomas y feocromocitomas, que también puede ser asociada a TNE-ID. (29) Existe un interés reciente en mutaciones somáticas que ocurren en esos tumores. Jiao y cols., por ejemplo, secuenciaron tejidos de TNE-P y encontraron un exceso de mutaciones en los genes MENIN, DAXX, y mTOR, existiendo diferencias en la supervivencia relacionada con la presencia de esos genes, que debe conducir a un enfoque de medicina personalizada basada en resultados genéticos. (30) La OMS consideró todos los TNE como malignos y los clasificó según la proliferación celular y el grado de diferenciación. Históricamente el término *carcinoide* era el preferido para los actualmente denominados TNE-GEP (Tabla 18.4). Actualmente, estudios de biología molecular y genética pueden identificar terapias diana involucradas en la progresión del tumor. (31)

Tabla 18.4. Clasificación de neoplasias neuroendocrinas

	Grado	Conteo mitótico(m/2mm ²)	Índice Ki-67 (%)	Diferenciación
TNE G1	Bajo	< 2 mitosis	< 3%	Bien diferenciado
TNE G2	Intermedio	2-20 mitosis	3-20	Bien diferenciado
TNE G3	Alto	> 20	> 20	Bien diferenciado
NEC célula pequeña	Alto	> 20	> 20	Pobremente diferenciado
NEC célula grande	Alto	> 20	> 20	Pobremente diferenciado
MiNEN	Variable	Variable	Variable	Variable

Nota: TNE (Tumor Neuroendocrino), MiNEM (Neoplasia neuroendocrina y no neuroendocrina), NEC (Carcinoma neuroendocrino).

Fuente: adaptada de (31).

Biomarcadores en tumores neuroendocrinos (GEP)

Marcadores tisulares de TNE pueden ser realizados para aproximación diagnóstica, pronóstico, respuesta al tratamiento y recurrencia. Existen biomarcadores generales como la cromogranina A (CgA) y serotonina, así como otros específicos como gastrina e insulina.

Biomarcadores no específicos

Cromogranina A

La cromogranina A es una proteína soluble almacenada y secretada por TNE, de la familia de las graninas, que ha sido ampliamente utilizada para el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Un metaanálisis mostró tener una sensibilidad y especificidad de 73 % y 95 %, respectivamente, para el diagnóstico de TNE. La sensibilidad varía de acuerdo con el sitio primario del tumor, mayor para gastrinomas (100 %), TNE gástricos (95 %) y baja sensibilidad para TNE-P (70 %). Una elevación marcada de la CgA predice una sobrevida corta en TNE-P. La CgA es un marcador pan-neuroendocrino y es el mejor biomarcador para los TNE; sin embargo, varios problemas en la práctica clínica lo alejan de ser un marcador ideal.

Los niveles anormales de CgA deben estar a doble de los rangos normales; la determinación de la CgA aumenta después de la ingesta de alimentos. Los niveles de CgA se elevan falsamente positivos en otras patología neoplásicas y no neoplásicas. Los mayores niveles se han

detectado en adenocarcinoma pancreático y en carcinoma hepatocelular. Niveles incrementados de CgA se han detectado en otras enfermedades endocrinas tales como feocromocitoma, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, carcinoma medular de tiroides y tumores de pituitaria; también se ha visto elevaciones de la CgA en condiciones no neoplásicas

como desórdenes gastrointestinales, enfermedad inflamatoria y cardiovascular. La CgA puede verse falsamente elevada en otras circunstancias diferentes a los TNE como por medicamentos tipo inhibidores de bomba de protones (IBP) y bloqueantes de receptores H2, aunque la causa más común de falsos positivos es la insuficiencia renal crónica (**Figura 18.2**). (32)

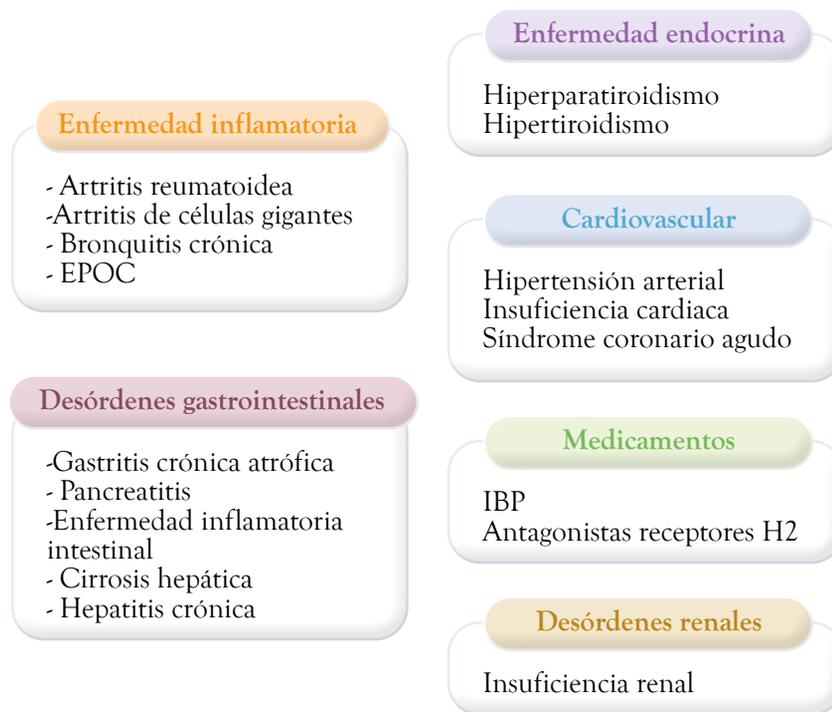


Figura 18.2. Causas no neoplásicas de elevación de Cromogranina A

Fuente: adaptada de (32).

Por su baja especificidad, la CgA no es usada como tamizaje poblacional en ausencia de evidencia clínica o radiológica de presencia de TNE. A pesar de lo anterior, un reciente metaanálisis demostró que CgA fue un eficiente biomarcador de TNE, con una sensibilidad de 73 % y especificidad del 95 %. (33)

El nivel de CgA se relaciona con tumores en estados avanzado y reducción en la supervivencia de la enfermedad, con excepción para los gastrinomas que pueden tener niveles elevados en ausencia de metástasis hepáticas. La seguridad diagnóstica de la CgA es mayor para tumores funcionales que no funcionantes, así como

con metástasis versus TNE con invasión locorregional, y en bien diferenciados versus pobremente diferenciados. (34)

La CgA ha sido ampliamente estudiada para evaluar la respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina (ASS), donde una disminución del 30 % de los niveles de CgA identifica pacientes con una adecuada respuesta al tratamiento. Asimismo, en pacientes con TNE-P tratados con ocerolimus en el estudio RADIANT-1, niveles incrementados de CgA y enolasa neuronal específica (NSE) fueron marcadores que predijeron la sobrevida y progresión libre de la enfermedad. (35) Otros estudios mostraron que una reducción de los niveles séricos de CgA del 80 %, seguidos de una cirugía citorreductora para tumores carcinoides, con metástasis hepáticas, fue predictiva para la resolución completa de síntomas y control de la enfermedad. (36)

Otros biomarcadores no específicos

Otro de los biomarcadores usados en TNE es el isomero neuron-specific (NSE) o enolasa, pero tiene una baja seguridad diagnóstica y es poco específico como marcador no adecuado para el diagnóstico y pronóstico de TNE. Otro más es el polipéptido pancreático (PP), con una sensibilidad del 63 % y una especificidad del 81 %, ambas cifras bajas en relación con otros biomarcadores, pero en combinación con la CgA presenta una incrementada sensibilidad para TNE-P no

funcionantes. (37) Otro biomarcador es la subunidad alfa y beta de la gonadotropina coriónica humana con baja utilidad clínica. Nuevos marcadores están en investigación con algunos resultados promisorios, como la evaluación de células tumorales circulantes (microRNA), cuyos análisis algorítmicos iniciales han mostrado buena sensibilidad y especificidad.

Biomarcadores específicos

Serotonina

El síndrome carcinoide se manifiesta por la secreción de 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina) y otros péptidos vasoactivos. La serotonina es almacenada y secretada por células enterocromafines del tracto gastrointestinal y neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central. La 5-HT es un potente vasoconstrictor, regulador de la motilidad intestinal, apetito, estado de ánimo y sueño. Los productos secretados por TNE de intestino delgado causan reacción desmoplásica mesentérica; también pueden desencadenar fibrosis distante de válvulas cardiacas resultando en enfermedad carcinoide cardiaca. La 5-HT puede ser medida directamente del suero y de las plaquetas o indirectamente de su metabolito 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina. Niveles elevados se correlacionan con enfermedad cardiaca y metástasis hepáticas. (26) Alimentos y ciertos medicamentos pueden dar niveles incrementados de ácido 5-HIAA. Comorbilidades pueden afectar la concentración de 5-HIAA (Tabla 18.5). La sensibilidad del 5-HIAA es

de 70 % y su especificidad del 90 %. Los niveles de ácido 5-HIAA permiten evaluar

la repuesta a los análogos de la somatostatina en los tumores carcinoides. (38)

Tabla 18.5. Sustancias que alteran los niveles de 5-HIAA

Niveles elevados de 5-HIAA		Niveles disminuidos de 5-HIAA
Medicamentos	Alimentos	Medicamentos
Acetaminofén	Aguacate	Aspirina
Antihipertensivos	Banano	Alcohol etílico
Cafeína	Berenjena	Heparina
Diazepam	Piña	Imipramina
Efedrina	Plátano	Isoniazida
Guayacolato de glicerina	Ciruela	Levodopa
Nicotina	Tomate	Inhibidores de la MAO
Fenobarbital	Nuez	Metildopa, antidepresivos tricíclicos

Fuente: adaptada de (1).

Gastrina

La gastrina es una hormona peptídica liberada por las células G del antro gástrico, duodeno y páncreas, cuya producción está incrementada en el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), producido por tumores generadores de gastrina, y se caracterizan por úlceras pépticas recurrentes y diarrea secretora. Los niveles séricos de gastrina en ayunas pueden estar elevados en casos de Ph gástrico bajo hasta niveles 10 veces lo normal; asimismo, se pueden evidenciar hipergastrinemias en caso de pacientes aclorhídricos por gastritis atrófica fúndica, y en otras condiciones asociadas con hiperclorhidria como infección por *Helicobacter pylori*, obstrucción de la salida gástrica, falla renal, síndrome de

células G antrales, síndrome de intestino corto y síndrome de antro retenido.

Los enfermos con sospecha de gastrinomas deben ir a estudio de esofago-gastroduodenoscopia, con biopsias de antro y fondo, test séricos de anticuerpos contra células parietales y factor intrínseco, para excluir gastritis atrófica del fondo, test para *H. pylori*, Phmetría de 24 horas, y pre y post secretina.

Insulina

La insulina regula el metabolismo de los carbohidratos promoviendo la absorción de glucosa por el tejido graso, hígado y músculo-esquelético. La excesiva producción de insulina resulta en hipoglicemia

y síntomas neurológicos y autonómicos. El diagnóstico de insulinooma es sugerido con niveles bajos de glucosa sérica de 2,2 mmol (40 mg/dl), y alivio de los síntomas con la administración de glucosa. Es conocida la triada de Whipple en insulinooma: 1) síntomas de hipoglicemia en ayuno; 2) documentación de glucosa sérica menor de 50 mg/dl, y 3) alivio de los síntomas posterior a la administración de glucosa exógena. Se deben realizar mediciones recurrentes en un periodo de 24 horas de glucosa sérica, niveles de insulina y presencia de cuerpos cetónicos en orina para evaluar el estado de ayuno.

Glucagón

El glucagón es una hormona peptídica producida por las células alfa del páncreas. Su efecto es opuesto a la insulina, pues eleva la concentración de glucosa en sangre. El diagnóstico de TNE productores de glucagón (glucagonomas) es establecido por niveles circulantes de glucagón mayores a 500 pg/ml (normal < 120 pg/dl). Otras enfermedades productoras de hiperglucagonemia incluyen cirrosis, pancreatitis, diabetes mellitus, ayuno prolongado, sepsis, quemadura, falla renal, acromegalia e hiperglucagonemia familiar.

Somatostatina

La somatostatina es una hormona polipeptídica producida por las células delta del páncreas, células D del antro gástrico y las células APUD. La somatostatina tiene la función de inhibir la secreción de todas las hormonas pancreáticas, así

como las enzimas exocrinas, la secreción de ácido clorhídrico gástrico; actúa como neurotransmisor e inhibe la secreción de hormonas de la hipófisis (TSH, GH, PRL). Otras entidades con elevación de la somatostatina son el carcinoma medular de tiroides, cáncer de pulmón, feocromocitoma y paraganglioma.

Péptido intestinal vasoactivo (PIV)

El péptido intestinal vasoactivo (PIV) es una hormona peptídica producida por el páncreas, el intestino y el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. El diagnóstico de tumores secretantes de PIV es sospechado en pacientes con síndrome de Verner-Morrison, que se caracteriza por diarrea con grandes volúmenes de líquidos secretados (> 3 L/día), con deshidratación, desórdenes electrolíticos e incremento en los niveles de PIV (> 500 pg/dl; normal < 190 pg/dl). (1)

Estadificación tumoral (TNM)

La clasificación TNM es una forma de clasificación universal que permite categorizar la enfermedad neoplásica neuroendocrina, reproducible en el pronóstico y que da una aproximación terapéutica. Con la existencia de dos enfoques de clasificación TNM concordantes en la estadificación de los TNE, es necesario unificarlos para mayor entendimiento del comportamiento biológico y molecular de estas neoplasias.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

La primera clasificación de TNE-P realizada en 1980 por la OMS no ha sido ampliamente aceptada, aunque en ella se clasifican estos tumores según el potencial maligno y según la diferenciación en grado del G1 al G4. La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENET, por sus siglas en inglés) propuso en el 2006 y 2007 un sistema de clasificación

TNM, usando el sitio específico de localización y el grado; posteriormente, en el 2010 la American Joint Cancer Committee/International Union for Cancer Control/WHO (AJCC/UICC/WHO) realizaron una clasificación para TNE con diferencias respecto a la clasificación europea ENET (Tabla 18.6). Varios estudios han correlacionado la sobrevida global con las dos clasificaciones existentes TNM para TNE con una adecuada correlación. (39)

Tabla 18.6. Clasificación TNM de TNE Pancreáticos según ENET y AJCC

Definición	ENET TNM	AJCC/UICC/WHO 2010 TNM
T TX T0	Tumor primario Tumor primario no evaluado No evidencia tumor primario	
Tis		Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Limitada a páncreas < 2 cm	Limitada páncreas ≤ 2 cm
T2	Limitada a páncreas 2-4 cm	Limitada al páncreas > 2 cm
T3	Limitada a páncreas < 4 cm o invasión a duodeno o conducto biliar	Invasión más allá de páncreas sin compromiso de arteria mesentérica superior
T4	Invasión de órganos adyacentes o la pared de grandes vasos (tronco celiaco o arteria mesentérica superior)	Invasión a vasos mayores (tronco celiaco o arteria mesentérica superior)
N	Nódulos linfáticos regionales metastásicos	
Nx	Nódulos linfáticos regionales no evaluados	
No	No metástasis a nódulos linfáticos	
N1	Metástasis a nódulos linfáticos regionales	
M	Metástasis a distancia	
Mx	Metástasis a distancia no se evalúa	
M0	No metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	

Fuente: elaboración propia.

Tumores neuroendocrinos gástricos

La TNM en las dos clasificaciones —tanto de ENET como de la AJCC/UICC/WHO— incorpora el tamaño del tumor y la invasión de la serosa. Pero dichas clasificaciones también presentan diferencias en el T3, donde la primera define invasión de la serosa y la segunda, invasión del tejido subseroso. La invasión del tumor es un factor independiente en el pronóstico de los TNE gástricos, especialmente si la invasión va más allá de la muscular propia.

El número de ganglios linfáticos mostró ser un factor de mal pronóstico en enfermos con más de tres nódulos linfáticos positivos; asimismo, la invasión linfática y perineural afectan la sobrevida en forma significativa. (40) Algunos Estudios han mostrado que la invasión vascular no presenta correlación significativa con la sobrevida (Tabla 18.7).

Tumores neuroendocrinos de colon y recto

En la estadificación de TNE de colon y recto de las dos clasificaciones, los estados del I al IIIA se definen como enfermedad local y IIIB como enfermedad con compromiso de nódulos linfáticos, mientras que el estado IV, como enfermedad metastásica. El tamaño del tumor tiene un impacto evidente en la sobrevida en tumores de < 1 cm y > 3 cm, pero ha fallado en mostrar diferencias en tumores de 1 a 2 cm.

El registro SEER mostró compromiso de nódulos linfáticos en cerca del 3 % de tumores neuroendocrinos rectales (TNE-R) < 10 mm, entre 17-42 % en TNE-R entre 10,1 y 20 mm, y cerca del 60 al 80 % en pacientes con TNE-R > 20 mm. En general, los TNE-R tienen un mejor pronóstico que los tumores neuroendocrinos de colon (TNE-C), debido a que son diagnosticados usualmente como T1, comparados con los colónicos que son diagnosticados en estados más avanzados, con tumores de mayor tamaño en promedio de casi 5 cm. El punto de corte respecto al tamaño tumoral es de 1 cm, para la determinación pronóstica relacionada con enfermedad metastásica y sobrevida libre de enfermedad, aunque existe un pequeño riesgo de metástasis en TNE rectales y colónicos de < 1 cm de diámetro. Los TNE-C tienen entre 4-18 % de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y estas neoplasias tienen entre 1 y 2 cm de tamaño. La sobrevida a cinco años en general depende de si es una enfermedad localizada, regional o metastásica. (41)

Modalidades diagnósticas

Estudios de imágenes diagnósticas permiten evaluar la extensión con terapia que evalúa el estado y ayuda a planificar la terapia que se debe utilizar. Entre estos estudios está la tomografía computada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM). Actualmente, existen modalidades de imágenes funcionales, como escintigrafía

con octreotide y TAC con tomografía de emisión de positrones (PET-CT), que juega un papel preponderante en diferentes tipos de terapia médica en el manejo de los TNE.

Imágenes anatómicas

La tomografía computada es una modalidad muy importante en las imágenes diagnósticas al mostrar un realce temprano en la imágenes bifásicas o trifásicas. La tomografía no contrastada puede mostrar imágenes isodensas, con calcificaciones en el 20 % de TNE, mientras que en los adenocarcinomas pancreáticos la apariencia no muestra calcificaciones. (42) Los TNE típicamente son lesiones homogéneas con un realce temprano en la fase arterial con el contraste. Los TNE-P no funcionales son típicamente de mayor tamaño que los funcionales; casi siempre son lesiones heterogéneas por necrosis y degeneración quística, o se presentan como efecto compresivo, de masa, sobre las estructuras adyacentes, como la vía biliar.

Los TNE de intestino delgado (TNE-ID) pueden causar una severa reacción desmoplásica de la grasa mesentérica con encapsulamiento y atrapamiento de vasos como la arteria y vena mesentérica superior. Las lesiones metastásicas hepáticas presentan lesiones similares a las características del tumor primario.

La RNM es útil como modalidad diagnóstica de imágenes en pacientes en seguimiento periódicos, pues evita la carga

de radiación ionizante del TAC. Las lesiones hepáticas metastásicas son más fácilmente identificables en imágenes T2W y en la fase arterial hepática T1W, imágenes que suprimen la grasa en hígados esteatósicos. (43)

Imágenes funcionales

Receptores de somatostatina (SSTR) son expresados diferencialmente en TNE, mientras que en los TNE-GEP expresan el subtipo SSTR2. Lesiones con receptores SSTR2 pueden proveer efectos benéficos en opciones terapéuticas específicas. Varios tipos de estudios funcionales como tomografía de emisión de positrones (PET-CT) con Galio-Dotatate son útiles en TNE de bajo grado G1, G2 y bien diferenciados, así como la excintigrafía indio-octreotide. Tumores de alto grado (G3) y tumores pobremente diferenciados tienen baja expresión a los receptores SSTR, pero son metabólicamente activos a los análogos de la glucosa en las imágenes del PET con fluorodeoxiglucosa F18. (44)

Ultrasonografía endoscópica

La ultrasonografía endoscópica (USE), que permite la toma de biopsias, hace parte de las herramientas hoy en día necesarias para el diagnóstico del sitio primario de TNE metastásicos, así como para el seguimiento y planeación de una resección endoscópica de este tipo de lesiones. Para las neoplasias neuroendocrinas localizadas en la pared del tracto gastrointestinal

superior o inferior, usualmente asociada a síndromes genéticos como el MEN1 y enfermedad de Von Recklinghausen, la USE puede ayudar a definir el tratamiento incluso endoscópico según el tamaño de la lesión, la capa de origen, el grado de infiltración dentro de la pared y el compromiso de nódulos linfáticos. La USE es el mejor estudio que reúne estas características de todo en uno para este propósito. El tamaño de los TNE en duodeno permitiría a las lesiones menores de 10 mm efectuar resecciones endoscópicas de mucosa. Pero si las lesiones son mayores a este tamaño, aumenta el riesgo potencial de metástasis ganglionares. (45)

La USE está indicada en lesiones rectales donde los hallazgos de adenopatías perirrectales excluyen la posibilidad de resección endoscópica. Una combinación de resección endoscópica de mucosa y submucosa previa USE permite una mayor efectividad en términos de resección cuando se compara con una polipectomía estándar especialmente en lesiones > 10 mm. (46)

Para los TNE-P, la totalidad del páncreas puede ser estudiado a través del estómago o duodeno, permitiendo la visualización de estructuras anatómicas pequeñas que no pueden ser evaluadas mediante otras modalidades diagnósticas, además de permitir la toma de biopsias siendo esta modalidad el mejor recurso disponible para el diagnóstico de TNE-P. En el estudio de USE pancreática los TNE-P se observan como lesiones hipocogénicas redondea-

das, con margen regular, y un patrón ecográfico homogéneo. En casos avanzados, los TNE-P pueden observarse irregulares con patrones ecográficos mixtos similares a los del adenocarcinoma gástrico. La toma de biopsia permite, además, tatuar la lesión, lo que contribuye al cirujano a la identificación para las resecciones por vía laparoscópicas de estas lesiones. La mayoría de los TNE-P funcionales son insulinomas, donde el 50 % son < 1 cm, haciendo el diagnóstico de estas lesiones muy difícil.

La sensibilidad de la USE para TNE-P es de hasta el 94 %, siendo este el estudio de elección. La toma de biopsias permite evaluar el potencial maligno y la supervivencia al evaluar el índice de proliferación Ki-67 de los TNE-P, que se correlaciona con la respuesta a las terapias blanco y la medicina personalizada en el uso de medicamentos tipo overolimus, sunitinib y otras terapias de receptores blanco. (47)

Otros estudios de intestino delgado

Otras opciones endoscópicas de intestino delgado que nos permiten evaluar la posibilidad de TNE-I son la videocápsula endoscópica (VCE) y la enteroscopia de uno o doble balón, que es un recurso más para el diagnóstico de TNE-I. Este último estudio permite el tatuaje del sitio de la lesión para el abordaje laparoscópico por parte del cirujano, aunque presenta un bajo potencial diagnóstico en las series generales (**Figura 18.3**). (48)

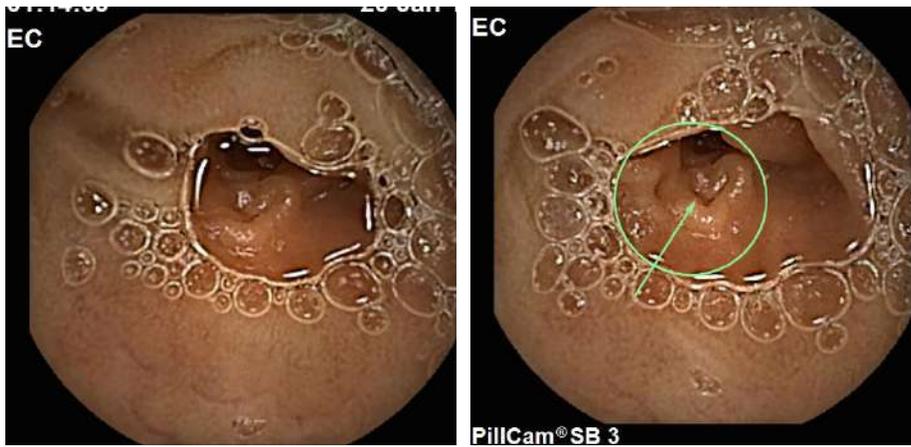


Figura 18.3. Estudio de videocápsula endoscópica de paciente de 55 años en estudio de hemorragia digestiva de intestino delgado; se encontró lesión ulcerada, con bordes elevados de 15 mm, localizada en el íleon distal; posterior enteroscopia con biopsia, se hace diagnóstico TNE de intestino delgado.

Fuente: propiedad del autor.

Patología de los TNE gastroenteropancreáticos

El estándar para el diagnóstico permanece en la morfología en primera instancia. Los TNE-GP pueden manifestarse con diverso rango de características morfológicas, comúnmente con patrones sólidos, anidados a trabecular, glandular, tubular-acinar y patrones mixtos que son generalmente en TNE bien diferenciados. Los carcinomas neuroendocrinos, de células grandes o pequeñas, son tipificados como TNE de alto grado, así como la presentación de aspecto quístico papilar, llamado *angiomatoide*. Existen características citológicas de células redondeadas a ovoides, células con citoplasma eosinofílico y ligeramente granular, con un patrón disperso de la cromatina (sal y pimienta), en algunas ocasiones con presencia de nucléolos. (49)

Marcadores de inmunohistoquímica

Los principales marcadores de diferenciación neuroendocrina son las sinaptofisina y la cromogranina, además de marcadores específicos dependiendo del origen del TNE como monoamina transportadora vasoactiva 2, presente en TNE gástricos, serotonina y sustancia P para TNE ileales, y de apéndice cecal, así como insulina, glucagón y polipéptido pancreático para TNE pancreáticos. En TNE pancreáticos, el índice Ki-67 discrimina TNE benignos bien diferenciado $< 2\%$, de aquellos de comportamiento incierto $> 2\%$.

Alguno nuevos marcadores disponibles hoy en día son los siguientes:

- *Proteína secretora neuroendocrina 55:* marcador para TNE-P, pero negativo en TNE del tracto gastrointestinal.

- *Grelina*: péptido de 28 aminoácidos, encontrado en las glándulas oxínticas de la mucosa gástrica. Se ha encontrado presente en TNE de estómago e intestino.
- *Receptores de somatostatina*: útil en la utilización de análogos de la somatostatina en el tratamiento de TNE-GEP.
- *CDX-2*: es un gen homeobox esencial en la diferenciación. 80 % de los TNE del tracto gastrointestinal son CDX-2 positivos, especialmente los originados en el íleon y en el apéndice cecal.
- *Histidina decarboxilasa*: marcador para TNE pancreáticos.
- *Xenin*: es un péptido de 25 aminoácidos específico para TNE duodenales, tanto funcionales como no funcionales; es importante para determinar el origen del tumor cuando se clasifica como de “origen desconocido”.
- *Citoqueratina 19*: es un marcador que ha mostrado tener un valor pronóstico independiente en TNE pancreáticos, y debería ser parte de la rutina inmunohistoquímica de estos tumores (**Figura 18.4**). (50)

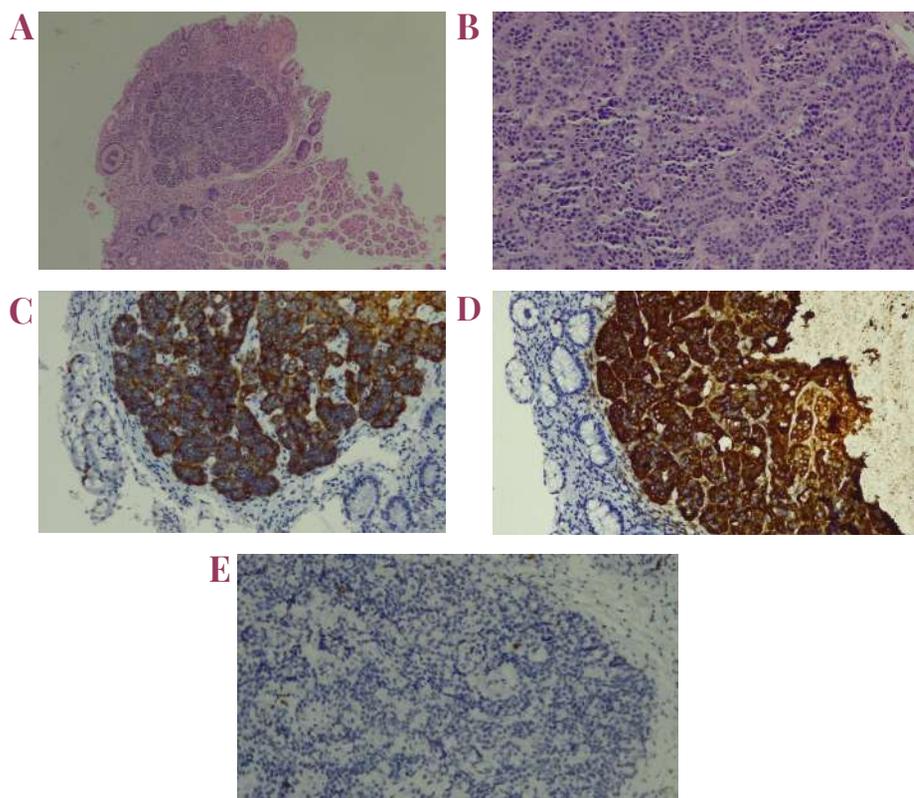


Figura 18.4. Microfotografías de TNE gástrico bien diferenciado G1 inmunohistoquímica, índice mitótico, 1 %; Ki 67, 1 %. **A.** Coloración HE 4X; **B.** Coloración HE 40X. **C.** Inmunohistoquímica sinaptofisina 40X. **D.** Cromogranina 40X; **E.** Ki67 40X

Fuente: Cortesía de la Dra. Rina Liliana Luna Tavera, Patólogo de la Universidad Pontificia Javeriana, del Instituto Nacional de Cancerología y del Hospital Universitario HMP, Neiva.

Tratamiento de los TNE-GEP

En el tratamiento actual de los TNE-GEP, el objetivo ideal es la curación, pero también es importante el control de los síntomas y de los efectos antiproliferativos. El tratamiento debe tener un enfoque multidisciplinario que incluya cirugía, terapia biológica, quimioterapia, terapia radionuclear de receptor peptídico (PRRT) y embolización tumoral.

Cirugía para tumores neuroendocrinos primarios

La cirugía se considera el único método con enfoque curativo en todos los pacientes si es técnicamente factible. A los enfermos con TNE-GEP localizados se les debe ofrecer resección quirúrgica curativa de la lesión primaria. El manejo quirúrgico se debe individualizar en cada paciente oncológico, teniendo en cuenta las condiciones técnicas y su comorbilidad. Cirugías con intención curativa en paciente con TNE-P metastásicos mejoran la sobrevida cuando es posible la resección primaria de la lesión y la resección de la enfermedad metastásica, (51) así como en TNE-I, donde la resección primaria y la lesión metastásica hepática tiene una aceptable morbilidad y mortalidad con buenas tasas de sobrevida a largo tiempo. (52)

Terapias para enfermedad metastásica hepática

Para el enfoque terapéutico para la enfermedad metastásica hepática, se deben te-

ner en cuenta algunos aspectos, como el número de lesiones con su distribución y el tamaño de estas. Las metástasis únicas pueden ser reseçadas con intención curativa, llegando a sobrevidas a cinco años de hasta el 100 %. La cirugía de citorreducción (*debulking*) es una conducta paliativa que llega a controlar los síntomas relacionados con el síndrome carcinoide refractario a la terapia médica, o en aquellos enfermos en los que hay evidencia clínica de progresión radiológica o clínica de la enfermedad.

Otras terapias locoablativas en las metástasis hepáticas de TNE

Otros métodos disponibles incluyen ablación por radiofrecuencia de metástasis hepáticas, ablación por microondas, crioterapia, electroporación irreversible, métodos que se pueden realizar por vía laparoscópica, percutánea o cirugía abierta. Se ha descrito sobrevida a cinco años del 53 %.

Dos métodos usados para las metástasis hepáticas incluyen la embolización selectiva de la arteria hepática, que permite la necrosis del tejido metastásico tumoral, con mejoría de los síntomas y con buena respuesta bioquímica hasta en el 75 % de los casos, método no exento de complicaciones que incluye trombosis portal, falla hepática, entre otras.

Terapias médicas para TNE

Este tipo de terapias están disponibles para la enfermedad avanzada, según el

comportamiento biológico tumoral, sitio primario, grado e imágenes funcionales. Se han descrito principalmente los análogos de la somatostatina según la presencia de receptores de somatostatina identificadas en las imágenes funcionales. La más conocida inicialmente ha sido el octreotide, que reduce la secreción hormonal; actualmente, existen análogos de la somatostatina de larga duración (28 días) como el lanreotide y el pasireotide, que en estudios fase III han mostrado control de síntomas funcionales en enfermos con metástasis.

La quimioterapia con cisplatino, capecitabina y estreptozotocina en TNE-P, utilizada en enfermedad no reseable de TNE bien y pobremente diferenciados, ha mostrado control de la enfermedad hasta en el 80 % con sobrevidas de 10,2 meses. (53)

Terapias mediante radionúclidos contra receptores peptídicos se han utilizado en Europa, especialmente con resultados controversiales cuando se comparan con los octreotidos de larga duración. Algunos de estos son las terapias Y-90-DOTA-Octreotide y la LU-177-DOTA-Octreotide. Algunos tumores neuroendocrinos que captan la metaiodobenzilguanidina (MIBG) son una alternativa para terapia blanco con respuestas radiológicas que van desde el 60 al 80 %, con una duración media de 6 a 24 meses. (54)

El everolimus es un inhibidor blanco de la rapamicina del mamífero (mTOR)

que, al inhibir selectivamente la serina-treonina kinasa, estimula el crecimiento celular, proliferación y angiogénesis. El estudio RADIANT 4 mostró que el everolimus solo o en combinación con octreotidos de larga duración incrementa en la sobrevida hasta 11 meses. (55)

Por último, el sunitinib es un inhibidor múltiple de los receptores de la tirosin-kinasa, incluyendo el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, receptor de crecimiento endotelial, que ha mostrado incrementos en la sobrevida, comparado con placebo, para TNE moderadamente a bien diferenciados.

Terapia endoscópica para TNE gástricos

Según el tipo de neoplasia neuroendocrina, se diferencian los diferentes abordajes terapéuticos, siendo de vital importancia reconocer frente a qué tipo fisiopatológico nos estamos enfrentando: tipo I hipergastrinemia, asociada a gastritis crónica atrófica, con aclorhidria asociada, secundaria a infección con *H. Pylori*, o la administración crónica de IBP, o los ya casi desaparecidos inhibidores de los receptores H2; tipo II hipergastrinemia por secreción autónoma de gastrina por gastrinomas, produciendo síndrome de Zollinger-Ellison, con hiperacidez gástrica y asociación a úlceras pépticas. Estos tumores pueden estar relacionados con neoplasias endocrinas múltiples tipo I, y casi siempre se localizan en la pared

duodenal; y los tipo III son neoplasia neuroendocrinas que ocurren esporádica-

mente, sin evidencia de gastritis atrófica o gastrinomas (Tabla 18.8).

Tabla 18.8. Características clínicas, histológicas y pronósticas de los tres tipos de neoplasias neuroendocrinas gástricas

Características	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
NNE gástricas (%)	70-80%	5-10%	< del 20%
Asociaciones	Gastritis Crónica atrófica Anemia perniciosa	MEN-1 S. Zollinger-Ellison	
Epidemiología	Mujeres 50-70 años	Historia familiar de MEN-1	Preponderancia en hombres
Edad Media	63	50	55
Número de Tumores	Múltiples	Múltiples	Solitarios
Tamaño del tumor	< de 1cm	< de 1 cm	2-5 cm
Probabilidad de metástasis	< del 5%	< del 10%	> 50%
Apariencia histológica	Bien diferenciada	Bien diferenciada	Pobremente diferenciado
WHO Grado Ki67	< 2%	< 2%	> 2%
WHO índice mitótico	< 2	< 2	> 2
Angioinvasión	rara	< del 10%	> 50%
Niveles de gastrina	++	++	Normal
pH gástrico	Elevado	Disminuido	Normal
Cromogranina A	Elevada	Elevada	Normal
Pronóstico	Excelente	Bueno	Pobre

Fuente: adaptada de (31).

En el tratamiento de las neoplasias neuroendocrinas gástricas se deben tener en cuenta los tres aspectos necesarios para definir el manejo específico: iden-

tificar qué tipo de TNE estamos enfrentando —tipo 1, 2 o 3—, el tamaño y el grado de invasión locorregional (Figura 18.5). (56)

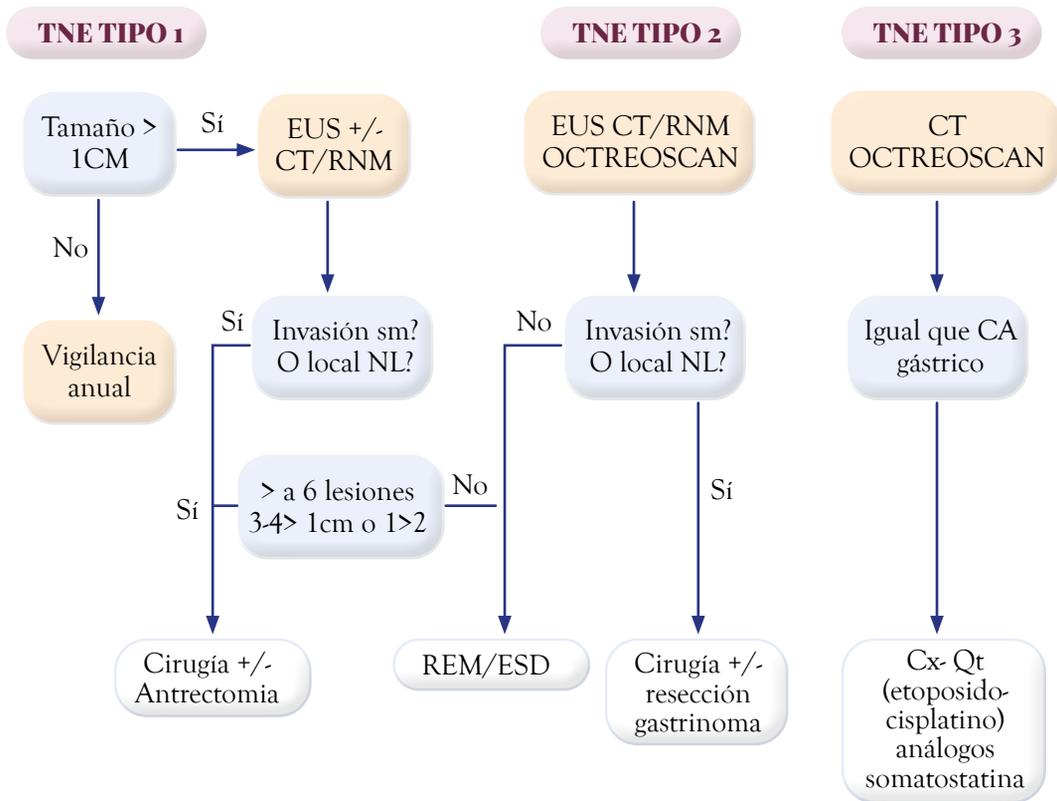


Figura 18.5. Algoritmo para investigar y tratar TNE gástricos dependiendo del tipo

Fuente: adaptada de (56).

Referencias

1. Carlini M, editor. Abdominal Neuroendocrine Tumors. Italy: Springer; 2018.
2. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan A, *et al.* Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655-64. DOI: 10.1002/cncr.23883
3. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumor: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589-97. DOI: 10.1002/cncr.29099
4. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):737-53. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.12.003
5. Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular genetics of gastroenteropancrea-

- tic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(3):729-32. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01777.x
6. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin ME, Grossman A, *et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut.* 2005; 54(4):iv1-16. DOI: 10.1136/gut.2004.053314
 7. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a SEER analysis. *J Cancer.* 2012;3:292-302. DOI: 10.7150/jca.4502
 8. Cavalcoli F, Garrahy A, Castellana M, Tamagno G. Epidemiology of Neuroendocrine Tumours: By Site of Tumour and Geographical Area. En: Colao A, Faggiano A, De Herder W (editores). *Neuroendocrine Tumors in Real Life.* Netherlands: Springer. p. 3-27. DOI: 10.1007/978-3-319-59024-0_1
 9. Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, Lin SF, Chen LT, Chang JS. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PLoS One.* 2013;8(4):e62487. DOI: 10.1371/journal.pone.0062487
 10. Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n=25531). *Ann Oncol.* 2013;24(12):3040-4. DOI: 10.1093/annonc/mdt377
 11. Sherübl H, Streller B, Stabenow R, Herbst H, Höpfner M, Schwertner C, *et al.* Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):9012-9. DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9012
 12. Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, *et al.* Current trends of the incidence and pathological diagnosis of Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter study. *Cancer Res Treat.* 2012;44(3):157-65. DOI: 10.4143/crt.2012.44.3.157
 13. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):74-78. DOI: 10.1159/000335595
 14. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer.* 123(4):867-73. DOI: 10.1002/ijc.23529
 15. Fitzgerald TL, Dennis SO, Kachare SD, Vohra NA, Zervos EE.

- Increasing incidence of duodenal neuroendocrine tumors: Incidental discovery of indolent disease? *Surgery*. 158(2):466-71. DOI: 10.1016/j.surg.2015.03.042
16. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 19(5):675-97. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.05.009
 17. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol*. 105(12):2563-9. DOI: 10.1038/ajg.2010.341
 18. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, *et al* (2010) Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. 45(2):234-43. DOI: 10.1007/s00535-009-0194-8
 19. Landerholm K, Falkmer S, Jarjult J. Epidemiology of small bowel carcinoids a defined population. *World J Surg*. 2010;34(7):1500-5. DOI: 10.1007/s00268-010-0519-z
 20. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 84(4):322-30.
 21. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, *et al*. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-38. DOI: 10.1159/000443170.
 22. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 27(1):68-81. DOI: 10.1093/annonc/mdv505.
 23. Taghavi S, Jayarajan SN, Powers BD, Davey A, Willis AI. Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(8):952-9. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318291f512
 24. Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence B, Schimmack S, Kidd M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396(8):1145-56. DOI: 10.1007/s00423-011-0794-7
 25. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, *et al*. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes.

- Neuroendocrinology. 95(2):98-119. DOI: 10.1159/000335591.
26. Capurso G, Falconi M, Panzuto F, Rinzivillo M, Boninsegna L, Bettini R, *et al* Risk factors for sporadic pancreatic endocrine tumors: a case-control study of prospectively evaluated patients. *Am J Gastroenterol.* 104(12):3034-41. DOI: 10.1038/ajg.2009.466.
 27. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(3):487-507. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.007
 28. Debas HT, Mulvihill SJ. Neuroendocrine gut neoplasms. Important lessons from uncommon tumors. *Arch Surg.* 1994;129(9):965-71. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420330079015
 29. Kytölä S, Nord B, Elder EE, Carling T, Kjellman M, Cedermark B, *et al.* Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas, and abdominal paragangliomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002;34(3):325-32. DOI: 10.1002/gcc.10081
 30. Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, Dettmer M, Rudolph T, Banz V, *et al.* Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology.* 2014;146(2):453-60. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.020
 31. Nagtegaal ID, Odze R, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182-88. DOI: 10.1111/his.13975.
 32. Lawrence B, Gustafsson AM, Kid M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;40(1):111-34. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.001
 33. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, *et al.* Diagnostic value of circulating chromogranin A for neuroendocrine tumor and systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124884. DOI: 10.1371/journal.pone.0124884
 34. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A- biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427-43. DOI: 10.1245/s10434-010-1006-3
 35. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, *et al.* Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low-to

- intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4311-8. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.7858
36. Jensen EH, Kvols L, McLoughlin JM, Lewis JM, Alvarado MD, Yeatman T, *et al*. Biomarkers predict outcomes following cytoreductive surgery for hepatic metastases from functional carcinoid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):780-5. DOI: 10.1245/s10434-006-9148-z
 37. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, *et al*. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastroenteroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):6-11. DOI: 10.1007/BF03350903
 38. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26(6):791-802. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.12.006
 39. Strosberg JR, Cheema A, Webr J, Hang G, Coppola D, Kvols LK. Prognostic Validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3044-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.1817
 40. Kim BS, Park YS, Yook JH, Kim BS. Comparison of the prognostic values of the 2010 WHO classification, AJCC 7th edition, and ENETS classification of gastric neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e3977. DOI: 10.1097/MD.0000000000003977
 41. Scherübl IM, Klöppel G. Neuroendokrine Neoplasien des Rektums auf dem Vormarsch - ein Update [Rectal carcinoids on the rise-update]. *Z Gastroenterol*. 2009;47(4):365-71. DOI: 10.1055/s-2008-1027930
 42. Basuroy R, Sirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(3):487-507. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.04.007
 43. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, *et al*. MRI of pancreatic neuroendocrine tumors. *Br J Radiol*. 2001;74(886):968-73. DOI: 10.1259/bjr.74.886.740968
 44. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(11):1770-80. DOI: 10.1007/s00259-013-2482-z
 45. Li QL, Zhang YQ, Chen WF, Xu MD, Zhong YS, Ma LL, *et al*. Endoscopic submucosal dissection for

- foregut neuroendocrine tumors: an initial study. *World J Gastroenterol*. 2012;18(40):5799-806. DOI: 10.3748/wjg.v18.i40.5799
46. Ishii N, Horiki N, Itoh T, Maruyama M, Matsuda M, Setoyama T, *et al*. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc*. 2010;24(6):1413-9. DOI: 10.1007/s00464-009-0791-x
 47. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Eng J Med*. 2008;363(4):301-4. DOI: 10.1056/NEJMp1006304
 48. Belluti M, Fry LC, Schmitt J, Seemann M, Klose S, Malfertheiner P, *et al*. Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double-balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci*. 2009;54(5):1050-8. DOI: 10.1007/s10620-008-0456-y
 49. Chetty R. An Overview of Practical Issues in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(8):1285-9. DOI: 10.1043/1543-2165(2008)132[1285:AOOPII]2.0.CO;2
 50. Schmitt A, Anlauf M, Rousson V, *et al* WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1677-82. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31805f675d
 51. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, Boninsegna L, Delle Fave G, Falconi M. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology*. 2011;93(4):223-9. DOI: 10.1159/000324770
 52. Srirajaskanthan R, Ahmed A, Prachialias A, Srinivasan P, Heaton N, Jervis N, *et al*. ENETS TNM Staging predicts prognosis in small bowel neuroendocrine tumours. *ISRN Oncol*. 2013;2013:420795. DOI: 10.1155/2013/420795
 53. Meyer T, Quian W, Caplin ME, Armstrong G, Lao-Sirieix SH, Hardy R, *et al*. Capecitabine and streptozocin ± cisplatin in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2014;50(5):902-11. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.011
 54. Pathurana AA, Vinjamuri S, Byrne C, Ghaneh P, Vora J, Poston GJ. (131) I-MIBG radionuclide therapy is safe and cost-effective in the control of symptoms of the carcinoid syndrome. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(4):404-8. DOI: 10.1053/ejso.2001.1132
 55. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, *et al*. Everolimus

for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2015;387(10022):968-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X

56. Basuoy R, Srirajaskanthan R, Prachilas A, Quaglia A, Ramge J.K. Artículo de revisión: The investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1071-84. DOI: 10.1111/apt.12698

Linfoma gástrico

Héctor Adolfo Polania Lizcano

Gastroenterólogo clínico-quirúrgico
Profesor asociado del Departamento de Ciencias Clínicas de la Universidad Surcolombiana

Abreviaturas: DLBCL (linfomas de células B grandes y difusas), EGD (esofagogastroduodenoscopia), FISH (hibridación fluorescencia in situ), GELA (Groupe d' Étude des Lymphomes de l'Adulte), GI (gastrointestinal), IBP (inhibidor de la bomba de protones), Ig D (inmunoglobulina D), IHQ (inmunohistoquímica), ISRT (radioterapia dirigida al sitio comprometido), LDH (lactato deshidrogenasa), LEL (lesión linfoepitelial), LGP (linfoma gástrico primario), LP (lámina propia), LZM (linfoma de células B de zona marginal), MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), MM (muscular de la mucosa), PCR (reacción de polimerasa en cadena), PET/CT (tomografía por emisión de positrones), R (Rituximab), RT (radioterapia), SM (submucosa), TAC (tomografía axial computarizada), USE (ultrasonido endoscópico), VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Introducción

Se conoce mediante la experiencia médica que los lugares más frecuentes para la aparición de linfomas extranodales son los que comprometen el tracto gastrointestinal y, dentro de estos, el linfoma gástrico es el más prevalente. La evaluación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los linfomas gastrointestinales (GI) son diferentes a los linfomas de otros sitios y diferentes a los diferentes tipos de cáncer del tracto GI. Adicionalmente, se considera que entre el 5 y el 20 % de los linfomas extranodales ocurren en el tracto GI, pero los primarios solo corresponden al 1-4 % de todos los cánceres GI. (1)

La incidencia de linfomas GI viene aumentando en la última década. (2) Su etiología general es desconocida hasta la actualidad, pero se han encontrado diferentes factores que incrementan el riesgo como: enfermedad celiaca, *Helicobacter pylori*, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o virus Epstein-Barr, enfermedad inflamatoria intestinal. Los linfomas primarios pueden afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero el lugar más frecuente es el estómago, donde se presentan entre el 60 y el 70 % de todos los linfomas primarios del GI.

La mayoría de los linfomas del tracto GI son no-Hodgkin, y son principalmente

linfomas de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), linfomas de células B grandes y difusas (DLBCL). (3)

La mayoría de los linfomas gástricos son de bajo grado. En 1983, Isaacson y Wright encontraron que los hallazgos patológicos de los linfomas gástricos son diferentes a los linfomas tipo B nodales, sugiriendo que provenían de un tejido extranodal denominado *tejido linfoide asociado a mucosa* (MALT). (4)

Epidemiología

Los linfomas gástricos primarios representan un grupo de linfomas derivados de linfocitos tipo B de tipo no-Hodgkin, estos son linfomas extranodales derivados de la mucosa gástrica, confinados al estómago inicialmente sin compromiso de nódulos linfáticos, sin diseminación a otros órganos y sin infiltración a la médula ósea, y constituyen el 70 % del gran grupo de linfomas extranodales de los linfomas gastrointestinales.

La incidencia calculada en 14 países de Europa es tan baja como 0,21 por 100 000 habitantes por año, mostrando un incremento anual del 3 al 5 %. (1) La incidencia en USA ha sido estimada en 1:30000 y 1:80000 casos por año, y ha sido reportada en poblaciones con alta prevalencia de *H. pylori*. En Viena, Austria, el número de casos se duplicó en cinco años comparado a los cinco años anteriores. El linfoma gástrico alcanza

su pico de incidencia por edad entre los 50 a 60 años y existe una ligera predominancia en hombres. Además, el linfoma gástrico primario representa el 3 % de las neoplasias gástricas y el 10 % todos de los linfomas. (5)

Hallazgos clínicos

Las manifestaciones clínicas del linfoma gástrico primario son inespecíficos similares a un síndrome dispéptico, a una enfermedad ulcerosa péptica o manifestaciones similares a un adenocarcinoma gástrico. Los síntomas más frecuentes son: dolor epigástrico urente o molestia epigástrica, (78-93 %), pérdida de apetito (47 %), pérdida de peso (25 %), náuseas o vómito (18 %), hemorragia (19 %), hemorragia gastrointestinal oculta (19 %), y saciedad temprana. La hematemesis y las melenas son infrecuentes, y los síntomas sistémicos, como fiebre y sudoración nocturna se manifiestan en el 12 % de los pacientes.

El examen físico es frecuentemente normal y en este pueden encontrarse una masa palpable o adenopatías en estados avanzados. (6)

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico es establecido usualmente durante la endoscopia digestiva alta y la toma de biopsia (**Figura 19.1**). La laparotomía o la laparoscopia se reservan para pacientes con complicaciones como per-

foración u obstrucción. Los hallazgos en la endoscopia superior incluyen:

- Eritema mucoso
- Masa o lesión polipoidea con o sin ulceración
- Úlcera gástrica de aspecto benigno
- Nodularidad

- Engrosamiento de pliegues gástricos

Se deben obtener múltiples biopsias de todas las lesiones de aspecto anormal. Cabe resaltar que el ultrasonido endoscópico permite la evaluación de la profundidad y la presencia de nódulos perigástricos.

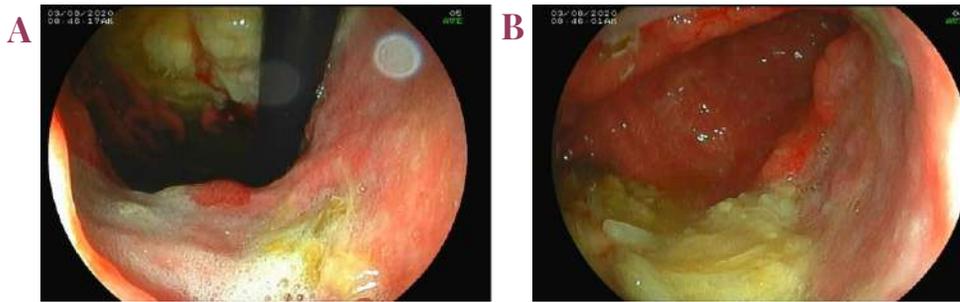


Figura 19.1. Endoscopia digestiva alta mostrando linfoma gástrico, hallazgo como úlcera gigante del cuerpo gástrico.

Fuente: foto del autor.

Ultrasonografía endoscópica gástrica

Los patrones encontrados en el ultrasonido endoscópico (USE) se correlacionan con el tipo de linfoma que está presente. Así para patrones de diseminación de lesiones en forma difusa y superficial en el USE, corresponden a linfomas tipo MALT; mientras

que las lesiones formadoras de masa son típicamente linfomas de células B grandes.

Cuando el USE se combina con las biopsias gástricas alcanza una seguridad diagnóstica del 90 %. Así mismo, una mayor seguridad diagnóstica puede ser alcanzada mediante la citometría de flujo (**Figura 19.2**). (7)

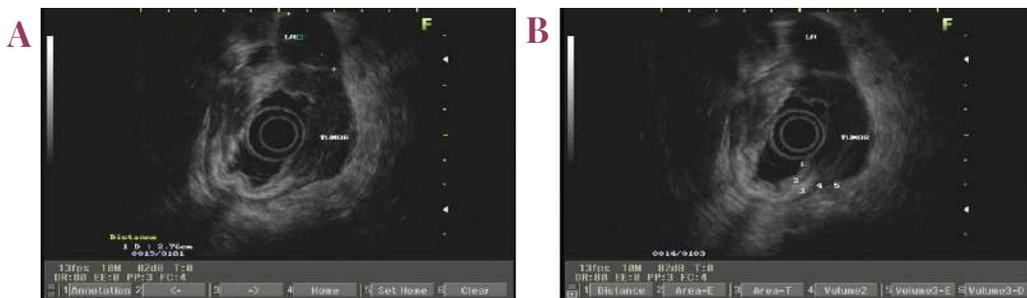


Figura 19.2. USE con linfoma corporal que compromete la serosa sin nódulos linfáticos perigástricos IE2u Ann-Arbor o T3NoMo.

Fuente: foto del autor.

La ultrasonografía endoscópica tiene una importancia significativa en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento postratamiento de los enfermos con linfoma gástrico. Los hallazgos en el USE del linfoma gástrico primario (LGP) van desde ninguna alteración hasta el engrosamiento de las segunda y tercera ecocapa sin compromiso de la quinta ecocapa; o compromiso de todas las ecocapas hasta la quinta, con o sin diferenciación entre ellas de sus márgenes. Además, algunos

estudios han mostrado diferencias en el USE al ser correlacionados con la histología; así, Suekane ha mostrado que la diseminación superficial difusa se ha asociado a linfomas tipo MALT, mientras los hallazgos en el USE que muestran formación de masa con los linfomas de células grandes tipo B. (7)

Existen varios sistemas para la estadificación del linfoma gástrico que se describen en la **Tabla 19.1**:

Tabla 19.1 Estadificación de linfomas gástricos.

	Ann Arbor	Lugano	TNM	Extensión
IE1	Confinado a mucosa, submucosa	Estado I	T1-T3N0M0	Confinado Al tracto GI (mucosa, submucosa), muscularis propia y serosa
IE2	Confinado al estómago, invasión de la muscularis o serosa			
IIIE1	Compromiso del estómago y nódulos linfáticos contiguos	Estado II Compromiso de nódulos locales	T1-T3N1M0	Extendido en el abdomen Nódulos linfáticos perigástricos
IIIE2	Compromiso de nódulos linfáticos no contiguos del subdiafragma	Estado II Nodal distante	T1-T3N2M0	Nódulos regionales distantes
IIIE	Compromiso del estómago y compromiso de nodos linfáticos de ambos lados del diafragma	Estado III	T4N0M0 T1-T4N3M0	Penetra serosa y órganos adyacentes Nódulos linfáticos a ambos lados del diafragma
IVE	Diseminación homogénea	Estado IV	T1-T4N0-N3M1	Metástasis (médula ósea)

Fuente: elaboración propia a partir de varias fuentes.

El USE se considera el método de elección para estadificación de los linfomas gástricos primarios e incluye la detección

de nódulos perigástricos linfáticos; además, es más sensible que la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal. (8)

Patología

El diagnóstico fundamentalmente para el linfoma gástrico se realiza por endoscopia digestiva alta, aunque las biopsias convencionales pueden reportarse falsos negativos. El linfoma gástrico puede infiltrar la submucosa, sin afectar la mucosa (**Figura 19.3**); por eso, se debe efectuar la toma de biopsias de gran tamaño mediante biopsias tomadas con asa, o pinzas jumbo. Las biopsias dirigidas mediante USE con agujas finas (citología), o mejor mediante agujas tipo *trucut* que permitan la toma de biopsias histológicas; estas son una muy buena alternativa cuando las biopsias convencionales han resultado negativas y persiste la sospecha de linfoma. (9)

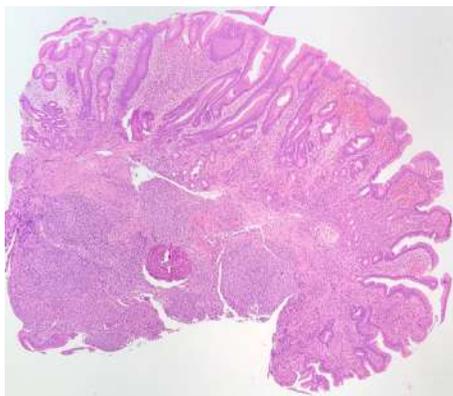


Figura 19.3. Estudio de histología con tinción hematoxilina y eosina, y biopsia gástrica a paciente de 68 años con úlcera gigante en cuerpo gástrico, con linfoma de células B de zona marginal confirmada por inmunohistoquímica.

Fuente: foto del autor.

Se ha mencionado anteriormente que el 90 % de los linfomas gástricos son linfomas de células B de zonas marginales extranodales llamados linfomas MALT o maltomas. El segundo más frecuente es el linfoma difu-

so de células B grandes; y menos frecuentes dentro de los linfomas gástricos encontrados están los linfomas de células del manto, linfoma folicular y linfoma de células T.

Típicamente, el linfoma (*centrocyte-like*) marginal de células B presenta células de tamaño pequeño o mediano con núcleo ligeramente irregular, nucléolo pequeño, cromatina moderadamente dispersa y citoplasma pálido, acumulación de abundante citoplasma y coloración pálida con apariencia monocitoide. El diagnóstico diferencial del linfoma de la zona marginal (LZM) depende de la inmunohistoquímica, que incluye CD20, CD10, CD5, CD23, ciclina D, inmunoglobulina D y SOX (IVb) (**Tabla 19.2**). Es importante que las biopsias para diagnóstico y seguimiento sean revisadas por un hematopatólogo en los casos de linfomas de células B de zonas marginales. Para el caso de los linfomas de células B grandes, un diagnóstico con presencia de más del 20 % de células grandes en sabanas hacen sospechar la presencia de este tipo de linfomas. (10)

En el linfoma gástrico de zona marginal (maltomas), la presencia de infecciones por *helicobacter pylori* no demostrada por inmunohistoquímica debe ser estudiada por prueba serológica, prueba de urea respiratoria, o antígeno fecal. Otro estudio adicional a los mencionados es la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para la detección de translocación t (11;18) (p21; p21); esta es útil para la identificación de LZM gástricos que probablemente no respondan a la terapia antibiótica.

Tabla 19.2. Marcadores moleculares e inmunohistoquímica en LZM.

Molécula	Tipo de test	Resultado esperado	Nivel de recomendación
CD20	IHQ*	Positivo	Obligatorio
CD5	IHQ	Negativo	Obligatorio
CD23	IHQ	Negativo/Positivo	Sugerido
CD10	IHQ	Negativo	Obligatorio
IgD	IHQ	Negativo	Sugerido
Ciclina D1	IHQ	Negativo	Obligatorio
MYD88 mutación	PCR	Negativo	Sugerido

Ig D (inmunoglobulina D); IHQ (inmunohistoquímica); PCR (reacción de polimerasa en cadena).

Fuente: tomada de (18).

El diagnóstico de DLBCL se basa en marcadores para células B positivos para CD20 y CD79a, que es suficiente para establecer el diagnóstico en muchos casos; pero este tipo de linfomas son un grupo de tumores heterogéneos, que presentan una transformación de células B, con nucléolo prominente y citoplasma basófilo, tienen un patrón de crecimiento difuso y una alta fracción de proliferación, además, expresan otros antígenos de células B como CD19, CD20, CD22 y CD79a como se había ya mencionado.

La expresión de la ciclina D1, el antígeno CD5 y la translocación t(11;14)(q13:q32) están fuertemente asociadas a linfomas del manto de células B, aunque no son específicas para esta patología.

El linfoma folicular se presenta usualmente como folículos reactivos que típicamente expresan CD10, BCL6 y no expresan CD43 y raramente demuestran diferenciación linfocítica. También los linfomas foliculares están fuertemente asociados con la translocación t(14;18) y reordenamiento que involucra el gen BCL2.

Estadificación y evaluación del riesgo

La estadificación inicial es obligatoria para todos los subtipos de linfomas de zonas marginales incluyendo los maltomas y se tiene en cuenta para:

- Historia y examen físico evaluando: región de nódulos linfáticos, ojos, oídos, faringe y bazo.
- Hemograma completo, citometría de flujo opcional para los linfomas de zonas marginales extranodales, pero obligatorio para los nodales y esplénicos.
- Bioquímica incluyendo pruebas de función renal y hepática.
- Electroforesis de proteínas.
- Lactato deshidrogenasa (LDH), B2 microglobulina (B2M).
- Inmunofijación sérica y urinaria.
- Serología para hepatitis C (HCV) si es positiva PCR y genotipificación viral.
- Crioglobulinas si HCV es positiva.
- Marcadores para hepatitis B y serología para VIH.

Las imágenes incluyen las tomografías contrastadas de tórax y abdomen. La tomografía por emisión de positrones (PET/CT) se ha considerado de poca utilidad clínica, aunque cuando se considera tratamiento solo local, esta debe ser realizada. (11) Respecto al USE gástrico, ya se mencionó la gran importancia de este estudio en la estadificación para evaluar la infiltración y el compromiso de los nódulos linfáticos perigástricos.

Factores, pronóstico e índices pronósticos

El grupo de estudio internacional de linfomas extranodales ha desarrollado un índice pronóstico específico para linfomas de zonas marginales extranodales, usando información de 400 pacientes agrupados en un gran estudio aleatorizado prospectivo denominado MALT-IPI, usando solo tres parámetros sencillos (edad mayor o igual a 70 años, Ann Arbor III o IV y LDH elevada). El estudio permite diferenciar entre tres grupos de pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo (corresponde a 0, 1, 2 o más factores de riesgo respectivamente). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad de estos grupos fueron de: 70 %, 56 %, y 29 %, respectivamente. La utilidad pronóstica fue dada para linfomas gástricos y no gástricos y con validación externa en más de 600 pacientes. Los datos elaborados para el índice MALT-IPI no indican qué terapia debería ser basada sobre este índice. (12)

Tratamiento

Terapia inicial con antibióticos en LZM gástricos

La terapia de erradicación para *helicobacter pylori* debe ser dada a todos los pacientes con linfomas MALT gástricos independientemente de su estado. Esta terapia debe ser realizada según la sensibilidad de la bacteria a nivel local, relacionada con las tasas de resistencia de las diferentes cepas. Se inicia con regímenes del inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante cuatro semanas, acompañada de terapia antibiótica durante 14 días con claritromicina más amoxicilina o metronidazol; seis semanas después de iniciar la terapia y al menos dos semanas después de suspender los inhibidores de bomba, se debe confirmar la erradicación mediante prueba de aliento C13, o prueba de antígenos monoclonales en las heces. Si la erradicación no ha sido exitosa, se deberá intentar nuevas terapias triples o cuádruples. (10,13)

En la enfermedad localizada de linfomas de zonas marginales gástricos mediante la erradicación del *H. pylori* se logra la regresión y control a largo plazo en el 75 % de los casos y el tiempo para obtener la remisión puede ir de pocas semanas a más de un año, por lo que se debe esperar este tiempo para definir otro tipo de terapia.

Un estudio español encontró en una gran serie de casos de 198 pacientes que las repuestas de erradicación para *H. pylori* dan tasas de supervivencia del 86 % con

sobrevidas de 12,3 años en promedio, aunque varían según el estado clínico de la enfermedad, así como sobrevida a cinco años del 89 % en Estado I, 96 % en Estado II, 65 % en Estado III, y 42 % en Estado IV.

Además, en este estudio se observó un uso extensivo de quimioterapia aun en estados tempranos, incluso después de terapias de erradicación para *H. pylori*. No habiendo diferencias en la supervivencia entre los que reciben y los que no reciben quimioterapia; estos hallazgos sugieren que estas terapias agresivas son innecesarias en lesiones tempranas que con solo

la erradicación es suficiente para obtener buenas tasas de curación. Se recomiendan esquemas de tratamiento estandarizados para evitar quimioterapia prematura en estados tempranos de la enfermedad, aunque presentan sus limitaciones en el estudio por ser retrospectivo y en los reportes de la histología de cada hospital estudiado se desconoció la información del doble chequeo de los patólogos y el panel de inmunohistoquímica realizado. Otra recomendación suministrada es la utilidad de los estudios de FISH para la detección de t(11;18) (p21; p21) que podría identificar pacientes que no responden a los antibióticos (Figura 19.4). (14)

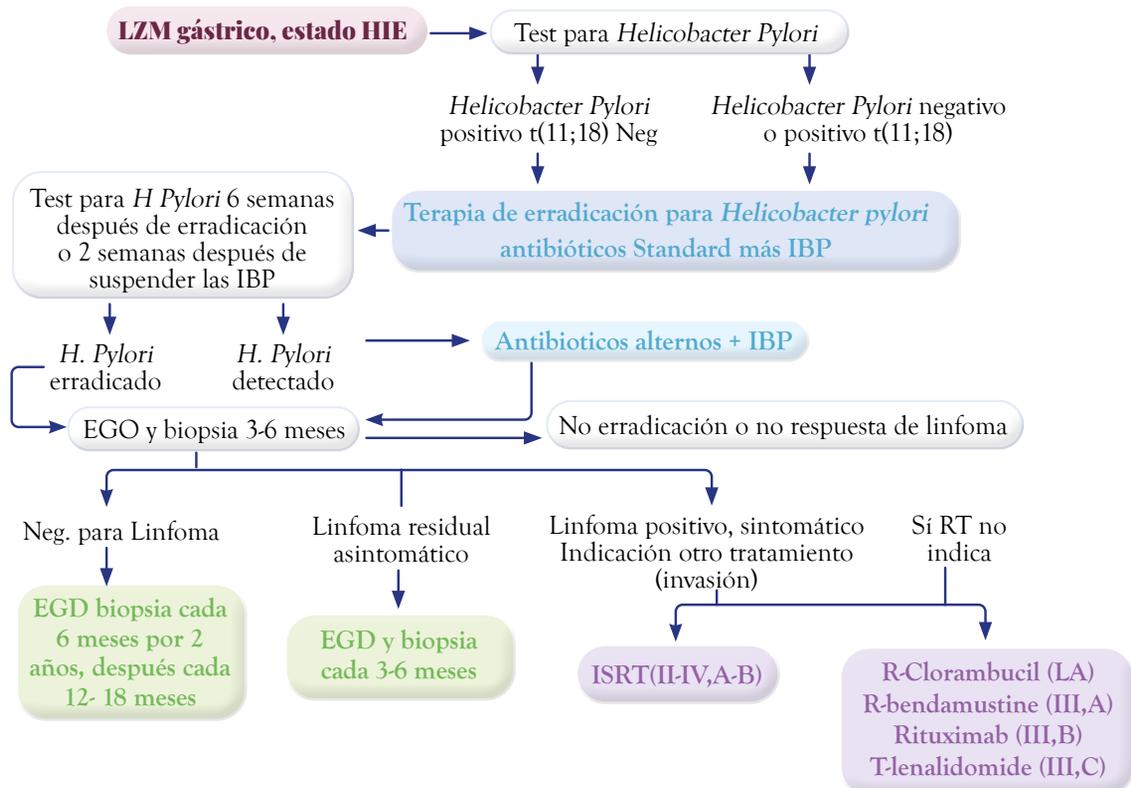


Figura 19.4. Algoritmo para tratamiento LZM gástrico localizado.

EGD: esofagogastroduodenoscopia; ISRT: radioterapia dirigida al sitio comprometido; LZM: linfoma de células B de zona marginal; IBP: inhibidores de la bomba de protones; R: rituximab; RT: radioterapia.

Fuente: tomado a partir de (18).

Radioterapia en linfoma extranodal de zona marginal localizado

En enfermos quienes no alcanzan regresión después de terapia antibiótica, la radioterapia y la terapia oncológica sistémica deberían ser usadas según el estado de la enfermedad. Para el estado localizado, la radioterapia a dosis de bajas a moderadas de 24–30 Gy al estómago y nódulos perigástricos, por tres a cuatro semanas. (15)

Otros tratamientos

Se ha investigado la quimioterapia, inmunoterapia y la combinación de estas para el tratamiento de linfomas extranodales que requieren terapia sistémica. El tratamiento sistémico está indicado cuando hay enfermedad sistémica sintomática, en contraindicación para radioterapia, después de falla a la terapia antibiótica, o terapia local con radioterapia o cirugía; así también en enfermos que hacen transformación histológica.

La terapia con alquilantes tipo ciclofosfamida, o clorambucil o análogos de los nucleósido de las purinas tipo fludarabine han mostrado eficacia. Así mismo, la combinación de rituximab con clorambucil ha sido bien tolerada y con tasas de respuesta completa. (16)

Por otra parte, la terapia de consolidación con clorambucilo no es benéfica

en pacientes con linfoma gástrico que responden a la erradicación de *H. pylori*.

Por lo general, los linfomas que presentan la t (11;18) no responden a agentes alquilantes, pero sí son sensibles a los análogos de las purinas, o rituximab.

Por último, la cirugía no ha mostrado ser superior a tratamientos menos invasivos en linfomas extranodales. Mientras que la gastrectomía no ha mostrado un papel importante en el manejo de estos linfomas, a menos que se presenten complicaciones como la perforación o el sangrado que no se controlan con el manejo endoscópico. (17)

Recurrencia en pacientes con linfoma de zonas marginales

Existen diferentes enfoques terapéuticos ante la recurrencia de estos enfermos. En pacientes asintomáticos, pueden ser observados (*watch and wait*) y la radioterapia puede ser considerada para linfomas de zonas marginales con recaídas locales. La quimio-inmunoterapia puede ser repetida después de 24 meses de remisión, así como el trasplante autólogo de médula ósea puede ser considerado en recaídas clínicas agresivas.

Los inhibidores de la fosfoinositol 3-quinasa como el copanlisib ha mostrado

significante eficacia en pacientes con linfomas de zonas marginales refractarios o con recaída, evidenciando que las terapias diana llegan a ser una muy buena opción de tratamiento en enfermos en quienes la quimio-inmunoterapia contienen rituximab. (19)

Evaluación al tratamiento y seguimiento

Después del tratamiento, los pacientes asintomáticos pueden ser manejados expectantemente (*watch-wait*) y solo tener monitoreo clínico, y los laboratorios incluyendo las imágenes deben ser realizadas cada 6 meses. Adicionalmente, tomografías, biopsia de medula ósea o estudios de PET/CT con 18-fluoro-deoxiglucosa deben ser realizados en

caso de progresión o transformación histológica.

La evaluación endoscópica y la toma de biopsias son esenciales en los linfomas de zonas marginales gástricas para evaluar la persistencia de la enfermedad o cambios epiteliales tempranos que se asocian a un carcinoma gástrico; así como la persistencia de infección por *H. pylori*. La respuesta tumoral puede ser lenta, por lo que se necesitan seguimientos hasta por 24 meses, y la remisión solo puede ser emitida después de al menos dos exámenes sucesivamente negativos. La comparación con biopsias previas es útil para evaluar la respuesta al tratamiento, para la cual se sugiere el sistema francés de evaluación Groupe d' Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA), que es un método altamente reproducible (Figura 19.5), (Tabla 19.3). (20,21)

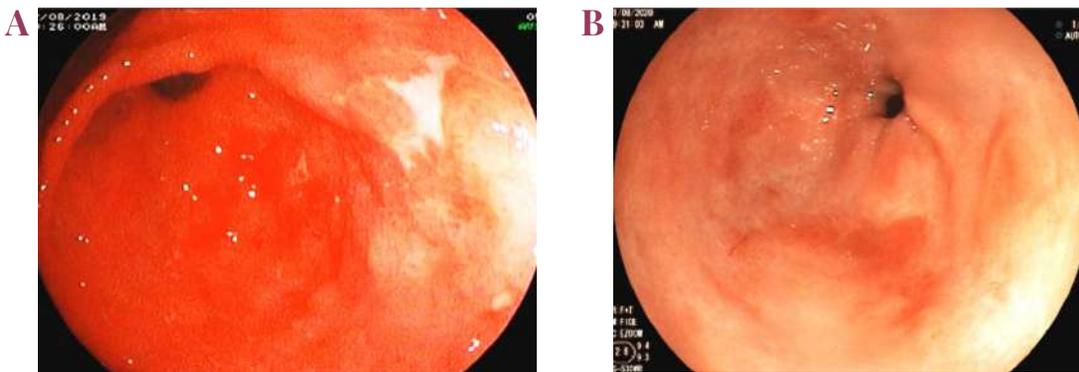


Figura 19.5. Seguimiento endoscópico 24 meses después de erradicación de *H. pylori* a paciente femenina de 22 años con dolor epigástrico urente de cuatro meses de evolución. A. Lesión ulcerada antral con fibrina, estrellada de 18 mm. Se confirmó linfoma de células B de zona marginal por inmunohistoquímica. B. Control endoscópico 24 meses después con probable enfermedad residual mínima endoscópica (pMRD de la clasificación GELA).

Fuente: fotos del autor.

Tabla 19.3. Sistema GELA (grados de respuesta histológica) propuesta para LZM después de erradicación de *H. pylori*.

Respuesta	Descripción	Características histológicas
CR	Completa remisión histológica	Normal o LP vacía o células plasmáticas ausentes o dispersas y células linfoides pequeñas en LP, LEL
pMRD	Probable enfermedad residual	LP vacía o fibrosis con agregado de células linfoides o nódulos linfoides en la LP/MM o SM, no LEL
rRD	Respuesta enfermedad residual	LP vacía focalmente o fibrosis con infiltrado linfoide extendidas alrededor de las glándulas en la LP, focal LEL, o ausente
NC	No cambios	Infiltrado nodular o difuso denso, LEL usualmente presente

LEL: lesión linfoepitelial; LP: lámina propia; MM: muscular de la mucosa; SM: submucosa.

Fuente: adaptada de (18).

El riesgo de adenocarcinoma en pacientes diagnosticados con LZM es seis veces mayor que en la población general, así como el riesgo de otros linfomas no-Hodgkin, aunque es bajo se debe tener presente.

Tratamiento personalizado

Algunos hallazgos en los LZM gástricos como: invasión de la pared gástrica más allá de la submucosa, el compromiso de nódulos linfáticos, la presencia de alteraciones cromosómicas como la desregulación de MALT1, BCL10, sobreexpresión miR-141-5p, miR-155, entre otros, están asociados a poca probabilidad de regresión del linfoma después de erradicación de *H. pylori*.

El hallazgo de t (11;18) ayuda a encontrar los pacientes que probablemente no respondan a agentes alquilantes. Estos hallazgos genéticos y moleculares probablemente ayuden a identificar pacientes que precisan terapias diana, lo que permite una estratificación más precisa del riesgo. (22)

Referencias

1. Gurney KA, Cartwright RA. Increasing incidence and descriptive epidemiology of extranodal non-Hodgkin lymphoma in parts of England and Wales. *Hematol J*. 2002; 3(2): 95-104. DOI: 10.1038/sj.thj.6200154

2. Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol.* 2005; 84(1): 1-12. DOI: 10.1007/s00277-004-0939-7
3. Peng JC, Zhong L, Ran ZH. Primary lymphomas in the gastrointestinal tract. *J Dig Dis.* 2015; 16(4):169-76. DOI: 10.1111/1751-2980.12234
4. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer.* 1983; 52(8):1410-16.
5. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphoma. *Cancer.* 1972; 29(1):252-60.
6. Muller AF, Maloney A, Jenkins D, Dowling F, Smith P, Bessell EM, *et al.* Primary gastric lymphoma in clinical practice 1973-1992. *Gut.* 1995; 36(5):679-83.
7. Suekane H, Lida M, Yao T, Matsumoto T, Masuda Y, Fujishima M. Endoscopic ultrasonography in primary gastric lymphoma: correlation with endoscopic and histologic findings. *Gastrointest Endosc.* 1993; 39(2):139-45.
8. Vetro C, Chiarenza A, Romano A, Amico I, Calafiore V, Di Raimondo C, *et al.* Prognostic assessment and treatment of primary gastric lymphomas: how endoscopic ultrasonography can help in tailoring patient management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(3): 179-85. DOI: 10.1016/j.clml.2013.10.010
9. Vander Noot MR, Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoum I, Jhala D, Jhala N, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer.* 2004;102(3): 157-63. DOI: 10.1002/cncr.20360
10. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, *et al.* ESMO consensus conference: guidelines on malignant lymphoma, peripheral T-Cell Lymphoma. *Ann Oncol.* 2013;24(4):857-77.
11. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood.* 2016;127(17):2082-92. DOI: 10.1182/blood-2015-12-624304
12. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, *et al.* A MALT lymphoma prognostic index. *Blood.* 2017;130(12):1409-17.
13. Bertoni F, Coiffier B, Salles G, Stathis A, Traverse-Glehen A, Thieblemont C, *et al.* MALT Lymphomas: pathogenesis can drive treatment. *Oncology (Williston Park).* 2011;25(12):1134-42.

14. Puig I, Sanabria E, Feu F, Couto I, Blanco M, Alonso P, *et al.* Heterogeneity of clinical management of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue- An audit 198 patients in Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(2):79–86.
15. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, *et al.* Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):86–92. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.013
16. Zucca E, Conconi A, martinelli G. Anti CD20 monoclonal antibody(rituximab) in gastric extranodal marginal zone (MALT) non-Hodgkin Lymphoma (NHL) patient: clinical and biological results (fase II study). *Blood:* 2003;102:410a.
17. Zucca E, Sthatis A, Bertoni F. The management of nongastric MALT lymphomas. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(1):86–93.
18. Zucca E, Arcainni L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, *et al.* Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(1):17–29. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.010
19. Noy M, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, *et al.* Targeting Bruton tyrosin kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood.* 2017; 129(16):2024–32.
20. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, *et al.* Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol.* 2013;160(1):47–52. DOI: 10.1111/bjh.12078
21. Matisiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, Thieblemont C, Malamut G, Cadiot G, *et al.* Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). *Dig Liver Dis.* 2018;50(2):124–31. DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.006.
22. Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, Imaeda H, Matsuzaki J, Hirata K, *et al.* Overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric mucosa-associated lymphoma tissue (MALT) lymphoma resistant to *Helicobacter pylori* eradication. *PloS One.* 2012;7(11):e47396. DOI: 10.1371/journal.pone.0047396

Una mirada molecular y práctica al cáncer gástrico

Gustavo Landazábal Bernal

Cirugía Gastrointestinal - Endoscopia Digestiva
Miembro Número de la Academia Nacional de Medicina
Miembro de la Asociación Colombiana de Cirugía
Miembro de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología
galbmtz@gmail.com

Abreviaturas: CA (cáncer), CG (cáncer gástrico), TFF (factor trébol), SPEM (metaplasia que expresa el polipéptido espasmolítico), HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico), EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), Globocan (Global Cancer Observatory), Met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos), FGFR (receptor del factor de crecimiento fibroblástico), COX (ciclooxigenasa), MI (metaplasia intestinal), PG (pepsinógeno), WHO (Organización Mundial de la Salud).

Introducción

La más temprana documentación sobre el cáncer gástrico (CG) se encuentra en el papiro de Ebers y Smith que data del año 1600 antes de Cristo. (1) En 1881 Theodor Billroth realizó la primera resección gástrica por cáncer en Viena, reseccó además algunos ganglios agrandados, cuyo paciente falleció a los cuatro meses por recurrencia de la enfermedad a nivel de hígado. (2) Aunque la incidencia y

mortalidad del CG ha ido disminuyendo de forma constante, el número absoluto de nuevos casos está aumentando debido al envejecimiento de la población (**Figuras 20.1 y 20.2**). (3) Para el 2020, el CG es una importante carga para la salud de todo el mundo, pues representa la tercera causa de muerte por CA (7,7 %), después del CA de pulmón (18 %) y de hígado (8,3 %). La mortalidad estandarizada por edad esta entre $11,1 \times 100.000$ en hombres y $7,7 \times 100.000$ en mujeres. (4, 5)

Además, es el séptimo CA más prevalente en todas las edades en periodo de cinco años con 3,57 %, después del CA de seno (15,41 %), próstata (9,8 %), colon y recto (6,02 %), pulmón (5,15 %), recto (4,08 %), tiroides (3,92 %). (5-7) Más de un millón de personas son diagnosticadas con CG al año en el mundo, y cerca del 75 % de estas fallecerá por su causa. (5, 8)

En Colombia, para el 2020, tiene una incidencia en hombres de $17,4 \times 100.000$ habitantes y en mujeres de $9,1 \times 100.000$ habitantes, y es la primera causa de mortalidad por CA con 6.451 fallecidos. En Japón el CG es el segundo cáncer más común, al 2020, con una incidencia en hombres de $48,1 \times 100.000$ y en mujeres de $17,3 \times 100.000$. En Corea, al 2020, la incidencia en hombres es de $39,7 \times 100.000$ y en mujeres de $17,6 \times 100.000$. En Latinoamérica y el Caribe, en hombres es de 11×100.000 y en mujeres de 6×100.000 . (5, 9) La incidencia en Europa para el 2020 es de $11,5 \times 100.000$ en hombres y $5,3 \times 100.000$ en mujeres. En Chile, al 2020, la incidencia en hombres es de $13,1 \times 100.000$ y en mujeres de 10×100.000 habitantes, con una mortalidad de 3.317 personas por año. (5, 10, 11) En el 2020 en EE. UU. se diagnosticaron 26.259 casos nuevos de CG con 11.413 muertes por esta patología. En China se diagnostican más nuevos casos cada año que en cualquier otro país: cerca del 44% del CG mundial ocurre en China, pues en el 2020 se diagnosticaron 478.508 casos nuevos con una mortalidad de 373.789 personas, con una incidencia en

hombres de $20,6 \times 100.000$ y en mujeres de $15,9 \times 100.000$. (5, 7, 12, 13)

El pico de incidencia es la séptima década de la vida; además, es dos veces más común en el hombre que en la mujer. La incidencia del CG disminuye, pero se aumenta la incidencia del CA de unión gastroesofágica. (14) El 50% de los pacientes presentan enfermedad avanzada al momento del diagnóstico; 70% al 80% tienen afectación ganglionar, lo que afecta el pronóstico de los pacientes, ya que el número de ganglios comprometidos tiene influencia profunda en la sobrevida. (12) La sobrevida a cinco años del CG es del 60 % o más en Japón y Corea, donde cerca de la mitad de los casos se diagnostica en fase temprana. En Occidente cerca del 50 % de los casos tienen metástasis al momento del diagnóstico y, de los que no tienen metástasis, solo el 50 % son elegibles para resección gástrica, cuya sobrevida a cinco años es del 20 % al 30 %. (15) Los cánceres distales son más frecuentes en hombres mayores, relacionados con infección por *Helicobacter pylori*, usualmente de tipo intestinal. La infección por *H. pylori* está asociada con un incremento de dos veces el riesgo de desarrollar un CG, y esta asociación es más fuerte en menores de 30 años. (16) El CG difuso es más común en mujeres y pacientes jóvenes. (3) A continuación, se presentan los datos de la incidencia de CA al 2020 según tipo, a nivel mundial y para Colombia¹, del Global Cancer Observatory (Globocan):

¹ Tendencia en la incidencia de cáncer gástrico: tasa estandarizada por edad por 100.000, ambos sexos.

- Nuevos casos de Cáncer en el mundo: (5)
 - Glándula mamaria: 11,7 %.
 - Pulmón: 11,4 %.
 - Colón y recto: 10 %.
 - Próstata: 7,3 %.
 - Estómago: 5,6 %.
- Mortalidad por cáncer a nivel mundial: (5)
 - Pulmón: 18 %.
 - Colón y recto: 9,2 %.
 - Hígado: 8,3 %.
 - Estómago: 7,7 %.
 - Glándula mamaria: 6,9 %.
- Nuevos casos de cáncer en Colombia: (17)
 - Glándula mamaria: 13,7 %.
 - Próstata: 12,8 %.
 - Colon y recto: 9,5 %.
 - Estómago: 7,3 %.
 - Pulmón: 6,1 %.
- Mortalidad por cáncer en Colombia: (17)
 - Estómago: 11,7 %.
 - Pulmón: 11,1 %.
 - Glándula mamaria: 8 %.
 - Colón y recto: 9,7 %.
 - Próstata: 7 %.

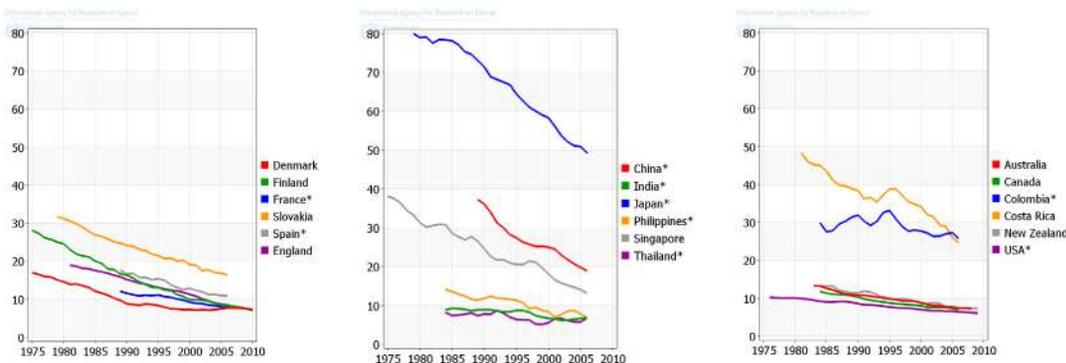


Figura 20.1. Mortalidad estimada del cáncer gástrico en el mundo al 2012: hombres.

Fuente: Adaptado WHO Cancer Mortality Database. (18)

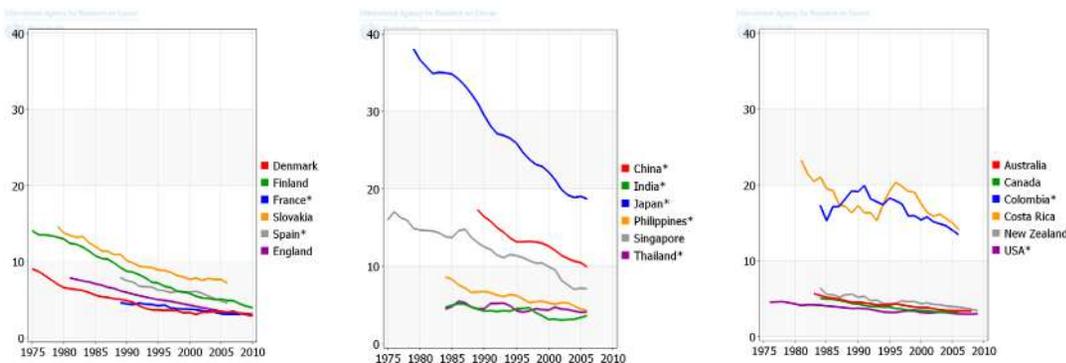


Figura 20.2. Mortalidad estimada del cáncer gástrico en el mundo al 2012: mujeres.

Fuente: Adaptado WHO Cancer Mortality Database. (18)

La incidencia del CA de colon en inmigrantes japoneses a Estados Unidos se incrementa rápidamente de las bajas tasas del Japón a incluso mayores tasas que de los naturales de Estados Unidos, llegando a incrementos del 250 % en los hombres, lo que se interpreta como la importancia que tienen los factores ambientales en el CA de colon. Similares cambios se observan en el CA esca-mo-celular de esófago con los inmigrantes chinos, que presentan un descenso de la alta incidencia china a las bajas incidencias del nuevo país. En contraste, el CG de inmigrantes japoneses des-ciende lentamente incluso en las nuevas generaciones, lo que se interpreta como la importancia que tienen la genética y factores ambientales como el *H. pylori* en etapas tempranas de la vida. (7, 19)

En CG se consideran factores de riesgo los siguientes: género masculino, raza negra, grupo sanguíneo A, ser fumador, estratos socioeconómicos bajos, infección por *H. pylori*, presencia de gastritis atró-fica, adenomas gástricos, antecedente de gastrectomía parcial, enfermedad de Menetrier, anemia perniciosa y factores genéticos, como en CA colorrectal hereditario no polipósico, poliposis familiar adenomatosa, síndrome de Peutz Jeghers, parientes con primer grado de consangui-nidad que desarrollen CG, ingesta alta de sal o de alimentos ahumados, nitritos, tocino; también la obesidad se considera factor de riesgo para el cáncer de unión gastroesofágica. (11, 14, 20) Un estudio

italiano de control de base poblacional encontró un mayor riesgo de desarrollar CG entre familiares de primer grado de pacientes afectados: 1,7 con un padre afectado; 2,6 con un hermano afectado, y 8.5 con más de un familiar de primer grado afectado. Hay mayor riesgo cuando hay afectación de la madre que del padre y mayor riesgo en gemelos mono-cigóticos que en gemelos dicigóticos. (21)

Otros síndromes hereditarios con predisposición al CG son el síndrome de Lynch con marcada inestabilidad satelital, más relacionado con el patrón intestinal, así como el síndrome de Li-Fraumeni atribuido a una mutación germinal del gen supresor del p53, relacionado con sarcomas, CA de seno, tumor cerebral, leucemia, CA adrenocortical y CG. Síndromes polipósicos como el Peutz-Jeghers, caracterizado por una mutación germinal del STK11 con carcinomas del tracto gastrointestinal; la poliposis adenomatosa familiar con alteraciones germinales de los genes MYH y APC, y defectos heredados de alelos en el gen de reparación MYH se han relacionado con el 2,1 % del CG esporádico y hasta en el 9,9 % del CG con patrón familiar. Muchos CG tienen inestabilidad cromosómica; en los tumores diferenciados, se observan aneuploides en el 72 % de los casos, y los tumores indiferenciados son aneuploides en el 43 % de los casos. Inestabilidad microsate-lital se observa entre el 14 % y el 44 % de los casos de CG esporádico. (21)

Factores genéticos

Desde el punto de vista molecular, el CG de tipo intestinal es el resultado de alteraciones genéticas y epigenéticas que incluyen las siguientes características.

Silenciamiento de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes

Dentro de este grupo, se encuentran los siguientes:

- **Genes supresores de tumores.** Alteración del gen TP53, visto en el 30 % de la metaplasia intestinal y en el 33-58 % de la displasia y adenomas, en el 40 % del cáncer intestinal y en el 0-21 % del cáncer difuso. Mutación somática del gen APC es vista en el 6 % de la metaplasia intestinal, 20-40 % de los adenomas, 20-40 % del cáncer intestinal y menos del 2 % del cáncer difuso.
- **Oncogenes.** La amplificación o sobreexpresión del HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), miembro de la familia de receptores de tirosino kinasas, es detectado en el 7-34 % de los adenocarcinomas gástricos, especialmente del tipo intestinal; se observa en el 33 % de los cánceres cardiales y en el 32 % de los cánceres gástricos distales. Ha sido identificado como un protooncogén, cuya la amplificación se relaciona con invasión tumoral, metástasis, quimiorresistencia y mal pronóstico. Se detecta por hibridación

in situ fluorescencia (FISH) o inmunohistoquímica. La consistencia entre los dos métodos es baja y la causa de esta discrepancia no es clara. (22, 23) En los casos de cáncer gástrico se encuentra sobreexpresión de:

- EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), que se encuentra en el 27 % de los cánceres gástricos.
- La mutación del KRAS se observa en el 1-28 % del cáncer intestinal pero no en el difuso.
- STAT3 sobreexpresado en 50 % de cáncer gástrico.
- HER2 sobreexpresado en 10 % - 38 % de cáncer gástrico.
- PIK3CA activado en 4-36 % de cáncer gástrico.
 - BRAF mutación en 0-2,7 % de cáncer gástrico. (24)

Inestabilidad genómica a través de inestabilidad microsatelital e inestabilidad cromosómica

La inestabilidad microsatelital se observa en el 15-49 % del cáncer gástrico esporádico; el cáncer gástrico se observa en el 11 % de los síndromes de cáncer colónico no polipósico hereditario o síndrome de Lynch.

Alteraciones epigenéticas

En las alteraciones epigenéticas la metilación de genes promotores conducen a silenciamiento genético. Un incremento en la secuencia de promotores de metilación compromete múltiples genes, y se ha visto en la progresión de gastritis crónica a cáncer. (22)

Como ejemplo del componente epigenético, se encuentran las quimioquinas, que son un grupo de pequeñas proteínas (8-14kDa) que interactúan con los receptores de la superficie celular durante el desarrollo, la respuesta inmune y otros procesos fisiológicos directamente en las células de sitios específicos de todo el cuerpo. El término *quimioquinas* fue originalmente introducido en 1992 como abreviación de citoquinas quimiotácticas, poco después de la caracterización de la primera quimioquina: la interleuquina-8 (IL-8, también conocida como CXCL8). El sistema de las quimioquinas evolucionó en los vertebrados; aproximadamente 50 genes codifican la fijación de las quimioquinas junto a más de 20 receptores genéticos de quimioquinas que codifican siete receptores transmembrana de unión de proteína G.

Las quimioquinas son caracterizadas en cuatro grupos mayores (CXC, CC, CX3C o C), dependiendo de la posición de su residuo de cisteína cerca de la terminación N, donde X representa cualquier aminoácido. Las quimioquinas son producidas por muchos tipos de células incluyendo leucocitos, células endoteliales, fibroblastos, células epiteliales y células tumorales. Evidencia reciente ha revelado que además de tener un rol en el sistema inmune, las quimioquinas y sus receptores son también involucradas en la iniciación y progresión tumoral. Las quimioquinas se unen a la porción extracelular de los receptores de quimioquinas que compromete el extremo N-terminal y porciones

extracelulares desencadenan la activación de los dominios intracelulares (que consisten en 3 asas y el terminal C) se separan las proteínas G compuestas por 3 subunidades (α , β y γ heterotrímeros), lo que resulta en la formación de segundos mensajeros el inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerón (DAG), que conducen a la movilización del calcio citoplasmático y a la activación de múltiples señales en cascada, incluyendo la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) / Akt, Ras/mitogeno-activada proteína quinasa (MAPK) y Janus quinasa/transductor de señal y activa dos de vías de transcripción (JAK/STAT).

En cáncer las quimioquinas y sus receptores juegan un papel crucial en el tráfico de las células en el microambiente tumoral, modulando el comportamiento tumoral y las interacciones entre el tumor y el medio ambiente. Las quimioquinas inducen la dirección de la migración celular, particularmente de los leucocitos durante la inflamación. La inflamación prolongada puede facilitar la carcinogénesis por proveer un microambiente favorable alrededor del tumor para su crecimiento y desarrollo. Las quimioquinas pueden influenciar la tumorinogénesis indirectamente por regulación de la angiogénesis y la interacción de leucocitos-tumor, y directamente por modular la transformación del tumor, supervivencia, crecimiento, invasión y metástasis.

El rol de las quimioquinas y sus receptores en la tumorinogénesis es complejo. Algunos miembros de la familia pueden

promover condiciones favorables para el crecimiento y progresión del tumor y otros demuestran actividad antitumoral. Por ejemplo, la CXCL8 (IL-8) puede incrementar el crecimiento tumoral por inducción de la angiogénesis y quimioatracción de granulocitos neutrófilos; los neutrófilos pueden facilitar la angiogénesis, crecimiento tumoral y metástasis por liberación de enzimas degradantes de matriz, como la matrix-metaloproteasa (MMP)-9 y promocionar factores tumorales angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En contraste, quimioquinas como el interferón γ e inductor de proteína 10 (IP-10, también conocido como CXCL10) son factores angiostáticos y atraen a los linfocitos antitumorales mediante la unión a CXCR3.

Los niveles circulantes de CXCR4 mRNA en el plasma de pacientes con cáncer gástrico se encuentran elevados en comparación con controles normales, pero disminuyen posterior a la cirugía. Incremento de CXCR4 en células de CG se asocia con carcinomatosis peritoneal que ocurre con frecuencia y es causa de mortalidad en pacientes con CG. El CXCR4 está asociado con comportamiento tumoral agresivo, así como pobre diferenciación, invasión tumoral y metástasis. El CXCL12 es detectado en células mesoteliales peritoneales, sugiriendo que el CXCR4 de células de CG son atraídas al peritoneo donde los niveles altos de CXCL12 producen su fijación.

El CXCR4 podría ser un marcador pronóstico independiente para sobrevivencia

en pacientes con CG. El CXCL8 se encuentra en niveles séricos altos en pacientes con CG comparado con controles; también se encuentra relacionado con invasión venosa y linfática, además de incremento en la profundidad de invasión del CG. CXCL1 y CXCR2 juegan un rol regulador importante en la migración, invasión y metástasis de células tumorales en varios tumores como colon, melanoma y seno. La sobreexpresión de CXCL1 se observa en incremento de la migración y potencial maligno; la depleción de CXCL1 o CXCR2 significa descenso de la migración o invasión de las mismas células. CXCL5 expresado en CG se correlaciona con el estadio ganglionar y con el estadio en general; se observa en estadios avanzados de CG considerándose que juega un rol en la progresión de este cáncer.

Aprovechando la interacción de las quimioquinas y sus receptores en el CG, se estudian diferentes medicamentos que actúan sobre ellas:

- CXCR4 ----- AMD3100 (plerixafor o mozobil)
- CXCL12 ----- CTCE-9908 (Chemokine Therapeutics)
- Anti CXCL12 ---- Nox-A12 (Noxxon)
- CXCR7 ----- Inhibidor CCX2066 (ChemoCentryx)
- CXCL12 ----- chalcone 4 (C7870)

En CG varios estudios preclínicos han demostrado que el bloqueo del eje CXCL12-CXCR4 produce actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo*. AMD3100

reduce significativamente el crecimiento tumoral, inhibe la formación de ascitis maligna e incrementa la supervivencia en ratones inoculados con células NUGC-4, comparado con controles sin signos de toxicidad por el medicamento. SCH-527123 antagonista de CXCR2 y CXCR1 inhibe las metástasis hepáticas y desciende la neovascularización, mejora la apoptosis de células malignas en cáncer de colon. El SCH-527123 solo o en combinación con oxiplatino inhibe la proliferación y angiogénesis; además, aumenta la quimiosensibilidad en células de cáncer colorrectal. Recientes estudios sugieren que células madre mesenquimales (MSC) marcadas con nanopartículas magnéticas fluorescentes pueden hacer blanco en células de CG en ratones vía el eje CXCL12-CXCR4, inhibiendo el crecimiento tumoral durante terapia hipertérmica. (25)

En general, se pueden agrupar en alteraciones moleculares Her-2/neu (c-erbB2), c-Myc, semaphorin-5A, BCL2-like-12 (BCL2L12), c-MET, K-sam, y en mutaciones, TP53, poliposis adenomatosa colónica (APC), K-ras, E-cadherina. (26)

El primer tipo de CG descrito con un factor genético claramente desencadenante es el CG difuso hereditario, del cual comentaremos sus características principales a continuación. Los tipos de CG hereditario y difuso tienen una apariencia histológica similar. En su génesis adquieren importancia tres clases de proteínas mayores de la unión epitelial que no son reguladas en el cáncer gástrico:

- A-La cadherina E (epitelial), una molécula de adhesión celular dependiente del calcio.
- B-Proteínas de unión estrecha incluyendo la familia de claudina.
- C-Proteínas de unión de brecha incluidas las conexinas.

En 1998 se demostró su presencia en tres familias maoríes que tenían obvia predisposición a desarrollar CG con patrón autosómico dominante con alta penetrancia y mutación de la cadherina epitelial (E-cadherina)/CDH1 en el locus 16q22.1. La primera descripción del síndrome se realizó en 1999. Las mutaciones germinales en el gen CDH1 de la cadherina E son la base genética del CG difuso hereditario. En el gen CDH1 se han descrito 122 mutaciones. Usualmente los focos tumorales son múltiples. En un caso individual se encontraron más de 487 focos tumorales variando de tamaño entre 0,1 mm a 10 mm. (21) La mutación en el gen CDH1 de la cadherina E es vista en el 25-40 % de las familias con cáncer gástrico difuso de forma hereditaria autosómica dominante; además, tiene una penetrancia del 70-80 %, con un riesgo acumulado estimado para desarrollar un CG avanzado en un paciente mayor de 80 años, hombre, del 67 %, y en la mujer, del 83 %. La edad media para el diagnóstico es 40 años. (21) Este síndrome se presenta en el 1-3 % de los cánceres gástricos.

Para su diagnóstico se requieren los estudios moleculares que demuestran la

mutación, permitiendo reconocer los portadores. Se utilizan también criterios clínicos para seleccionar los candidatos a estudios genéticos como: 1) dos casos de CG en una familia con uno confirmado como cáncer gástrico difuso; 2) cáncer gástrico difuso de inicio temprano antes de los 40 años; 3) antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobular con un diagnóstico realizado en menor de 50 años. El diagnóstico genético permite confirmar la sospecha clínica en el afectado y establecer adecuadamente el riesgo en los familiares consanguíneos. (7, 26, 27) La edad de afectación es entre los 14 y 70 años. Actualmente, se recomienda la gastrectomía profiláctica en los portadores de la mutación como prevención al desarrollo del CG, de lo contrario se indica control endoscópico c/6 a 12 meses desde los 16 años. La gastrectomía profiláctica se debe realizar por grupos con experiencia cuya mortalidad en este procedimiento sea menor al 1 %. Las mujeres con esta misma mutación tienen un aumento de la incidencia de CA lobulillar de glándula mamaria hasta en un 40 %. (12, 14, 27)

Papel de las células madre en el desarrollo del cáncer gástrico

Las células madre tienen el mayor potencial de proliferación y una vida útil mucho más larga en comparación con toda su descendencia; por lo tanto, tienen una mayor oportunidad de acumular mutaciones genéticas o epigenéticas. El CA se considera una enfermedad de células

madre que forma la base de la teoría de cáncer de células madre. Su primera mención se remonta a Furth y Kahn, en 1937, quienes revelaron que una sola célula leucémica es capaz de transmitir la enfermedad sistémica en ratones. (28, 29) Las células madre del CG pueden ser derivadas de las células madre de medula ósea, que son las que tienen un mayor potencial de proliferación y la capacidad de originar varios tipos de linaje. Estas células madre de la medula ósea migran a los tejidos en casos de inflamación crónica o en injurias tisulares y su patrón de crecimiento estaría mediado por factores y señales ambientales locales. (16, 30) Houghton y colaboradores demostraron que las células madre, derivadas de la medula ósea sometidas a infección crónica por *Helicobacter pylori* e implantadas en la mucosa gástrica de ratones, pueden posteriormente presentar transformación maligna a través de una secuencia metaplasia-displasia-carcinoma (Figura 20.3). (30, 31)

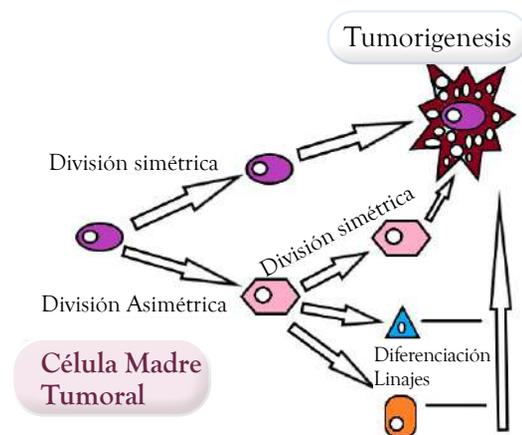


Figura 20.3. Posibles etapas donde se puede generar la mutación carcinogénica.

Fuente: adaptada de (28).

Desde el punto de vista del tratamiento, la estimación de la eficacia de un fármaco en los modelos actuales se basa en gran parte en la disminución del tamaño del tumor. No obstante, a pesar del dramático descenso y ablación de la mayoría de las células tumorales, esto no refleja beneficios del tratamiento a largo plazo. La explicación de esta circunstancia se debe a que las células iniciadoras (células madre) del tumor no se ven afectadas por agentes citostáticos o citotóxicos, y dan lugar a las recaídas después de un periodo de remisión aparente. Un nuevo enfoque farmacológico va dirigido a focalizar eficientemente las células madre, concentrando la terapia contra estas células y buscando prevenir la recaída o las metástasis (Figura 20.4). (30)

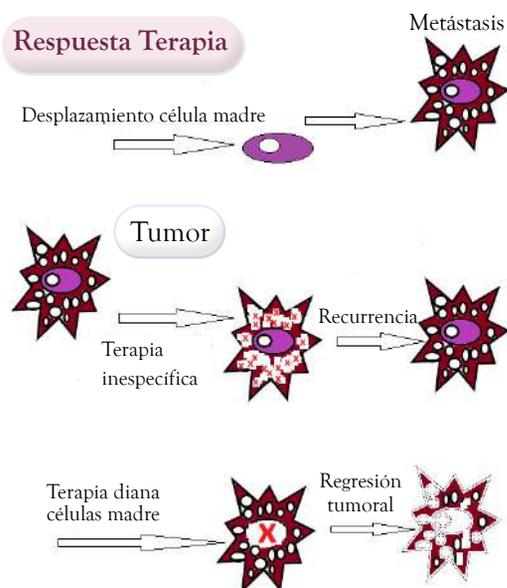


Figura 20.4. Efectos de tratar o no tratar la célula que origina la mutación carcinogénica. **Fuente:** adaptada de (28).

Básicamente, son dos los abordajes mayores para erradicar las células madre cancerosas: su eliminación o inducir su diferenciación. El objetivo de la diferenciación de las células madre cancerosas es perder su capacidad de autorrenovación, lo que haría que el crecimiento del tumor sea insostenible. Esta pérdida puede ser lograda por los agentes que afectan la diferenciación celular de las células cancerosas, como el ácido retinoico y drogas que causan modificaciones epigenéticas. Un ejemplo de este mecanismo está en la aplicación del ácido transretinoico (ATRA) en la terapia de inducción seguida de quimioterapia, logrando que la leucemia promielocítica aguda sea una enfermedad curable. Estrategias emergentes contra el cáncer se basan en el desarrollo de nanovehículos (aptámeros) que pueden unir varias drogas o moléculas que atacan selectivamente y de manera eficiente las células del CA, especialmente las células madre.

Los aptámeros son moléculas de ácido oligonucleico, pequeñas no tóxicas no inmunogénicas que se pueden unir específicamente a un sitio deseado y actuar en las células cancerosas. Funcionan como adaptadores que permiten a diferentes medicamentos y a las células del sistema inmune actuar sobre las células diana; hay expectativa en que ayuden a superar la desventaja de la quimioterapia tradicional. La aplicación selectiva de agentes citotóxicos potentes utilizando anticuerpos monoclonales es también un prometedor concepto. (30)

Precursores del cáncer gástrico

Metaplasia

Se reconocen tres tipos de metaplasia: 1) metaplasia que expresa el polipéptido espasmolítico (SPEM); 2) metaplasia pancreática, y 3) metaplasia intestinal.

Metaplasia que expresa el polipéptido espasmolítico

Esta es una metaplasia de la línea de células mucosas con hallazgos morfológicos y fenotipo de glándulas antrales profundas, incluyendo una expresión fuerte del factor trébol 2 (TFF) previamente llamado polipéptido espasmolítico y MUC6; sin embargo, carece de células productoras de gastrina. También se le ha llamado metaplasia pseudopilórica, metaplasia mucosa o mucosa oxíntica antralizada. La SPEM fue detectada en el 68 % de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* y también vista en los pacientes con gastritis atrófica autoinmune que ataca las células parietales del cuerpo gástrico. Estudios recientes relacionan la SPEM con el 90 % de los CG y sugieren que juega un papel importante en el rol de los procesos preneoplásicos.

Metaplasia pancreática

La metaplasia pancreática se observa especialmente en el estómago proximal, pero aún no se tiene claro su significancia clínica. Estudios experimentales

la relacionan con presencia de reflujo biliar y pancreático.

Metaplasia intestinal

La metaplasia intestinal se subdivide según su componente celular y su producción de diferentes tipos de mucinas en los siguientes tipos:

- *Tipo I.* Llamada completa o de tipo intestino delgado, contiene enterocitos maduros con bordes en cepillo, células Paneth, células Goblet, que secretan sialomucinas. La metaplasia intestinal completa se caracteriza por expresar mucinas intestinales, MUC2 y marcado descenso de mucinas gástricas como MUC1, MUC5AC y MUC6. Es el tipo predominante de metaplasia intestinal (73 %), asociado a entidades benignas, úlcera gástrica (70 %), gastritis crónica (76 %).
- *Tipo II.* Llamada incompleta o de tipo colónico, se caracteriza por ausencia de células absortivas y presencia de células columnares, con producción intermedia de sialomucinas neutras y ácidas; las células Goblet secretan sialomucinas y ocasionalmente sulfomucinas.
- *Tipo III.* El tipo predominante de mucina secretada por las células intermedias es sulfomucinas ácidas; mantiene la expresión de mucinas gástricas con MUC1, MUC5AC y MUC6. Se ha identificado solo en el 9,8 % de todas las biopsias de metaplasia intestinal y tiene una alta incidencia en carcinoma

(35 %), más que en entidades benignas (7 %). (22)

Displasia gástrica (neoplasia intraepitelial)

La Organización Mundial de la Salud (WHO) define *displasia en el tracto gastrointestinal* como la presencia de epitelio neoplásico inequívoco sin evidencia de invasión tisular. El término *adenoma* es utilizado en las lesiones elevadas y el de *displasia no adenomatosa* se reserva para las lesiones planas o deprimidas.

Clasificación de la displasia gástrica (Organización mundial de la salud 2010) (22)

1. Negativa para neoplasia intraepitelial (displasia)
2. Indefinida para neoplasia intraepitelial (displasia)
3. Neoplasia intraepitelial (displasia)
 - a-Neoplasia intraepitelial de bajo grado (displasia)
 - b-Neoplasia intraepitelial de alto grado (displasia)
4. Neoplasia invasiva intramucosa/carcinoma intramucoso
5. Neoplasia invasiva. (22)

Hay dos tipos de displasia gástrica: la intestinal o tipo I (adenomatosa) y la gástrica o tipo II (foveolar). La displasia de bajo grado puede regresar en el 38-75 %, persistir en el 19-50 % y progresar a displasia de alto grado en el 0-9 % de los casos. Algunos autores avocan por el seguimiento y control endoscópico de las lesiones

con displasia de bajo grado; otros autores promueven la resección de estas lesiones, ya que puede haber discrepancia entre la patología entre las biopsias y la patología del espécimen resecado en un 17-35 %. Los mejores factores predisponentes para la progresión de la displasia de bajo grado son el tamaño de la lesión (> 2 cm) y presencia de depresión en la superficie en el examen endoscópico. En general, las displasias de bajo grado ubicadas en lesiones focales deben ser resecadas y, en casos de displasia de bajo grado sobre mucosa sin lesión focal, se les hace seguimiento tratando todos los factores que condicionen inflamación local.

La displasia de alto grado regresa solo en el 0-16 %, persiste en el 14-58 % y progresa en el 10-100 % de los casos a cáncer invasivo; 25 % de las displasias de alto grado progresan a carcinoma en seguimiento a un año, por lo que siempre se promueve la extirpación de estas lesiones.

Pólipos gástricos y síndromes polipósicos

Los pólipos de glándulas fúndicas son los más comunes; corresponden al 77 % de todos los pólipos gástricos, seguidos por los pólipos hiperplásicos y los adenomatosos.

Pólipos de glándulas fúndicas pueden ser:

- a. Esporádicos: en los cuales la displasia es rara < 1 %.
- b. Síndromicos: Asociados por ejemplo a la poliposis adenomatosa familiar, la

displasia es vista hasta en el 48 % de los casos con progresión a cáncer rara. Se ha descrito un nuevo síndrome de cáncer gástrico hereditario en el cual se ve la asociación de adenocarcinoma gástrico con poliposis gástrica proximal, áreas de displasia o cáncer gástrico intestinal.

Entre los pólipos hiperplásicos, se encuentra displasia en el 1-3 %, usualmente asociada a un tamaño mayor a 2 cm y en pacientes de edad mayor. Por otra parte, los adenomas gástricos, por definición, tienen displasia de bajo o alto grado, y corresponden al 0,5-3.75 % de todos los pólipos en el hemisferio occidental y el 9-20 % en áreas de alto riesgo de CG. Los adenomas gástricos pueden ser a) tubulares, tubulovellosos o vellosos; b) según el fenotipo del epitelio, i) intestinales, con células absortivas, Goblet y Paneth, o ii) gástricos, que pueden dividirse en foveolares o pilóricos; c) oxínticos. (22)

Gastritis-metaplasia intestinal

Es bien conocida la secuencia del CG de tipo intestinal evolucionando de mucosa gástrica normal, gastritis no atrófica, gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal completa, metaplasia intestinal incompleta, displasia, adenocarcinoma (Figura 20.5). (32) La inflamación eleva los dos tipos de pepsinógeno, usualmente con un incremento más marcado del pepsinógeno II y un descenso de la relación PI/II. Con el desarrollo de atrofia se disminuye la producción de ambos tipos de pepsinógeno por disminución de las células especializadas, pero es más notorio el descenso del pepsinógeno I, lo que desciende la relación PI/II. (33) En Japón se utilizó el pepsinógeno como método de cribado para el CG en cerca de 300.000 individuos, con una sensibilidad del 77 % y especificidad del 73 %. (20)

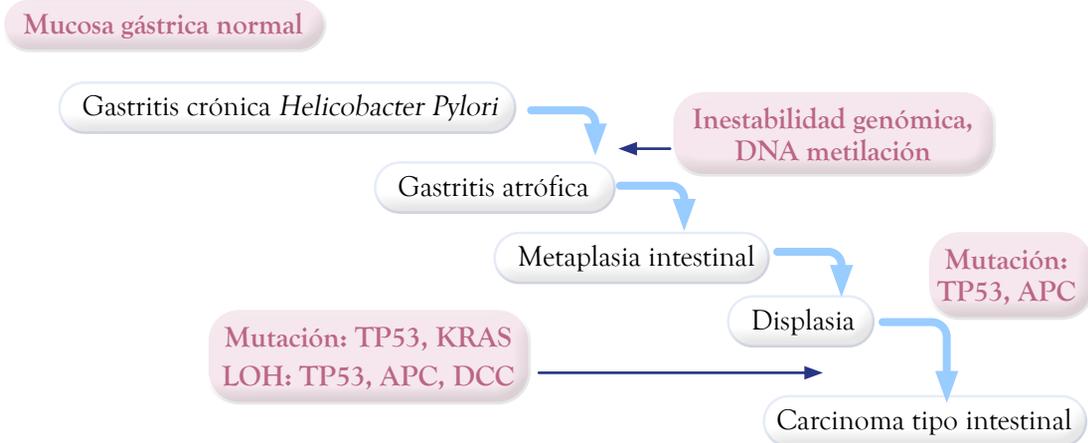


Figura 20.5. Secuencia carcinogénica gástrica de Pelayo Correa.

Fuente: adaptado de (22).

En un estudio con 10 años de seguimiento, la incidencia de CG fue estimada en el 0,8 % en 22.365 pacientes con gastritis atrófica y del 1,8 % en 61.707 pacientes con metaplasia intestinal, ajustándolo a la incidencia anual da 0,055 % para la gastritis atrófica y de 0,1 % para la metaplasia intestinal. Dado que el riesgo es dos veces mayor para la metaplasia intestinal, no es muy claro hacer el mismo seguimiento en metaplasia intestinal que en gastritis atrófica, ya que la baja incidencia de esta en relación con el cáncer no justifica un seguimiento estricto en los países occidentales. Al menos dos estudios han demostrado que con seguimiento anual el porcentaje de cánceres tempranos diagnosticados es del 36 %, mientras que con seguimiento cada dos años el porcentaje de cánceres tempranos diagnosticados es del 38 %; cuando el seguimiento se realiza cada tres años, el porcentaje de cánceres avanzados diagnosticado es entre el 62-64 %, lo que cuestiona éticamente el seguimiento en este último rango para la metaplasia intestinal, pero desde el punto de vista económico realizar endoscopia anual a los pacientes con metaplasia intestinal, de los cuales la mayoría no desarrollará carcinoma, puede no ser ético. Una posible solución sería realizar un seguimiento individualizado en los pacientes con metaplasia intestinal, dependiendo de otros factores de riesgo asociados, como metaplasia intestinal incompleta, historia en familiar de primer grado de CG y tener hábito de fumar. La metaplasia

intestinal incompleta incrementa el riesgo de CG comparada con la metaplasia intestinal completa en 11,3 % (95 %, CI: 3,8-33,9). Un familiar de primer grado con antecedente de cáncer gástrico incrementa el riesgo de cáncer 2,6-3.5 veces con un riesgo calculado de 8 %. Un metaanálisis con 14.442 casos con 73.918 controles revela un incremento en el riesgo de CG con un odds ratio de 1,48 (95 %, CI: 1,28-1,71) para los fumadores y de 1,69 (95 %, CI: 1,35-2,11) para los no fumadores. Por esto, para los pacientes con metaplasia intestinal que tengan alguno de estos parámetros (metaplasia incompleta, hábito de fumar, antecedente de familiar de primer grado con cáncer gástrico) se les debe realizar un seguimiento más estrecho del recomendado, realizándolo cada 2-3 años; estos son parámetros fáciles de establecer clínicamente. (32, 34, 35)

En los pacientes con atrofia gástrica extensa o metaplasia intestinal extensa, es decir, compromiso de dos áreas del estómago (por ejemplo, cuerpo y antro) o compromiso en más de un 30 % de la mucosa en dos biopsias, se recomienda control endoscópico cada tres años. En los pacientes con atrofia solo antral o metaplasia solo antral no se recomienda la inclusión en programas de seguimiento; cuando el *H. pylori* está presente, se recomienda su erradicación para prevenir la evolución a cambios displásicos. En los casos con displasia de alto o bajo grado sin lesión aparente, el seguimiento se

debe realizar inmediatamente, cada 6 y 12 meses, o cada 12 meses, respectivamente. Si hay lesión aparente se debe evaluar la resección endoscópica. (32-35)

La definición de metaplasia intestinal o atrofia extensa es la siguiente:

- a. Presente en dos zonas del estómago (antro y cuerpo/fondo).
- b. Moderada o marcada (> 30 % de la mucosa) en al menos dos especímenes de biopsia gástrica.

Por otra parte, la definición bioquímica de atrofia extensa se da de la siguiente forma:

- a. Pepsinógeno sérico: PG I < 70 ug/L y PG I/PG II < 3. (32)

Helicobacter pylori

La coexistencia de úlcera duodenal y CA gástrico se observa en el 0,1-1,7 % de los casos. Estas dos patologías se encuentran asociadas con la presencia del *Helicobacter pylori*, pero se diferencian en los niveles de gastrina en que la úlcera duodenal suele cursar con hipergastrinemia, mientras que el CG cursa con frecuencia con hipogastrinemia. (36) El *H. pylori* suele afectar a la mitad de la población mundial y el 20 % de los individuos afectados por esta bacteria desarrolla enfermedad clínicamente significativa, inicialmente gastritis superficial, úlcera péptica y, has-

ta en el 16 % de los infectados, gastritis atrófica. (36) Existen factores exógenos y endógenos relacionados con estas patologías. Dentro de los exógenos, se encuentra el tipo de cepa de *H. pylori*, la terapia supresora de ácido, antiinflamatorios no esteroideos y la dieta, mientras que en los endógenos, se encuentra el polimorfismo de citoquinas inflamatorias.

Factores exógenos

En 1982, Marshall y Warren identificaron el *Helicobacter pylori* como una bacteria que causa gastritis y enfermedad ulcerosa péptica. En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y la WHO clasificaron al *H. pylori* como un carcinógeno tipo I, con base en que este causa gastritis histológica que, cuando se prolonga, puede inducir gastritis atrófica lo que es considerado el primer paso en la secuencia gastritis-metaplasia-carcinoma. (37) La relación de los factores etiológicos hace que la mucosa gástrica normal se convierta en gastritis crónica que puede evolucionar de dos maneras: 1) hacia la gastritis no atrófica, que no está asociada a alto riesgo de carcinoma; 2) hacia la gastritis multifocal atrófica, que puede acompañarse de metaplasia intestinal con sus implicaciones de alto riesgo de carcinoma. (32) El resultado clínico de la infección por *H. pylori* sigue siendo un modelo epidemiológico de causalidad y está modulado por la interacción de tres grupos de fuerzas etiológicas: bacteria, huésped y medio ambiente (**Figura 20.6**).

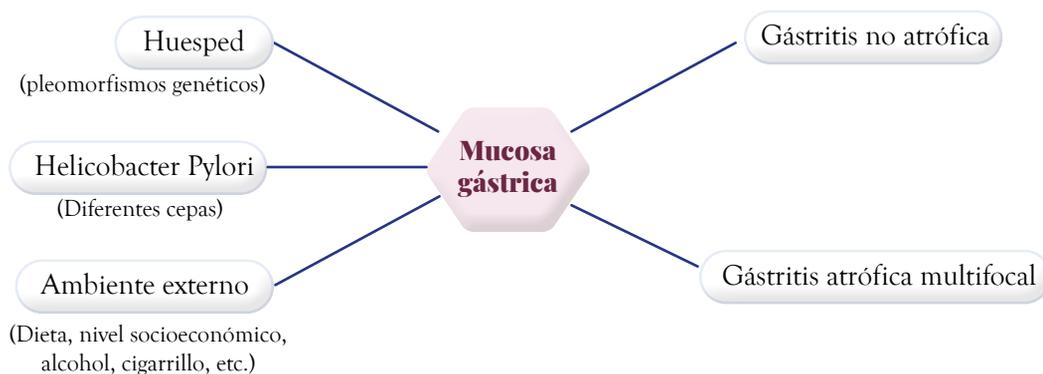


Figura 20.6. Factores que determinan el resultado de la infección por *H. pylori*.

Fuente: adaptada de (32).

El *H. pylori* es una bacteria gramnegativa espiral asociada a gastritis crónica, úlcera péptica, linfoma de células B gástricas y adenocarcinoma. Se considera que el *H. pylori* está presente en el 50 % de la población mundial y entre el 75-81 % de los cánceres gástricos están asociados con esta bacteria. (6, 7, 22) El riesgo de infección por *H. pylori* en países desarrollados es del 40-60 %, mientras que en países en vías de desarrollo es de más del 90 %. En estos países, más del 50 % ya están contaminados a los 10 años. La prevalencia del *H. pylori* ha descendido en el mundo, asociado al descenso del cáncer gástrico. La incidencia del *H. pylori* está relacionada con el nivel socioeconómico. La disminución en la incidencia del *H. pylori* parece tener relación con el desarrollo económico de la población, y también juega un papel importante el mayor uso de antibióticos. (7, 38) Cabe anotar que en África la prevalencia de la infección es casi universal, pero el CG es muy raro; a este fenómeno se le llama “el enigma africano”. En Colombia, la infección y el CG son muy frecuentes en el área andina,

pero en las costas Atlántica y Pacífica la infección, es muy frecuente pero el cáncer gástrico es raro; este enigma colombiano está siendo estudiado. (32) Los factores asociados al *H. pylori* dependen de la virulencia de la cepa infecciosa que está determinada principalmente por dos genes que definen la secreción de dos toxinas principales: la toxina citotóxica, que la define el gen *cagA* (cytoxin associated gene), y la citoxina vacualizadora, que está definida por el gen *vacA* (vaculating cytoxin), ambos genes son polimorfos. El gen *cagA* hace parte de un conjunto de 40 genes denominado “isla de capacidad patógena” que no está presente en todas las cepas. Otros genes de esta isla codifican un aparato secretor tipo IV, que es 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. Una vez inyectada la toxina es fosforilada, inicia una cadena de reacciones que modifican el citoesqueleto y dan comienzo al proceso canceroso. (32) La infección por *H. pylori* produce especies de reactivos de oxígeno

y nitrógeno que causan daño al DNA, seguido por gastritis crónica y metaplasia intestinal. El óxido nítrico generado por sintetasa óxido nítrico (iNOS) es convertido en una especie de nitrógeno reactivo que provoca mutación directa del ADN como los del p53, causando daño a las proteínas, inhibición de la apoptosis y promoción de la angiogénesis. El cagA también activa el factor nuclear que activa las células T de la vía de señalización e interactúa con la E-cadherina que desregulariza la señal de β -cadherina, induciendo la expresión de genes en cascada

de β -cadherina, como el tipo caudal homeobox gen-1, y promueve la transdiferenciación de las células intestinales. (24) Mutaciones somáticas de la cadherina E son vistas en el 50 %-70 % de los cánceres gástricos esporádicos. (22)

La cepa cagA del *H. pylori* tiende a desarrollar gastritis atrófica y esta está claramente relacionada con el CG. La cepa vagA produce incremento de la interleukina 8 desencadenando gastritis antral y, con ello, el incremento de la úlcera duodenal (Figura 20.7).

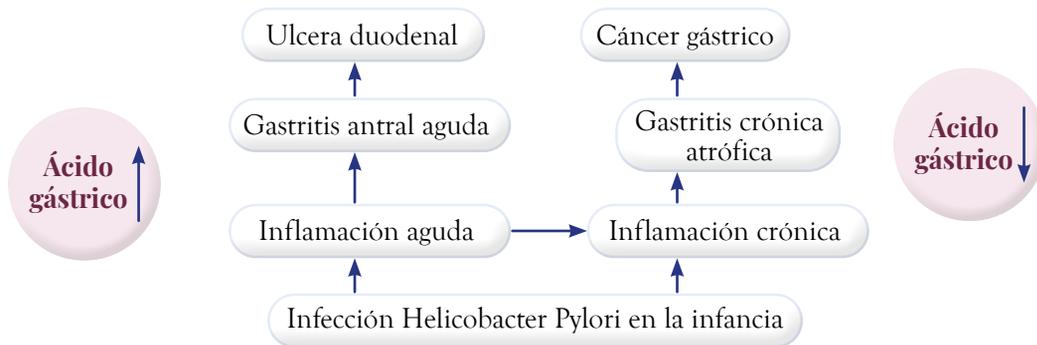


Figura 20.7. Posible efecto de la infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica.

Fuente: adaptada de (36).

Entre los métodos que tenemos para diagnosticar la infección por *H. pylori* se encuentran los siguientes:

- Biopsia para estudio histopatológico y test de ureasa.
- Cultivo, que es el método más específico, con una sensibilidad baja; no se usa de rutina, pero permite establecer la sensibilidad a los antibióticos del *H. pylori* en las diferentes regiones.
- PCR en biopsias gástricas, que tiene una sensibilidad como el cultivo para

detectar el *H. pylori*, con la ventaja de detectar factores de virulencia como alelos cagA, vacA, iceA.

- PCR en heces, con alta especificidad y baja sensibilidad (26 %).
- Test respiratorio de urea, que en algunos estudios es usado como el estándar de oro.
- Test de antígenos en heces, con una sensibilidad de 84,3 % - 94,3 %, y una especificidad de 89,5 % - 100 %.
- Test serológicos, con sensibilidad del 99 % y especificidad del 98 %.

- Test urinarios de anticuerpos, con una sensibilidad del 96,7 % y una especificidad del 95,2 %. (39, 40)

Durante la endoscopia la nodularidad antral parece ser el único signo endoscópico de alto valor predictivo de presencia de

H. pylori (< 90 %). (33) Los estudios sobre el *H. pylori* concluyen que la serología es rentable, dependiendo de la incidencia de cáncer y el costo de la endoscopia. La erradicación después de la resección endoscópica de cáncer gástrico temprano también fue costo-efectiva (Tabla 20.1). (41)

Tabla 20.1. Pruebas diagnósticas para *Helicobacter pylori*

Prueba	tipo	Sensibilidad/especificidad	Características
Ureasa	Invasivo	90/90	Barato, rápido
Histología	Invasivo	90/90	Costosa, demorada
Cultivo	Invasivo	50/100	Solo para resistencia
Serología IgG	No invasivo	80/80	No valora infección actual
Prueba de aliento	No invasivo	90/90	Control erradicación
Antígeno fecal	No invasivo	90/90	Control erradicación

Fuente: elaboración propia con base en (39).

El desarrollo de una vacuna para el *H. pylori* y su aplicación profiláctica en la práctica clínica ofrece la mejor estrategia para prevenir la infección por *H. pylori* y reducir el riesgo de desarrollar CG. (16) Se recomienda tratamiento para el *H. pylori* en casos de úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis linfonodular, gastritis atrófica, linfoma, adenoma, cáncer gástrico, familiares en primer grado de consanguinidad con CG. (11) Se recomienda erradicar siempre el *H. pylori* en las regiones donde la incidencia del CG es alta (más de 20 × 100.000). Incluso algunos autores llegan a recomendar erradicarlo siempre, aunque se discute el beneficio de costo-efectividad de esta indicación en áreas de baja incidencia de CG. (42)

La terapia supresora de ácido induce disminución del ácido gástrico, lo que favorece un incremento en la formación de compuestos nitrosos por parte de la flora bacteriana, y estos compuestos desencadenan un incremento en el CG. A su vez, Guillen, McColl y Kuipers (citados en 36) indican que la reducción de la secreción del ácido desencadena hipergastrinemia y en algunos casos esto se puede relacionar con incremento del CG. (36) Los antiinflamatorios no esteroideos producen inhibición de la COX2 y de la síntesis de prostaglandinas. Con esto se observa incremento de la úlcera péptica y también disminución del CG. (36)

En la dieta se consideran factores de riesgo incrementado de CG los nitratos,

carbohidratos y la sal, que preserva alimentos especialmente en relación con el cáncer de variedad intestinal, el incremento del riesgo relativo con la ingesta de 1 g de sal al día es del 8 %. Estudios recientes en China y Corea sugieren un riesgo 50 % mayor con el consumo de verduras y alimentos en escabeche (vinagre). Por otra parte, algunos factores de riesgo disminuido de CG son las frutas frescas y los vegetales en general, así como las verduras sin almidón, cebolla, ajo, y la vitamina A, C y E, ya que se consideran antioxidantes. (36, 7) Además de estas medidas dietéticas, se tiene dentro de las estrategias para la prevención la preservación de los alimentos con métodos seguros, así como el no fumar y la mejora de las condiciones sanitarias. (8)

Factores endógenos

En relación con los factores endógenos, se puede citar el polimorfismo de las citoquinas inflamatorias, dentro de las cuales el *H. pylori* incrementa IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa, metabolitos tóxicos y enzimas lisosomales liberadas por los neutrófilos son responsables de la injuria mucosa gástrica. (36)

Diagnóstico

La presentación clínica del cáncer gástrico puede variar desde el paciente asintomático, hasta presentar dolor, pérdida de peso, disfagia en tumores proximales; en lesiones distales, náuseas, vómito por obs-

trucción del tracto de salida, sensación de saciedad temprana más frecuentemente en lesiones con infiltración difusa como la linitis plástica. En lesiones avanzadas se puede encontrar masa palpable abdominal, ganglio supraclavicular izquierdo (nódulo de Virchow), nódulo periumbilical (signo de la hermana María José), nódulo del fondo de saco pélvico (nódulo de Blümer en el tacto rectal), nódulos en ovarios (tumor de Krukemberg), nódulo axilar izquierdo (nódulo de Irish). (1) Se consideran síntomas de alarma la presencia de anorexia, pérdida de peso, disfagia o anemia, casos en los cuales se debería realizar endoscopia digestiva alta.

La endoscopia es el método que más ayuda para el diagnóstico de CG, y la biopsia da una precisión del 95 % en el diagnóstico. (1) La guía chilena para cáncer gástrico recomienda el tamisaje de endoscopia a mayores de 40 años si presentan epigastralgia mayor de 15 días de evolución, hemorragia digestiva, anemia, pérdida de peso, sensación de plenitud, compromiso del estado general (astenia, adinamia, anorexia), disfagia; además, en pacientes con antecedente de gastrectomía de más de 15 años de evolución o si tienen un familiar directo con CG. (11) En Colombia, se ha sugerido realizar la endoscopia en pacientes mayores de 30 años con dispepsia, (43) mientras en otros países como Gran Bretaña se recomienda en pacientes mayores de 50 años con factores de riesgo como anemia perniciosa. (44, 45)

Un problema mayor en CG es la baja detección en endoscopia de cáncer temprano

en países occidentales y la baja sensibilidad de los marcadores tumorales clásicos para estados tempranos (< 35 %). (16) En las lesiones tempranas, síntomas dispépticos como dolor epigástrico leve recurrente, pirosis, náuseas y distensión abdominal tienen muy baja especificidad y son indistinguibles de afecciones benignas. (11) El perfil de las lesiones preneoplásicas gástricas es heterogéneo y, aunque se avanza en el estudio de los microRNA, todavía no hay marcadores moleculares disponibles para realizar la distinción entre las lesiones hiperplásicas atípicas y la displasia leve, o para distinguir entre displasia de alto grado y cáncer invasivo temprano. (46)

A pesar de ser el CG un problema de salud en todo el mundo, las tasas de prevalencia han dado lugar a diferentes opciones de tamizaje. En Japón existe el tamizaje universal anual de la población mayor de 40 años, mediante estudios fluoroscópicos, seguidos por endoscopia digestiva convencional con biopsia. En otros países desarrollados, la baja tasa de incidencia hace que el tamizaje no sea costo efectivo. En poblaciones con prevalencia menores de $4,2 \times 100.000$, el tamizaje con serología para *H. pylori* es costo-efectivo. (16, 41) En países con alta incidencia de CG, los programas de tamizaje son costo-efectivos, logrando diagnósticos tempranos con mejor pronóstico. En países sin programas de detección, los diagnósticos suelen ser en estados avanzados con sobrevividas de 20 % - 25 %. En los países del oriente el CG se trata en centros especializados de gran volumen, lo que ayuda a mejorar las estadísticas. (8)

En relación con el tamizaje poblacional masivo, en Japón permite diagnosticar un caso por cada 800 pacientes, 50 % de los casos tempranos, mientras que en Chile se diagnostica un caso por cada 230 pacientes, 15 % tempranos. El tamizaje selectivo en pacientes sintomáticos adultos mayores de 40 años permite diagnosticar un caso por cada 40-50 endoscopias, de los cuales 20 % son tempranos y 60 % resecables. (11) El programa nacional de detección de cáncer en Corea recomienda, en hombres y mujeres mayores de 40 años, un estudio con rayos X gastrointestinal o endoscopia cada dos años para cribado de cáncer gástrico. (16)

Papel de los microRNA

En la actualidad se investiga arduamente el papel de los microRNA como elementos que permitirán realizar diagnósticos prematuros en los pacientes con cáncer, entre otros, el CG, así como también se evalúa su papel para valorar la respuesta a los tratamientos o incrementar la sensibilidad a estos. Hay que tener presente que dentro de los microRNA hay algunos que pueden actuar como oncogenes y otros como supresores tumorales, puesto que actúan en eventos como la proliferación, la apoptosis y la migración celular. Dentro de los supresores tenemos el miR-218, que se ha visto incrementado en pacientes con tratamientos quirúrgicos y de quimioterapia, asociándose a un mejor pronóstico y en ensayos *in vitro* con sobreexpresión artificial de este. Se ha encontrado una disminución significativa

de la oncogénesis y un aumento de la quimiosensibilidad, despertando interés en su uso como herramienta terapéutica. El miR-375 se observa desregulado negativamente en el CG; además, su asociación con el *H. pylori* es un hallazgo interesante y verifica el riesgo de la bacteria como carcinógena 1B, pues se ha encontrado una disminución de los niveles de este miRNA frente a la presencia de esta y en experimentos de activación con el lipopolisacárido de esta bacteria. También se sabe que este miRNA-375 inhibe el receptor dos del factor de crecimiento epidérmico humano, el cual es parte de la activación de la vía de señalización de MAPK, promoviendo la expresión de genes de carcinogénesis y angiogénesis que favorecen la nutrición tumoral en la lámina propia de la mucosa gástrica, así como también puede incrementar la sensibilidad al medicamento cisplatino usado en quimioterapia, dando una interesante opción al tratamiento de pacientes con quimiorresistencia. (47)

Métodos de tamizaje

Los marcadores tumorales clásicos no son de ayuda en el cáncer gástrico temprano, pero pueden ayudar a detectar recurrencia y presencia de metástasis distantes, pues ayudan a predecir la supervivencia del paciente y pueden ser de importancia en el seguimiento del paciente, cuando se tienen valores positivos previos a la cirugía o la quimioterapia. Más del 90 % de los pacientes con elevación de marcadores en el preoperatorio los tienen elevados en la recurrencia. Las tasas de positividad en cáncer gástrico para el ACE es del 21,1 %; para el CA 19-9, 27.8 %, y para el CA 72-4, 30 % (Tabla 20.2). Cuando se presenta alteración de los marcadores, suele evidenciarse dos a tres meses antes de ser observables las alteraciones de los estudios de imágenes. La alfa-fetoproteína ayuda a detectar y predecir metástasis hepáticas, mientras que el CA 125 ayuda para detectar metástasis peritoneales. (48)

Tabla 20.2. Sensibilidad de marcadores según estadio tumoral

Marcador	Estado I	Estado II	Estado III	Estado IV
ACE	12.5 %	22 %	25 %	37.5 %
CA 19-9	7.5 %	19 %	31 %	44 %
CA 72-4	11 %	15 %	35 %	48 %

Fuente: adaptada de (48).

En relación con la radiografía con bario, la sensibilidad para detectar carcinoma es del 70 % - 86 %; la sensibilidad para detectar cáncer avanzado es del 92 %;

la sensibilidad para detectar cáncer temprano es del 32 %. Un estudio japonés comparó la capacidad diagnóstica de la endoscopia versus estudios con bario, en-

contrando 2,7 a 4,6 veces más alta la capacidad diagnóstica de la endoscopia. (4)

En ausencia de biomarcadores seguros para la detección del cáncer gástrico, un programa de cribado podría incluir la evaluación de marcadores sustitutos, tales como la detección de *Helicobacter pylori* y la caracterización serológica de condiciones preneoplásicas en la mucosa gástrica.

Por otra parte, el pepsinógeno es una proenzima de la pepsina, una endoproteinasa del jugo gástrico. El PGI disminuye con la atrofia de la mucosa glandular fúndica, en la que el PGII permanece constante. Un nivel bajo de PGI o baja de la relación PGI/PGII son indicativos

de atrofia de la mucosa gástrica, que puede estar en relación con cáncer gástrico de tipo intestinal. En Japón, una relación PGI/PGII mayor de 3.0 es indicativo de glándulas fúndicas normales con una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 88 %. (4) El cagA (antígeno citotóxico) está positivamente asociado con descenso del PGI y de la relación PGI/PGII.

La gastrina 17 es producida por las células G antrales, y su concentración depende de la acidez gástrica y el número de células G. Su medición en el suero puede predecir la gravedad de la atrofia gástrica, pero solo se relaciona con el estado del estómago distal, por lo que no se puede utilizar como único marcador en el suero para detección del cáncer gástrico. (16)

Tabla 20.3. Combinación de serología *Helicobacter pylori* y nivel de pepsinógeno en riesgo de CG

Anticuerpo <i>H. pylori</i>	Pepsinógeno sérico	Interpretación	Incidencia anual CG (%)	Cociente de riesgo ajustado
Negativo	Normal	Sin infección, sin atrofia	0,04	1,0
Positivo	Normal	Infección activa, no atrofia	0,06	1,1
Positivo	Disminuido	Infección activa, atrofia corporal	0,35	6,0
Negativo	Disminuido	Indetectable o previa infección, atrofia corporal	0,60	8,2

Fuente: adaptada de (4).

La determinación serológica de condiciones preneoplásicas es posible. Las pruebas serológicas de atrofia ayudan a establecer pacientes de alto riesgo para CG en zonas de baja incidencia de CG. Los pacientes con niveles bajos de pepsinógeno I, en quienes la endoscopia confirma

lesiones premalignas, se deben integrar a un programa de seguimiento endoscópico. (49) Pacientes con títulos negativos de anticuerpos anti *Helicobacter pylori* y niveles altos de pepsinógeno se consideran con bajo riesgo de cáncer gástrico. La incidencia de CG en pacientes con *Heli-*

Helicobacter pylori verdaderamente negativo es bastante bajo; por lo tanto, en la detección de cáncer gástrico es muy importante evaluar el estado de la infección por *Helicobacter pylori* en cada persona. La combinación de los títulos de anticuerpos anti *Helicobacter pylori* y los niveles séricos de pepsinógeno, llamado sistema ABC, puede ser efectivo para evaluar el riesgo individual de cáncer gástrico. Los pacientes con anticuerpos para *Helicobacter pylori* negativos y títulos altos de pepsinógeno son denominados grupo A y tienen bajo riesgo de cáncer gástrico. Títulos de anticuerpos para *Helicobacter pylori* > 10 IU/L son considerados positivos; títulos de pepsinógeno I/II menor o igual a tres son considerados positivos, como indicativo de atrofia gástrica (Tabla 20.3).(50) Estos sistemas se utilizan en países con baja incidencia de cáncer gástrico, o sea, menos de 10×100.000 casos.

En cuanto a la toma de biopsias endoscópicas, la guía europea recomiéndala toma de dos biopsias del antro y dos biopsias del cuerpo. El sistema Sydney recomienda dos biopsias de antro, dos biopsias de cuerpo y una biopsia de la incisura angularis. Parece razonable incluir dos biopsias de antro, dos biopsias de cuerpo y una biopsia de la incisura, ya que allí es donde se suele iniciar la metaplasia intestinal, extendiéndose al antro y al cuerpo. (34) La prevalencia de lesiones malignas es, en incisura, 40 %; antro, 35 %; curva menor corporal, 33 %. Esto justifica también la inclusión de la toma de biopsias de la incisura angularis. (33)

La metaplasia intestinal completa (intestino delgado) muestra células Goblet y células de absorción, disminución de la expresión de mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC y MUC6) y la expresión de MUC2, una mucina intestinal. La metaplasia intestinal incompleta (enterocólica o tipo IIA/II y colónica o tipo IIB/III) muestra células Goblet y células columnares no absorptivas, con mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC y MUC6); se coexpresan con MUC2. Actualmente en las clasificaciones utilizadas se tiene en cuenta la presencia de células Paneth (metaplasia completa) o cambios en la arquitectura, diferenciación o el grado de ausencia de células Paneth (metaplasia incompleta), así como el patrón y tipo de expresión de mucinas. Recientemente, aparece otro patrón de metaplasia llamada “metaplasia que expresa el polipéptido espasmolítico” (*spasmolytic polypeptide expressing metaplasia*; SPEM por sus siglas en inglés), que se caracteriza por la expresión del TFF2 polipéptido espasmolítico, asociado con la atrofia oxíntica. La SPEM típicamente se desarrolla en el cuerpo y fondo gástrico, aparece para compartir algunas características con la metaplasia pseudopilórica, tiene una fuerte asociación con la infección por *Helicobacter pylori* y con adenocarcinoma gástrico, y puede representar otra vía para la neoplasia gástrica. (33)

La displasia gástrica representa la penúltima etapa de la secuencia de carcinogénesis. Es definida inequívocamente como un epitelio neoplásico sin invasión y es

una lesión preneoplásica directa. Se caracteriza por atipia celular con diferenciación anormal y arquitectura glandular desorganizada. El riesgo de transformación de la displasia a cáncer gástrico es de 0 % - 73 % por año, variando ampliamente. Esta variación puede explicarse por las poblaciones estudiadas y las diferentes definiciones utilizadas para la displasia. Las lesiones intramucosas no invasivas en Japón son llamadas carcinoma intramucoso no invasivo, mientras que en Occidente son diagnosticadas como displasia de alto grado por muchos patólogos. (33) En población norteamericana con lesiones precursoras de CG la incidencia anual del riesgo de progresión a CG da una incidencia anual para gastritis atrófica del 0,1 %; para metaplasia intestinal del 0,25 %; para displasia moderada del 0,6 %, y para displasia severa del 6 %. (51)

En la endoscopia para tamizaje, se debe remover el moco y burbujas utilizando una mezcla de mucolítico, agua y antiespumante (por ejemplo, 100 mL de agua + 20.000 U de pronase + 1 gr de bicarbonato de sodio + 10 mL de dimetil polixilosano), que se administra antes del procedimiento o 100 mL de agua + 2 mL de acetilcisteína (200 mg/mL) + 0,5 mL (40 mg/mL) de dimeticona activada, cuando el pronase no esté disponible. Se usa además 10 mg-20 mg de butilbromuro de escopolamina o 1 mg de glucagón justo antes del procedimiento para inhibir el peristaltismo. (4) Emura en el 2011 describió un protocolo de documentación fotográfica endoscópica con 35 registros (52);

similarmente Yao describió un protocolo de tamizaje sistemático para el estómago consistente en tomar fotos de los cuatro cuadrantes en la parte media y superior del cuerpo, parte inferior del cuerpo, en el antro y mediante retroflexión en el fondo y cardias; 3 cuadrantes en retroflexión en la parte media y superior del cuerpo, y en la incisura angularis con un total de 22 fotografías que deben ser archivadas. (4)

Por el momento, los marcadores moleculares que parecen tener relevancia son el HER2, que en los casos positivos puede implicar manejo con trastuzumab como terapia complementaria a la quimioterapia, y la mutación germinal CDH1, que identifica a personas con riesgo de cáncer gástrico hereditario y deben entrar a un programa de seguimiento o gastrectomía profiláctica. (3, 4, 27)

En los últimos años se ha investigado sobre biomarcadores no invasivos utilizados en el concepto de la biopsia líquida, es decir, en estudios de muestras en sangre periférica; en estos se incluyen células tumorales circulantes, el ADN libre de células, microRNA, exomas (vesículas derivadas de células), autoanticuerpos contra antígenos específicos asociados a tumores. Para esto, se utilizan, entre otros, métodos de filtración, ya que las células tumorales suelen ser de mayor tamaño que las células sanguíneas, estudios de densidad, enriquecimiento inmuno-magnético, FISH (hibridación fluorescente in situ), PCR (reacción en cadena de la polimerasa), análisis de expresión y secuenciación de

ácidos nucleicos. Las células tumorales circulantes ya fueron aprobadas por la FDA como biomarcadores pronósticos en cáncer de glándula mamaria, próstata y colorrectal: se realizan estudios para su aplicación en cáncer gástrico. (53)

Los microRNA son ARN monocatenario de una longitud entre 20-25 nucleótidos. Hasta el 2017 se habían descrito alrededor de 2.600 microRNA; más del 50 % de la traducción génica humana está regulada por los microRNA. Cada microRNA tiene la capacidad de regular varios genes y, a su vez, un gen puede ser regulado por varios microRNA. Los microRNA participan en la regulación de diferentes actividades celulares como son la diferenciación, proliferación, respuesta al estrés, metabolismo, ciclo celular, apoptosis y angiogénesis. (54) Se ha encontrado que en el diagnóstico de CG el miR-451 tiene una sensibilidad del 96 % y especificidad del 100 %, y el miR-940 tiene una sensibilidad del 81,2 % y especificidad del 98,6 %, datos aún por validar en estudios de otros grupos. (55) Se han demostrado diferencias significativas en los niveles preoperatorios y posoperatorios del miR-21 y del miR-106b en pacientes con cáncer gástrico. (56) Para el 2020 ya se contaba con más de 25 microRNA relacionados con el diagnóstico y pronóstico de cáncer gástrico. (57). Los autoanticuerpos contra antígenos específicos asociados a tumores se llegan a detectar hasta cinco años antes de las manifestaciones clínicas, lo que permitiría realizar diagnósticos tempranos de los tumores; además, se sugiere

que se podrían utilizar para la valoración de recurrencias o metástasis. (53)

El estudio del jugo gástrico para diagnóstico molecular o como herramienta predictiva ha sido informado como impráctico, dado que el DNA se degrada fácilmente bajo la acción de la acidez gástrica. Por este motivo, se han realizado estudios con lavados gástricos analizando la metilación del gen MINT25 que tiene una sensibilidad del 90 % y especificidad del 96 % para el diagnóstico de CG, con lo cual se considera que puede ser un marcador para la detección de esta entidad. La metilación del gen Sox17 en el producto de lavados gástricos puede ser de ayuda para establecer la recurrencia del CG posterior a resecciones endoscópicas, ya que en estudios de pacientes con cáncer gástrico temprano previos a resección endoscópica y posteriores a resección endoscópica se observa la baja significativa de los niveles de metilación considerándolo un método no invasivo para establecer la recurrencia del tumor. (58) Todos estos sistemas llamados moleculares podrían al futuro cambiar la forma de realizar los diagnósticos y estudios de tamización para las patologías tumorales como el cáncer gástrico.

Clasificación

En la evolución del estudio sobre el cáncer gástrico se han desarrollado múltiples clasificaciones. Inicialmente se diagnosticaba en etapas avanzadas, lo que dio origen a la clasificación de Borrmann; posterior-

mente, con el diagnóstico en etapas más tempranas se habla del concepto de CA temprano y se toman en cuenta diferentes aspectos del tumor para su clasificación, lo que influye en el tratamiento del tumor y en la valoración de su pronóstico.

Clasificación de Borrmann

La clasificación de Borrmann, instaurada en 1926, se utiliza observando el aspecto macroscópico de los cánceres gástricos avanzados, así:

- Tipo I: vegetante localizado.
- Tipo II: ulcerado localizado (**Figura 20.8**).
- Tipo III: Infiltrante difuso con ulceración.
- Tipo IV: infiltrante difuso sin ulceración (**Figuras 20.9 y 20.10**).

Los tipos I y II son más comúnmente de tipo intestinal, localizados en el antro en hombres de edad avanzada; los tipos III y IV suelen ser difusos en el estómago proximal en mujeres de edad media. (3)



Figura 20.8. Borrmann II.
Fuente: propiedad del autor.

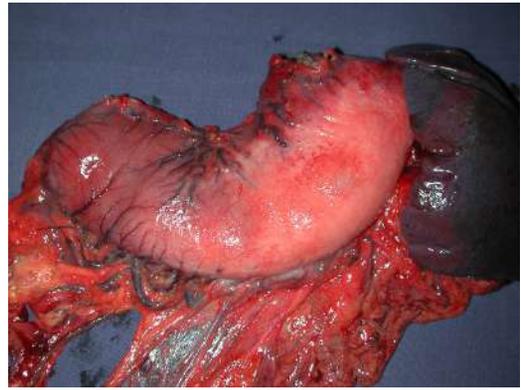


Figura 20.9. Borrmann IV.
Fuente: propiedad del autor.



Figura 20.10. Borrmann IV.
Fuente: propiedad del autor.

Otras clasificaciones, según el patrón de crecimiento y el tipo histológico, son la de Ming, Carniero, Goseki, Lauren y Jarvi (1960) y la de la Organización Mundial de la Salud (WHO), la de Nakamura y colaboradores, la de Mulligan, Goseki y colaboradores, la clasificación japonesa, siendo las más comunes la clasificación de Lauren y la de la WHO (**Tabla 20.4**).

Clasificación de Lauren y Jarvi

Según esta clasificación, se encuentra el tipo intestinal, que muestra un predominio de epitelio glandular, con células similares a

las células columnares intestinales, buena cohesión celular y un margen que empuja el borde invasivo. Suele crecer de manera más superficial, es mucho más grande en tamaño antes de infiltrar la serosa y tiene una mayor incidencia de invasión de vasos sanguíneos y metástasis a hígado y pulmón. El estómago suele tener de fondo gastritis atrófica multifocal y metaplasia intestinal.

También se encuentra el tipo difuso de Lauren, que está compuesto de células con poca cohesión y dispersas o en pequeños grupos de células con poca o ninguna formación glandular y un margen infiltrativo difuso. Las células tumorales tienen poco y pueden tener células con apariencia en células con anillo de sello. Este tipo de tumor se extiende más comúnmente vía linfáticos a la pleura y al peritoneo (Tabla 20.5).

Tabla 20.4. Correlación entre la clasificación de Lauren y la clasificación de la WHO

Lauren	Organización Mundial de la Salud 2.010
Tipo Intestinal	Adenocarcinoma papilar
	Adenocarcinoma tubular
	Adenocarcinoma mucinoso
Tipo Difuso	Carcinoma con pobre cohesión (incluido carcinoma con células en anillo de sello y otras variantes).
Tipo Mixto (intestinal y difuso)	Tipo mixto, mezcla de glandular (tubular/papilar) y pobre cohesión/células en anillo de sello.
Tipo Indeterminado	Carcinoma indiferenciado, carcinoma adenoescamoso, carcinoma con estroma linfoide (carcinoma medular), adenocarcinoma hepatoide, Carcinoma de células escamosas

Fuente: adaptada de (22).

Tabla 20.5. Características comparativas entre variedad intestinal y difuso

	Tipo intestinal	Tipo difuso
Sexo	Hombres > Mujeres (2:1)	Hombres = Mujeres
Edad	Mayores de 50 años	Jóvenes < 50 años
Países	En los de Alto riesgo	Uniforme a nivel mundial
Incidencia	Descendente	Incrementándose
Localización	Antro (distal)	Cuerpo, pero puede estar en cualquier área del estómago.
Patrón de crecimiento	Exofítico	Plano, ulcerado, infiltrante
Precusores	Gastritis atrófica, Metaplasia, displasia	Cáncer gástrico difuso hereditario

Fuente: adaptada de (22).

Los cánceres gástricos que tienen 50 % de difuso y 50 % de intestinal, cánceres de tipo sólido y otros que no pueden ser clasificados como intestinales o difusos, por lo que son llamados indeterminados no clasificables o mixtos. (3)

El CG puede ser bien diferenciado cuando más del 95 % del tumor está compuesto por glándulas, moderadamente diferenciado cuando entre el 50 % y el 95 % del tumor está compuesto por glándulas, e indiferenciado o pobremente diferenciado cuando menos del 50 % del tumor está compuesto por glándulas. (22)

En el año de 1961, el Dr. Kajitani presentó a la Sociedad Japonesa de Endoscopia Digestiva la nueva clasificación del CA gástrico que incluye la definición de CA temprano, gracias a las observaciones morfológicas realizadas mediante la endoscopia digestiva; posteriormente, en el año de 1962 se presentó a la Sociedad Japonesa de Gastroenterología, siendo aceptada y difundida a nivel mundial.

Cáncer temprano

Se denomina al cáncer que compromete mucosa y/o submucosa independiente de la presencia o no de compromiso ganglionar linfático (**Figura 20.11**). Globalmente los cánceres tempranos tienen compromiso de ganglios linfáticos en el 8 %-20 % de los casos, cuando el cáncer está confinado a la mucosa la posibilidad de compromiso ganglionar es de 3 % o menos. (4) Su morfología puede englobar lesiones de placas planas, lesiones polipoides o lesiones erosivas.



Figura 20.11. Cáncer temprano.

Fuente: propiedad del autor.

Para el cáncer gástrico temprano se utiliza la clasificación de París:

- Tipo 0-I: crecimiento polipode.
 - 0Ip: crecimiento pediculado.
 - 0Is: crecimiento sésil.
- Tipo 0-II: crecimiento no polipode:
 - 0 IIa: crecimiento ligeramente elevado.
 - 0 IIb: crecimiento plano.
 - 0 IIc: crecimiento ligeramente deprimido.
- Tipo 0-III: crecimiento excavado. (3)

Cáncer gástrico intermedio

El cáncer gástrico intermedio compromete en profundidad la pared gástrica hasta la muscular propia.

Cáncer gástrico avanzado

El cáncer gástrico avanzado es todo aquel que compromete más allá de la muscular propia; puede tener una morfología ulcerosa, masa, tejido necrótico o lesión infiltrante. (1)

Enfermedad avanzada

Caben aquí las lesiones irresecables por enfermedad avanzada (30 %) o enfermedad metastásica (30 %). Globalmente, el 84 % de los pacientes tiene enfermedad avanzada en alguna etapa de su evolución. (10)

Clasificación de Viena para neoplasia epitelial gastrointestinal (histopatología)

Para establecer las etapas sucesivas que llevan hasta el cáncer se utiliza la clasificación de Viena, que tiene en cuenta el tejido en diferentes categorías:

- Categoría 1: Negativo para neoplasia / displasia
- Categoría 2: Indefinido para neoplasia / displasia
- Categoría 3: Neoplasia no invasiva de bajo grado (adenoma/displasia de bajo grado)
- Categoría 4: Neoplasia no invasiva de alto grado
 - 4:1: Adenoma / Displasia de alto grado
 - 4:2: Carcinoma no invasivo (carcinoma *in situ*)
 - 4:3: Sospecha de carcinoma invasivo
 - 4:4: Carcinoma intramucoso
- Categoría 5: Carcinoma con invasión submucosa. (4)

Tercera edición de la Clasificación Japonesa del Cáncer Gástrico

La Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico publicó su tercera edición para la

clasificación de cáncer gástrico en inglés en el 2011. Algunas características de esta publicación son las siguientes:

- *Tener en cuenta los hallazgos histológicos, la clasificación clínica, la clasificación patológica, clasificación de las metástasis, la presencia de tumor residual.* En la clasificación histológica, se tiene en cuenta localización del tumor, tipo macroscópico, tamaño, tipo histológico, invasión en profundidad, relación cáncer estroma, patrón de infiltración, invasión linfática, invasión venosa, metástasis a nódulos linfáticos, márgenes de resección. Por otra parte, en la clasificación clínica se tiene en cuenta examen físico, estudios de imágenes, endoscopia, laparoscopia, hallazgos quirúrgicos, biopsia, citología, investigación bioquímica y biológica. Además, en la clasificación patológica se tiene en cuenta el examen histológico del espécimen y la citología del lavado peritoneal. (58) Todos estos parámetros son confirmados en la quinta edición de la clasificación japonesa del 2018 con algunas modificaciones que detallaremos más adelante.
- *Para la localización de la lesión.* El estómago se divide en tres porciones iguales demarcadas por la distancia igual de curvatura menor a curvatura mayor, en superior (U), media (M) e inferior (L), si hay compromiso del esófago (E) o duodeno (D), iniciando por el área de mayor compromiso. El área

extendida: 2 cm por encima y 2 cm por debajo de la unión esofagogástrica, se designa como el área de unión gastroesofágica (RGJ); la localización en el área EGJ se describe utilizando los símbolos E (2 cm proximales) o G (2 cm distales) con el área de invasión dominante inicial. Si ambas áreas están igualmente comprometidas se utiliza GE o G. (59)

- *Las secciones transversales del estómago.*
 - Curvatura menor (less).
 - Curvatura mayor (Gra).
 - Pared anterior (Ant) y pared posterior (Post). El compromiso circunferencial es registrado como Circ.
- *La invasión en profundidad de la lesión.* Se registra como T, así:
 - Tx: profundidad desconocida.
 - T0: no evidencia de tumor primario.
 - T1: tumor confinado a la mucosa (M) o submucosa (SM).
 - T1a: tumor confinado a la mucosa (M).
 - T1b: tumor confinado a la submucosa (SM). El tumor confinado a la submucosa puede ser subclasificado como sm1 o T1b1 si la invasión es de hasta 0,5 mm en la muscularis mucosa o sm2 o T1b2 si es de más de 0,5 mm en la muscularis mucosa.
 - T2: tumor que compromete muscular propia (MP).
 - T3: tumor que invade subserosa.
 - T4: El tumor se encuentra contiguo no expuesto mas allá de la serosa (SE) o el tumor invade estructuras adyacentes (SI).

- T4a: contigua a la serosa o penetra en la serosa y se expone a la cavidad peritoneal (SE).
- T4b: invade estructuras adyacentes (SI).

Desde el punto de vista macroscópico se pueden clasificar según la clasificación básica o según el tipo macroscópico:

- Clasificación básica:
 - Superficial o avanzado, se considera superficial al tipo T1.
 - Avanzados se consideran los tipos T2-T4.
- Los tipos macroscópicos son los siguientes:
 - Tipo 0 (superficial): son los típicos tumores T1.
 - Tipo 1 (masa): tumor vegetante localizado, demarcado de la mucosa circundante.
 - Tipo 2 (ulcerado): tumor ulcerado localizado demarcado de la mucosa circundante.
 - Tipo 3 (infiltrante ulcerado): tumor ulcerado rodeado de la pared engrosada sin márgenes claros.
 - Tipo 4 (infiltrante difuso): tumor sin marcada ulceración o márgenes elevados, la pared gástrica esta engrosada e indurada y el borde no es claro.
 - Tipo 5 (no clasificable): tumor que no puede ser clasificado en los tipos anteriores.
- Subclasificación del Tipo 0:
 - Tipo 0-I (protruido): tumor polipoide (> 3 mm).

- Tipo 0-II (superficial): tumor con elevación o sin elevación mínima de la mucosa circundante.
 - Tipo IIa (superficial elevado): ligeramente elevado (< 3 mm).
 - Tipo IIb (superficial plano): tumor sin elevación o depresión.
 - Tipo IIc (superficial deprimido): tumor ligeramente deprimido.
 - Tipo 0-III (excavado): tumor con depresión profunda.
- Metástasis a nódulos linfáticos:
 - Nx: nódulos linfáticos regionales que no pueden ser establecidos.
 - N0: no hay metástasis a nódulos linfáticos regionales.
 - N1: metástasis a estaciones de nódulos regionales (1-2 ganglios).
 - N2: metástasis a estaciones ganglionares regionales (3-6 ganglios).
 - N3: metástasis a estaciones regionales (7 o más ganglios).
 - N3a: metástasis a estaciones regionales (7-15 ganglios).
 - N3b: metástasis a estaciones regionales (16 o más ganglios). Nota: lo recomendado para examinarse es al menos 16 ganglios linfáticos.
- Metástasis a distancia: son las metástasis a otros sitios diferentes a los ganglios linfáticos (Peritoneales (P), Citología de lavado peritoneal (CY), Hepáticas (H)). Se denominan:
 - Mx: estado de metástasis distantes desconocido.
 - M0: no metástasis distante.
 - M1: metástasis distantes.
- Márgenes: margen proximal, margen distal, margen horizontal y margen vertical.
- Tumor residual (R0: resección curativa con márgenes negativos; R1 y R2: resecciones no curativas):
 - Rx: presencia de tumor residual que no puede ser evaluada.
 - R0: No hay tumor residual.
 - R1 tumor microscópico residual que puede ser borde de sección positivo o lavado peritoneal positivo.
 - R2: tumor macroscópico residual. (59)

La descripción del estado tumoral (estado T/N/M) de la tercera edición en inglés de la Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico es idéntica a la séptima edición de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC). (60, 61) La clasificación TNM vigente es la octava edición, del año 2017, en la que se diferencia, entre otras cosas, los tumores de unión gastroesofágica, cuyo centro se encuentre a más de 2 cm en el estómago, como cáncer gástrico; además, se reconoce la diferencia pronóstica de los N3a (7-15 ganglios positivos) y los N3b (más de 15 ganglios positivos), lo que repercute en la reclasificación de los diferentes estados tumorales. (62)

Clasificación molecular

Hay diferentes grados de agresividad del tumor, diferentes características histopatológicas y diferentes respuestas a la terapia; sin embargo, los pacientes se han tratado con un solo esquema similar para

todos con una supervivencia global en EE. UU. del 27 % a cinco años. Por esto, se ha investigado el aspecto molecular, logrando identificar subtipos de CG con propiedades biológicas particulares, así como respuesta individual a la quimioterapia y a los agentes moleculares, estableciendo las terapias personalizadas.

Hoy en día, la investigación de las diferentes mutaciones que se pueden presentar en el CG ha revelado diferencias en los tumores que pueden explicar su diferente comportamiento en la agresividad del tumor y en las respuestas a los diferentes tratamientos, lo que ha llevado a realizar clasificaciones según estos parámetros como la clasificación de Lei y colaboradores (del 2013), que los divide en tipo proliferativo, tipo metabólico y tipo mesenquimal. El tipo proliferativo se caracteriza por tener alto nivel de inestabilidad genómica, mutaciones TP53, hipometilación del DNA y se asocia con el tipo intestinal de Lauren: el tipo metabólico es más sensible al 5-FU, y el tipo mesenquimal contiene células con características de células madre de cáncer y son sensibles a fosfatidilinositol inhibidores de 3-kinasa-AKT-mTOR *in vitro*. (63)

Luego, en el 2014, se publica el Atlas del Genoma del Cáncer que clasifica el CG en tumores positivos para el virus Epstein Barr (8,8 %), tumores con inestabilidad microsatelital (21,7 %), tumores con inestabilidad cromosómica (49,8 %) y tumores genéticamente estables (19,3 %). (64, 65) En el 2015, el Grupo de Investigación del Cáncer

Asiático clasificó el CG en cuatro grupos: 1) estabilidad microsatelital/transición epitelial-mesenquimal (15,3 %); 2) inestabilidad microsatelital (22,7 %); 3) estabilidad microsatelital/TP53 activo (26,3 %), y 4) estabilidad microsatelital/TP53 inactivo (35,7 %). (65) En general, todas estas clasificaciones se están decantando, pero con seguridad a futuro determinarán buena parte de los tratamientos para el CG.

Pronóstico

La incidencia del CG se incrementa después de los 40 años. (4) Las lesiones con invasión de mucosa o submucosa tienen una sobrevida a cinco años del 70 %-95 %, mientras que lesiones con invasión más profunda de la pared o con compromiso nodal locoregional tienen sobrevida a cinco años del 20 %-30 %. (10) El 10 % de los pacientes con cáncer gástrico temprano tienen lesiones ganglionares al momento del tratamiento. La recurrencia usual del cáncer gástrico temprano de pacientes sometidos a gastrectomía con seis o menos metástasis ganglionares es del 6 %, mientras que en pacientes con más de siete lesiones metastásicas es del 38 %. Las recidivas se observan en ganglios linfáticos en el 37 % y un 21 % en el hígado. El intervalo de la recurrencia es entre 3 y 98 meses con una media de 26 meses; en pacientes sin nódulos linfáticos comprometidos, la recurrencia es baja, de entre 0,6 %-0,7 %. (66) Rugege y colaboradores encontraron, en 118 pacientes con neoplasia no invasiva y seguimiento promedio

de 52 meses (rango 12-206), que 20 (17 %) evolucionaron a cáncer invasivo.

Tsukuma y colaboradores reportan que, en 56 pacientes diagnosticados como cáncer temprano no intervenidos y observados en un periodo de 39 meses (rango 6-137), 20 permanecieron en estado temprano y 36 progresaron a estado avanzado. El tiempo promedio para que un cáncer temprano evolucione a cáncer avanzado es de 44 meses. (4) En países con baja incidencia de cáncer gástrico, al momento del diagnóstico solamente el 40 % de los casos son considerados resecables y solamente 1/3 de estos son tempranos; en el 60 % de los casos resecables se logra resección R0. El 60 % de los casos diagnosticados con cáncer gástrico son considerados no resecables, la mitad por enfermedad localmente avanzada y la otra mitad por enfermedad metastásica. En los pacientes operados el sitio de recurrencia es locoregional en el 70 % de los casos; peritoneal, en el 25 %-50 %; hepática, en el 30 %, y extraabdominal, en el 30 %-50 %. (10)

Además, se reporta sobrevida a cinco años según la profundidad de invasión: mucoso (90 %), submucoso (85 %), muscular (75 %), seroso (40 %), órganos vecinos (15 %). Además, la sobrevida a cinco años según el compromiso ganglionar es N0, 80 %; N1, 47 %; N2, 20 %; N3, 10 %. (11) La sobrevida a cinco años con márgenes negativos es de 40 %-50 %, y con márgenes positivos 20 %-40 %. (1) El estado basado en la predicción de la supervivencia depende del número total

de ganglios resecados y el número de ganglios negativos, por lo que se recomienda la resección de al menos 25 ganglios o, mejor aún, más de 40 ganglios. El estado patológico del T y N son los criterios más determinantes del pronóstico para el CG completamente resecado (R0) después de gastrectomía con intento curativo. (67)

Tratamiento

La cirugía es la única terapia potencialmente curativa, con remoción completa macro y microscópica (R0). El carcinoma localizado es potencialmente curable, y el avanzado es tratable pero no curable. Por esta razón, es muy importante lograr una correcta estadificación, además de tener claros los siguientes conceptos: criterios de no resecabilidad para curación, tumores resecables y tumores no resecables o procedimientos paliativos. La decisión terapéutica debe ser el resultado de una junta multidisciplinaria con consenso de la conducta por seguir, estableciendo los tiempos de las diferentes terapias, ya sea neoadyuvancia, cirugía o adyuvancia. Por ejemplo, una vez se establece el diagnóstico de cáncer gástrico localizado, el plan terapéutico debe incluir la terapia adyuvante en la mayoría de los casos; una excepción sería el cáncer gástrico localizado < 3 cm y T1bN0. (12, 13)

Estadificación

Se puede determinar la extensión de la enfermedad mediante TAC abdominal,

ultrasonido endoscópico, imágenes de tórax, PET-CT, resonancia nuclear magnética. La laparoscopia puede ayudar a seleccionar pacientes con metástasis ocultas en estudios de imágenes hasta en un 31 % de los pacientes. (12) Con los avances de la quimioterapia neoadyuvante los métodos de estadiaje mínimamente invasivo, como la laparoscopia, han adquirido importancia. (68)

El ultrasonido endoscópico tiene una agudeza diagnóstica para clasificar el estadio del tumor:

- T1: sensibilidad del 88,1 %, especificidad del 100 %.
- T2: sensibilidad del 82,3 %, especificidad del 95,6 %.
- T3: sensibilidad del 89,7 %, especificidad del 94,7 %.
- T4: sensibilidad del 99,2 %, especificidad del 96,7 %.

Para la clasificación del estadio del compromiso ganglionar el ultrasonido tiene los siguientes resultados:

- N1: sensibilidad del 58,2 %, especificidad del 87,2 %.
- N2: sensibilidad del 64,9 %, especificidad del 92,4 %. (69)

En general, se debe tener presente que el ultrasonido endoscópico es operador dependiente, que globalmente tiene una agudeza para el T del 65 % al 92 % y una agudeza para el N de entre el 50 % al 95 %. (12)

Las características endosonográficas para sospechar presencia de metástasis ganglionar son las siguientes: i) lesiones mayores de 10 mm; ii) límites bien definidos; iii) ecogenicidad homogéneamente baja y forma redondeada. Todas están presentes en el 25 % de los casos, lo que implica una sensibilidad baja. (44)

Para lesiones que comprometen la submucosa < 500 micras, la agudeza del ultrasonido endoscópico es de solo el 43 %. Las lesiones ulceradas y deprimidas pueden sobreestadificarse por el compromiso inflamatorio y de fibrosis que las acompaña. En casos de linitis, la biopsia puede llegar a no ser diagnóstica en 1/3 de los casos. Las características endosonográficas muestran la pared gástrica engrosada más de 6 mm, al contrario del espesor normal 3 mm y la aspiración con aguja fina puede ayudar al diagnóstico. (69)

Se considera que el ultrasonido endoscópico puede cambiar el manejo terapéutico en el 25 % de los casos. (10) La sensibilidad del ultrasonido endoscópico para metástasis es del 89 % y la especificidad es del 100 %; no es bueno para detectar metástasis hepáticas o retroperitoneales. En 93 pacientes, considerados resecables por métodos tradicionales, la laparoscopia reconoció 18 (19,4 %) como irresecables, y el ultrasonido endoscópico en los 35 restantes encontró otros 9 (12 %) no resecables. (68)

La TAC tiene una agudeza diagnóstica del 43 % al 82 % para clasificar el T, y

del 78 % para detectar ganglios con una especificidad del 62 %. La TAC y la RNM sirven para detectar la lesión primaria, pero además determinan la presencia de metástasis. Con la tomografía helicoidal se ha incrementado la detección de lesiones linfáticas metastásicas, pero con déficit para reconocer lesiones metastásicas en ganglios de tamaño normal o en ganglios agrandados por fuera del abdomen o pelvis, y en establecer la presencia de metástasis peritoneales. (1)

El PET-CT tiene una tasa de detección baja atribuida a la baja acumulación del trazador en CA difusos y mucinosos, los cuales son tumores frecuentes en el estómago. Para detectar ganglios, el PET-CT tiene una sensibilidad del 56 % y especificidad del 92 %. El PET-CT tiene una mayor precisión para el estadiaje preoperatorio con respecto del PET o la TAC (68 %, 47 % y 53 %, respectivamente). (10, 12) El PET tiene un 3,7 % de falsos positivos y un 5 % de falsos negativos con dificultad para reconocer lesiones menores de 5 mm en peritoneo. (44)

Bentrem y colaboradores evaluaron la citología de lavado peritoneal en 371 pacientes previos a cirugía para resección R0, encontrando 24 (6,5 %) con citología positiva (10 % T3-T4 y 2 % T1 -T2). Los autores sugieren que el lavado peritoneal se debe realizar en todos los pacientes que se llevan a resección y que se consideran pueden ser R0, desde la clasificación TNM en la séptima edición considera el lavado peritoneal positivo como M1. (68)

La laparoscopia es un procedimiento que se puede realizar previo a la cirugía oncológica, utilizado para clasificar pacientes potencialmente resecables, sobre todo los sometidos a tratamiento neoadyuvante, los pacientes con inexplicable elevación de marcadores y pacientes con linitis plástica. La posibilidad de diagnosticar enfermedad avanzada en laparoscopia es del 30 %. (10) Burke y colaboradores, entre 1990 y 1995, en un estudio de 103 pacientes con adenocarcinoma gástrico a quienes se les realizó TAC, tomaron a todos los pacientes en quienes la TAC fue negativa para metástasis intraabdominal y se les realizó laparoscopia encontrando en 32 pacientes (31,1 %) metástasis; en 71 pacientes (68,9 %) no evidencia de metástasis; en seis pacientes (8.5 %) se encontraron metástasis en la laparotomía; en tres durante la laparotomía, y en tres más la patología mostró nódulos a distancia. La sensibilidad de la laparoscopia para metástasis es del 94 % y la especificidad es del 100 %. (68)

La clasificación TNM en su octava edición del 2017 clasifica al CG en los siguientes estados según los hallazgos:

- **Estado clínico:**

- Estado I T1, T2 N0 M0
- Estado IIA T1, T2 N1, N2, N3 M0
- Estado IIB T3, T4a N0 M0
- Estado III T3, T4a N1, N2, N3 M0
- Estado IVA T4b cualquier N M0
- Estado IVB cualquier T cualquier N M1

- **Estado patológico:**

- Estado 0 Tis N0 M0
- Estado IA T1 N0 M0
- Estado IB T1 N1 M0
 - T2 N0 M0

- Estado IIA T1 N2 M0
 - T2 N1 M0
 - T3 N0 M0

- Estado IIB T1 N3a M0
 - T2 N2 M0
 - T3 N1 M0
 - T4a N0 M0

- Estado IIIA T2 N3a M0
 - T3 N2 M0
 - T4a N1, N2 M0
 - T4b N0 M0

- Estado IIIB T1, T2 N3b M0
 - T3, T4a N3a M0
 - T4b N1, N2 M0

- Estado IIIC T3, T4a N3b M0
 - T4b N3a, N3b M0

- Estado IV Cualquier T Cualquier N M1 (61)

Crterios quirúrgicos

La resección del CA gástrico se clasifica según la presencia o no de enfermedad residual: R0, que es la resección ideal y consiste en la no evidencia de enfermedad microscópica o macroscópica residual; R1, cuando hay evidencia de enfermedad

residual microscópica, como puede ser la presencia de márgenes positivos, y R2 cuando hay evidencia macroscópica de enfermedad residual en ausencia de metástasis. (12)

Los criterios de no reseabilidad para curación: Se considera locoregional avanzado cuando presenta nódulos linfáticos en nivel 3 o 4 con alta sospecha en imágenes o biopsia confirmada, también cuando hay invasión o atrapamiento de estructuras vasculares mayores. Se considera irreseable para curación cuando hay presencia de metástasis a distancia bien al hígado, al peritoneo o la presencia de extensión peritoneal incluyendo la citología peritoneal positiva que es un factor independiente para alto riesgo de recurrencia posterior a resección curativa. (10, 12)

Se consideran tumores reseables los tumores Tis o T1 limitados a la mucosa (T1a), que pueden ser candidatos a resección endoscópica. Los tumores T1b a T3 son adecuados para resecciones gástricas con márgenes microscópicos negativos, (10, 12, 14), pudiéndose realizar según el caso gastrectomía subtotal o gastrectomía total (**Figura 20.12**). Los tumores T4 requieren resección en bloque de las estructuras comprometidas. Las resecciones gástricas deben incluir los ganglios linfáticos regionales, es decir, los ganglios perigástricos (D1) y los ganglios a lo largo de los vasos del tronco celiaco (D2), con el objeto de examinar al menos 15 ganglios según la NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2010) o al

menos 16 ganglios según la AJCC (Asociación Japonesa Cáncer Gástrico 2011). La esplenectomía de rutina o profiláctica no es requerida, solo se acepta cuando el bazo o el hilio de este estén comprometidos. (12, 59, 70), y la pancreatomec-tomía también se acepta cuando hay invasión directa de este órgano. Para algunos, la esplenectomía podría estar indicada en casos de compromiso de la curvatura mayor proximal o del fondo gástrico. (14)

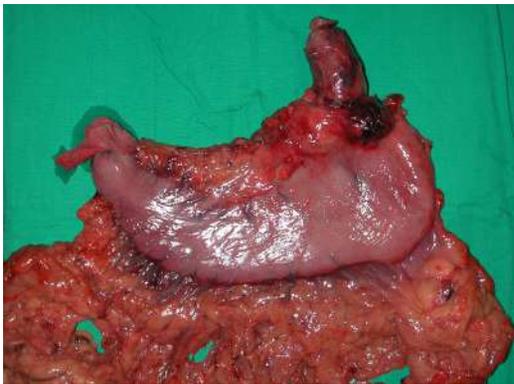


Figura 20.12. Gastrectomía total.

Fuente: propiedad del autor.

Se consideran en tumores no resecables los procedimientos paliativos. Por ejemplo, la resección gástrica paliativa no se debe realizar en pacientes asintomáticos, en cuyos casos la disección linfática no es necesaria. La derivación gástrica con gastro-yeyunostomía en el estómago proximal a la lesión puede ser de ayuda para paliar los síntomas obstructivos. La gastrostomía y para algunos la yeyunostomía podrían ser consideradas como paliación en pacientes con lesiones obstructivas proximales. (12)

La decisión entre resección endoscópica y cirugía radical depende de la probabilidad

de metástasis ganglionares, que se estiman basados en los aspectos macroscópicos del tumor y los hallazgos histopatológicos. La resección endoscópica en cualquiera de sus variedades (resección mucosa endoscópica o disección submucosa endoscópica) se utiliza en lesiones tempranas Tis o T1a, o sea, en tumores limitados a la mucosa o con compromiso superficial de la submucosa que tengan ganglios negativos, logrando sobrevividas a cinco años superiores al 90 %. (12) La incidencia de ganglios linfáticos comprometidos en cáncer mucoso es del 2,6 %-4,8 %, y en cáncer submucoso del 16,5 % al 23,6 %. (71) Ishikawa y colaboradores revisaron en forma retrospectiva especímenes histológicos con gastrectomía D2 por adenocarcinoma gástrico temprano, realizadas entre 1980 y 2004; en total 278 especímenes fueron analizados, de los cuales 156 eran mucosos y 122 submucosos; las lesiones mucosas con ulceración ascendían a 41 casos (26,3 %), tenían nódulos linfáticos comprometidos el 14,6 %, todos N1; las lesiones submucosas ulceradas eran 21 casos (18,3 %), con nódulos linfáticos comprometidos el 47,6 %; las lesiones submucosas no ulceradas eran 101 casos, de los cuales 18 (17,8 %) tenían ganglios linfáticos comprometidos. En general, tres casos que tenían criterios expandidos para resección mucosa endoscópica o disección submucosa endoscópica tenían ganglios comprometidos, por lo que estos autores sugieren que el uso de las técnicas endoscópicas es seguro para lesiones mucosas no ulceradas de cualquier tamaño o

lesiones mucosas ulceradas menores de 2 cm de diámetro. (68)

Según las guías de cáncer gástrico del Japón, las indicaciones para resección endoscópica contemplan tumores de tipo adenocarcinoma diferenciado, cáncer intramucoso y tumores < 2 cm no ulcerados. Varios investigadores están actualmente intentando ampliar la indicación para el tratamiento endoscópico incluyendo las llamadas indicaciones extendidas:

- Lesiones de tipo diferenciado, intramucoso sin úlcera, independiente del tamaño.
- Lesiones de tipo diferenciado, intramucoso, menores o iguales a 3 cm ulcerados.
- Lesiones de tipo indiferenciado, intramucosos sin úlcera, ≤ 2 cm.

Adicionalmente, la disección ganglionar no es necesaria si no hay invasión linfovascular o la invasión en profundidad es solo SM1 (< 500 micras). (60, 68, 71, 72)

Según la apariencia endoscópica, las lesiones tempranas se clasifican en Tipo I o protruido, Tipo IIa o elevado, IIb o plano, IIc o deprimido, y Tipo III o excavado. En Japón y Corea, entre el 30 % y 70 % de los cánceres gástricos diagnosticados son tempranos, mientras que en otros países es solo del 5 % al 15 %. (71) Los factores de riesgo para compromiso linfático son tumor grande, invasión profunda de la submucosa, tumor de histología indiferenciada o papilar. Por otra parte, factores de riesgo para compromiso vascular son

invasión en profundidad mayor o igual a 500 micras, tipo elevado o indiferenciado. (73)

La disección submucosa endoscópica logra la resección de la lesión en una sola pieza en el 92,7 % de los casos, mientras que la resección mucosa endoscópica logra la extirpación en una sola pieza en el 56 % de los casos. Se considera resección curativa por disección submucosa endoscópica en el 73,6 %, mientras que la resección mucosa endoscópica se da en el 61,1 %. Perforación se presenta en la disección submucosa endoscópica en el 3,6 % de los casos, mientras que la perforación se presenta en la resección mucosa endoscópica en el 1,2 % de los casos. La tasa libre de recurrencia a los tres años en la disección submucosa endoscópica es del 97,6 % y en la resección mucosa endoscópica del 92,5 %; en resumen, la disección submucosa endoscópica tiene la ventaja de tener un mayor porcentaje de resección en una sola pieza y un mayor porcentaje de tiempo libre de recurrencia. En disección submucosa endoscópica, se denomina resección R0 a la resección en bloque con margen lateral y vertical negativos; en caso de lesión indiferenciada, esta debe tener < 2 cm, y no debe tener ulceración o invasión linfovascular.

Se considera resección endoscópica curativa estándar la resección en bloque, tumor < 2 cm, histología diferenciado, pT1a, borde horizontal negativo, borde vertical negativo, ausencia de infiltración linfovascular. (60, 72, 74, 75)

Se considera resección curativa para indicaciones expandidas la resección en bloque, margen horizontal y vertical negativos, infiltración linfovascular ausente; tumor > 2 cm, con histología diferenciado sin úlcera y pT1a; tumor < 3 cm, con histología diferenciado con úlcera y pT1a; tumor < 2 cm, histología indiferenciado sin úlcera pT1a; tumor < 3 cm, diferenciado pT1b (SM1, < 500 micras de la muscularis mucosa). (60)

En los casos de resecciones endoscópicas en el postoperatorio se debe investigar la presencia de *Helicobacter pylori* y, si es positivo, debe ser erradicado. (60) Posterior a la resección endoscópica, se indica control endoscópico cada 3-6-12 meses y anual, así como seguimiento con TAC y Rx Tórax cada 6-12 meses y anual. (76)

Se considera tumor residual cuando la recaída se diagnóstica antes de seis meses de la resección, y tumor recurrente cuando la recaída se diagnóstica después de seis meses de la resección. Grandes series europeas informan que hasta un 23,5 % de los carcinomas gástricos tempranos resecados mediante disección submucosa endoscópica, diagnosticados como diferenciados, tienen histología indiferenciada o invasión submucosa en los especímenes resecados, lo que no fue identificado preoperatoriamente; además, la exactitud del diagnóstico de profundidad de invasión por ultrasonido es del 59 %-76 % para lesiones indiferenciadas. La supervivencia a cinco años con disección submucosa endoscópica en cáncer diferenciado es de

92 %-97 %, y con cirugía más vaciamiento ganglionar en CA intramucoso es del 93,5 %. (72, 74)

Se ha observado presencia de cáncer metacrónico posterior a resección endoscópica de cáncer gástrico temprano a los tres años en el 5,9 % de los casos, por lo que se recomienda control endoscópico anual. (4) En casos indiferenciados, la incidencia de lesiones metacrónicas a los cinco años es de 11,4 % y, en lesiones diferenciadas a los cinco años, es de 2 %-4 %. (74) Un estudio en Corea del Sur con 102 pacientes con bordes positivos en resección endoscópica de cáncer gástrico temprano reveló una tasa de recurrencia o tumor residual del 33,3 % (34/102), por lo que se recomienda en estos pacientes resección quirúrgica o nueva sesión de disección submucosa endoscópica. (76)

Cho y colaboradores revisaron en forma retrospectiva, entre 1987 y 2001, 2.740 pacientes consecutivos con tumores T2 y disecciones D2 o D3 potencialmente curables, a quienes se les realizó estudio de bordes por congelación, encontrando bordes positivos en los estudios definitivos de patología en el 1,8 % (49 pacientes). Los factores relacionados significativamente con el resultado de bordes positivos fueron presencia de células en anillo de sello, lesiones pobremente diferenciadas, estado IIIb o IV y tumores T3 o T4. La supervivencia a cinco años con bordes positivos fue del 28 % y con bordes negativos del 51 %; la presencia de nódulos positivos no afecta la supervivencia

respecto a la presencia de bordes positivos o no; la sobrevida con ganglio positivo y margen negativo fue de 37 meses, y la sobrevida con ganglio positivo y margen positivo fue de 33 meses. Por esto, se indica que los márgenes negativos son más importantes en la cirugía por estados tempranos que en los estados avanzados, ya que seguramente el tumor ha progresado más allá de la lesión primaria. (68) Usualmente, se debe realizar tratamiento quirúrgico posterior a resecciones endoscópicas no curativas. (60) Las guías de tratamiento del cáncer gástrico japonesas y surcoreanas recomiendan que las indicaciones extendidas para resección endoscópica no se deben utilizar en la práctica clínica rutinaria, solo en investigación clínica, debido a la falta de evidencia de alto nivel con respecto al efecto curativo de la terapia endoscópica. (77)

En un estudio en el que se revisan 3.704 pacientes a quienes se les habían realizado 4.216 resecciones endoscópicas por cáncer gástrico temprano, entre los años 1997 y 2011, se encontraron 95 pacientes con recurrencia local del cáncer gástrico; de los 95 casos, al 90,5 % se les realizó resección en bloque con resección R0 en el 84,2 % y resección curativa en el 81,1 %. Se presentaron seis perforaciones (6,3 %). Con seguimiento de 76,4 meses, se observó segunda recurrencia en tres pacientes; la sobrevida global a cinco años fue del 92,8 % y sobrevida específica por el cáncer 100 %. El tiempo promedio entre la primera y la segunda resección fue de 12 meses; para el seguimiento poste-

rior a disección submucosa endoscópica por recurrencia local del cáncer gástrico temprano se recomienda endoscopia cada seis meses y TAC o ultrasonido endoscópico según necesidad. Los autores recomiendan 30 disecciones submucosas endoscópicas supervisadas para realizar una resección independiente del tercio distal del estómago. Otros estudios sugieren 80 disecciones submucosas endoscópicas previas para realizar una disección submucosa endoscópica por una indicación expandida. Se sugieren 80 disecciones submucosas previas antes de realizar una disección submucosa endoscópica por recurrencia. (78)

A largo plazo, los resultados oncológicos del tratamiento endoscópico del cáncer gástrico aún no han sido establecidos. Como resultado, la resección quirúrgica con adecuada resección de ganglios sigue siendo el tratamiento estándar para el cáncer gástrico temprano todavía. En el futuro, con el desarrollo de herramientas que permitan establecer con claridad si hay ganglios linfáticos metastásicos, el uso del tratamiento endoscópico podría ser ampliado en gran medida. (79)

En los casos de tratamientos endoscópicos y resecciones limitadas de lesiones tempranas, se describe la técnica de detección del ganglio centinela para definir, de una manera más objetiva, la necesidad de vaciamientos ganglionares. El nódulo centinela se define como el primer ganglio linfático de drenaje del sitio primario de un tumor; por lo tanto, se considera el

primer sitio probable de metástasis linfática de la lesión primaria. Al ser negativo el ganglio centinela hace innecesarios los vaciamientos ganglionares. (80, 81, 82)

Previamente se han descrito como factores de riesgo para la presencia de metástasis linfática la invasión submucosa (24,3 %), la invasión linfovascular (81,6 %), la mezcla de histología indiferenciada (14,2 %) y lesiones > 2 cm (20,6 %), en un trabajo sobre 147 pacientes a quienes se les realizó gastrectomía con disección linfática posterior a resección endoscópica o disección submucosa endoscópica, en cuyo espécimen se encontró o infiltración a la submucosa, invasión linfovascular, componente indiferenciado o tamaño mayor a 2 cm. Se observó que a mayor número de criterios se incrementó el riesgo de metástasis linfática de 3,2 % a 20 %. El mapeo del ganglio centinela en cáncer gástrico ha tenido inconsistencias, lo que se ha atribuido al salto ganglionar de las metástasis, que a su vez se atribuye a bloqueo linfático por embolo tumoral u otros factores. Se describe el salto ganglionar en el 2,8 % de los pacientes generales con cáncer gástrico temprano y en el 21,6 % de los pacientes con metástasis linfática. (80, 81)

Cualquiera que sea el abordaje (abierto o laparoscópico), no cabe duda de que la cirugía sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo para todos los T1b a T4 o posterior al fracaso de la resección endoscópica. Se recomienda la técnica del no toque, especialmente en

los casos con compromiso de la serosa. En caso de cáncer gástrico que compromete el fondo o el cuerpo, la mayoría de los cirujanos realizan gastrectomía total, ya que la resección proximal se acompaña de una importante tasa de complicaciones posoperatorias y funcionales. (75, 79)

Tipos y definiciones de la cirugía en cáncer gástrico

• *Cirugía curativa*

- 1: La gastrectomía estándar es el principal procedimiento quirúrgico realizado con intención curativa; compromete la resección de al menos 2/3 partes del estómago con una disección D2.
- 2: La gastrectomía no estándar, la extensión de la resección y la disección ganglionar son alterados por las características del tumor:
 - 2a: Cirugía modificada; la extensión de la resección y la disección ganglionar son reducidos respecto de la cirugía estándar.
 - 2b: Cirugía extendida; la extensión de la resección y/o resección en bloque de órganos adyacentes o la disección ganglionar exceden la D2. (10, 68)

• *Cirugía no curativa*

- Cirugía paliativa en presentaciones urgentes, como sangrado u obstrucción, puede presentarse en pacientes con cáncer gástrico avanzado con

metástasis no resecables. La cirugía paliativa para aliviar los síntomas es recomendable como una opción para el cáncer de estómago estadio IV, dependiendo de que el paciente esté en aceptables condiciones.

- Cirugía de reducción: el papel de la gastrectomía en paciente con enfermedad metastásica no resecable sin obstrucción o sangrado no es claro, no se ha demostrado beneficio y debe considerarse como investigación.

- *Cirugías en cáncer gástrico*

- Gastrectomía total.
- Gastrectomía distal.
- Gastrectomía con preservación pilórica.
- Gastrectomía proximal.
- Gastrectomía segmentaria.
- Resección local.
- Resección endoscópica.
- Cirugía de no resección (derivación, gastrostomía, yeyunostomía).

- *Márgenes de resección*

- Para tumores T1, el margen debe ser de 2 cm. Cuando el borde no es claro, se debe realizar marcación endoscópica preoperatoria.
- Para tumor T2 con crecimiento tipo 1 y 2 (localizados), el margen proximal es de 3 cm.
- Para tumor T2 con crecimiento tipo 3 o 4 (infiltrantes), el margen proximal es de 5 cm.
- Para tumor que invade el esófago, no requiere 5 cm de margen; es recomen-

dable estudio de congelación para confirmar borde para resección R0.

- Si hay dudas en los bordes, se debe realizar estudio por congelación.

- *Selección de la gastrectomía*

- El procedimiento quirúrgico estándar para un caso con ganglios positivos o T2 - T4 es gastrectomía total o distal.
- La invasión del páncreas implica pancreatoesplenectomía, con gastrectomía total independiente de la localización del tumor.
- La gastrectomía total para lesiones de tercio medio y proximal se da en lesiones pobremente diferenciadas o de variedad difusa. La gastrectomía total con esplenectomía puede ser considerada en tumores localizados en la curvatura mayor o ganglios 4sb, aún si el tumor puede ser resecado con gastrectomía distal.
- La resección en bloque solo se indica si hay invasión directa del tumor y con el procedimiento se logra resección R0; la esplenectomía profiláctica no se indica. En caso de margen dudoso, se recomienda estudio histológico intraoperatorio de los márgenes de sección. Los órganos extra-gástricos más comprometidos por el tumor son páncreas (52,1 %), colon transverso (37,6 %), hígado (8,5 %) y múltiples órganos (12,8 %). En un estudio alemán se observó en casos con lesiones mal diferenciadas compromiso microscópico de los bordes en

el 6 % de los casos de gastrectomía subtotal, por lo que se indican estudios por congelación de los bordes de lesiones pobremente diferenciadas. Este es uno de los argumentos para realizar gastrectomía total en tumores pobremente diferenciados. (2)

- La gastrectomía subtotal se podría indicar en lesiones distales que permitan margen de resección ideal de 6 cm, menores de 3 cm, sin compromiso seroso y de histología intestinal. Se debe anotar que la gastrectomía proximal tiene más complicaciones que la gastrectomía total (61,8 % vs. 12,6 %) dadas básicamente por reflujo, estenosis esofágica, recaída tumoral (39,5 % vs. 4,8 %).

La sobrevida a cinco años suele ser similar en lesiones estado I y II con 41 % en gastrectomía total vs. 46 % en gastrectomía proximal, pero en lesiones estado III. La sobrevida para la gastrectomía total fue mejor con 38,4 % vs. 17,1 % para la gastrectomía proximal. (60, 68) En los tumores Tis a T1a N0 se indica la resección endoscópica. La resección paliativa se aplica solamente a las complicaciones causadas por el tumor primario, recaída, sangrado, obstrucción. (2, 10, 12)

- Para tumores T1N0, la resección gástrica puede ser modificada según la localización del tumor.
 - Gastrectomía con preservación pilórica para pacientes con tumores

en la porción media del estómago con margen distal al píloro > 4 cm.

- Gastrectomía proximal para tumores en los cuales más de la mitad del estómago distal puede ser preservado.
- Gastrectomía segmentaria permanece como investigación.

Algunas de las indicaciones recomendadas sobre disección ganglionar según la quinta edición de las guías japonesas para cáncer gástrico son las siguientes:

- En general, la disección D1 o D1+ está indicada para tumores cT1N0. Dado que los diagnósticos preoperatorios e intraoperatorios con respecto a la profundidad de la invasión tumoral y la afectación ganglionar siguen siendo poco fiables, la linfadenectomía D2 debe realizarse siempre que no se pueda descartar la posibilidad de afectación ganglionar.
- La disección D2 está indicada para tumores potencialmente curables cT2-T4, cualquier cN+, incluidos tumores cT1N+. El bazo debe conservarse en la gastrectomía total para el cáncer avanzado de la parte superior del estómago, siempre que el tumor no afecte la curvatura mayor.
- Disección del grupo 10 (hilio esplénico) con o sin esplenectomía para tumores del tercio superior del estómago que invaden la curvatura mayor. (70)

Otras recomendaciones

- Preservación del nervio vago: se informa que la preservación del ramo hepático del vago anterior y el ramo celiaco del vago posterior contribuyen a mejorar la calidad de vida y reducen la formación de cálculos, diarrea y pérdida de peso en el pop de gastrectomía. El ramo hepático puede ser preservado para mantener la función pilórica.
- Omentectomía: en tumores T1-T2 se puede preservar el epiplón a más de 3 cm de distancia de la arcada gastroepiploica. En casos T3 (compromiso del plano subseroso) las guías japonesas recomiendan la extirpación completa del omento.
- Bursectomía: para los tumores que penetran en la serosa de la pared gástrica posterior se había realizado con el objetivo de eliminar los depósitos tumorales microscópicos dentro de la cavidad omental. Sin embargo, un ensayo aleatorizado a gran escala (JCOG1001) ha negado el beneficio de supervivencia de este procedimiento, no solo para todos los pacientes registrados, sino también para subconjuntos con tumores T4a y tumores ubicados en la pared posterior. (70)

En 1995 Maruyama reportó la preservación del páncreas en gastrectomía total con una baja morbilidad y mortalidad. Estudios comparativos de disección D2 y D1 demostraron que la esplenectomía con disección linfática hiliar presentaba

una alta morbilidad y mal pronóstico. Noh y colaboradores presentaron una técnica de disección linfática hiliar con preservación del bazo en el Segundo Congreso Mundial de CG, en donde informó que la esplenectomía resultó en efectos adversos a corto plazo con similares resultados a largo plazo, preservando el bazo en la gastrectomía. (79)

Históricamente, se usaban incisiones grandes, sonda nasogástrica, drenajes con marcada incomodidad del paciente por dolor en la incisión, dolor de garganta y/o infección en el sitio de drenaje. Estudios consecutivos demuestran que no es necesario el uso rutinario de sonda nasogástrica o drenajes, se recomienda incisión mediana supraumbilical de < 15 cm en caso de técnica abierta. (82)

Valoración diseminación ganglionar

El componente de diseminación linfática en el CG es muy importante, ya que es una de las vías principales de diseminación de este tipo de carcinoma. Por este motivo, se han clasificado las cadenas ganglionares de drenaje linfático del estómago en varios grupos así: los perigástricos o N1, los adyacentes a troncos arteriales del tronco celiaco o N2, los distantes o N3, y los denominados N4 a adyacentes a la vena cólica media y los paraaórticos. Los grupos ganglionares perigástricos o N1 se dividen en grupos del 1 al 6 según su ubicación en el contorno gástrico: 1) paracardiales derechos,

2) paracardiales izquierdos, 3) curvatura menor, 4) curvatura mayor, 5) suprapilóricos y 6) infrapilóricos. Los adyacentes a troncos arteriales o N2 se dividen en: 7) gástrica izquierda, 8) hepática común, 9) tronco celiaco, 10) hilio esplénico, 11) se subdivide en 11p del origen de la arteria esplénica a la parte media del páncreas y 11d de la parte media del páncreas al hilio esplénico. (10, 12) Los distales o N3 son: 12) ligamento hepatoduodenal, 13) retropancreáticos o periduodenales, 14) base del mesenterio y los N4, 15) adyacentes a vena cólica media, y 16) paraaórticos.

Según la disección ganglionar se habla de disección D0, cuando hay una disección incompleta de los ganglios N1; disección D1, cuando se realiza resección gástrica distal o total, incluyendo el omento mayor y menor (estaciones 1-6), y disección

D2, cuando se realiza limpieza de las arterias del tronco celiaco; se puede incluir la esplenectomía con las cadenas 10 y 11 en las lesiones altas en la curvatura mayor proximal, (estaciones 7-11) (**Figura 20.13**), para algunos con extracción de la bolsa omental con la hoja anterior del mesocolon y disección D3 implica gastrectomía, omentectomía, resección de ganglios N1, N2 y N3, y la disección D4 implica gastrectomía, omentectomía, resección de ganglios N1, N2, N3 y N4 (estaciones 12-16, hepatoduodenales posteriores-paraaórticos). La importancia de esto radica en que pacientes con más de 15 ganglios en resecciones D2 o más de 20 ganglios en resecciones D3 tienen mayor supervivencia (9, 12, 67, 83) Siewert propone llamar disección D2 a las disecciones en las cuales se reconocen más de 25 ganglios en la patología. (84)

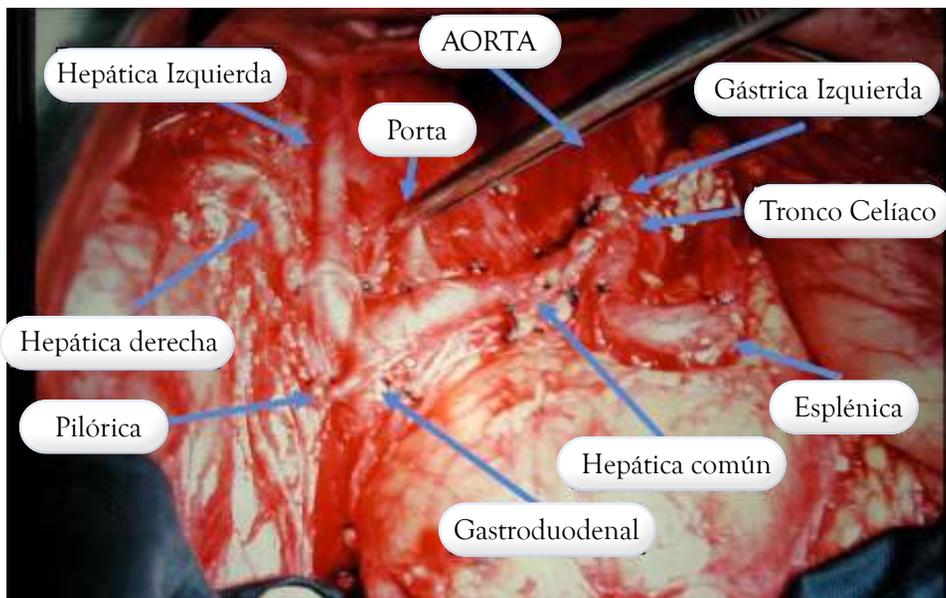


Figura 20.13. Disección D2.
Fuente: propiedad del autor.

Estudio prospectivo aleatorizado y controlado por investigadores japoneses mostró que la disección D3 se asoció con más complicaciones sin beneficios en la supervivencia comparado con la cirugía D2. Un estudio holandés publicado en 2010, con 15 años de seguimiento, demostró que la disección D2 tenía efectos benéficos en prevención de la recurrencia locoregional y la mortalidad relacionada con el cáncer sobre la disección D1. Un estudio en Taiwán demostró un efecto benéfico en la sobrevida sin mortalidad relacionada con la cirugía en los pacientes con disección D2. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la European Society for Medical Oncology Guidelines recomiendan la gastrectomía con disección D2 como el método estándar realizado solamente en centros especializados. (75, 83)

En la literatura sobre este tema, hay mucha discusión en cuanto a qué tipo de disección se debe realizar para mejorar el pronóstico de los pacientes. Un estudio japonés publicado en el 2008, que compara la disección D2 con la disección D2 más paraaórticos o D2 extendida, no demostró diferencia en la sobrevida a cinco años con 69,2 % para la D2 y 70,3 % para la D2 más paraaórticos. Un estudio holandés publicado en el 2004 sobre 711 pacientes comparando la disección D1 y D2 mostró un incremento de la morbilidad significativa del 25 % al 43 % respectivamente ($p < 0,001$); la mortalidad se incrementó significativamente del 4 % al 10 %, respectivamente ($p = 0,004$), sin diferencia

significativa en la sobrevida de 30 % a 35 % respectivamente. (10, 12) Este resultado cuestionó inicialmente la realización de los vaciamientos ganglionares más extensos en los países occidentales y no se aclaró hasta obtener los resultados del seguimiento a 15,2 años, donde se demostró la prevalencia de menores tasas de recurrencia locoregional y menores tasas de mortalidad relacionadas con el tumor en disecciones D2 (37 %) que con la D1 (48 %). Por estos motivos, hoy en día se recomienda la disección D2 para los tumores resecables en todo el mundo, realizada por cirujanos con experiencia. (15, 83)

Actualmente se explican estos resultados en la experiencia de los cirujanos japoneses dedicados a este tipo de patología con más de 100 gastrectomías realizadas por cada uno de ellos en hospitales que realizan más de 80 gastrectomías al año, a diferencia de los cirujanos occidentales que tenían volúmenes mucho menores con alrededor de 25 gastrectomías D3; en el 2009, en Estados Unidos el porcentaje de pacientes con adecuada linfadenectomía por cirugía de CG fue solo de 42 %, (85) tomando como parámetro la resección de 15 ganglios, diferencias que se han disminuido actualmente entre Occidente y Oriente en la medida en que estos procedimientos se concentran en sitios más especializados, logrando mejores resultados en la evolución perioperatoria y en la sobrevida. (2)

La disección D2 estándar no incluye pancreatometomía distal (estación 11) ni esple-

nectomía (estación 10). La disección de los ganglios linfáticos paraaórticos (D3) no demostró mejor efecto en la sobrevida que la disección D2; tampoco la disección de los ganglios a lo largo de la mesentérica superior. (14) La burssectomía es recomendada por los japoneses en los tumores que penetran la serosa de la cara posterior del estómago, pero no hay estudios que indiquen su beneficio. (16, 70, 77) La mortalidad y la morbilidad de gastrectomía en Japón y Corea es del 0-1,6 % y 13-20 %, respectivamente, mientras en

Estados Unidos la mortalidad y la morbilidad de la gastrectomía es del 5,5 % y 22,7 %, respectivamente. (86, 87)

Es muy importante que el cirujano, al terminar la cirugía, realice la disección de los diferentes grupos ganglionares en la pieza de patología para enviar estos grupos por separado al estudio histopatológico, con lo que usualmente se favorece un mayor recuento ganglionar por parte del patólogo, mejorando la calidad de la disección ganglionar (**Figura 20.14**).



Figura 20.14. Fijación de la pieza quirúrgica y disección de los grupos ganglionares para enviar a estudio de patología.

Fuente: propiedad del autor

Evolución de cirugía laparoscópica

En 1993 se introdujo la gastrectomía laparoscópica en CA por Kitano y colaboradores. En Corea en el 2004 se realizaron 740 gastrectomías laparoscópicas por CA (6,6 %), y en el 2009 se practicaron 3.783 (25,8 % de todas las gastrectomías

por CA). (82) La gastrectomía laparoscópica ha mostrado resultados similares a la gastrectomía abierta en cuanto a mortalidad, sobrevida a cinco años y sobrevida libre de enfermedad, 3,3 % vs. 6,7 %, 58,9 % vs. 55,7 %, y 57,3 % vs. 54,8 %, respectivamente. (12) Las ventajas de la resección laparoscópica sobre la abierta radica en menor sangrado intraoperatorio,

mejor control del dolor postoperatorio, corta estancia hospitalaria y menor incapacidad. (10, 88) Huscher y colaboradores, entre 1992 y 1996, condujeron

un estudio prospectivo comparando la gastrectomía laparoscópica con la abierta en 59 pacientes con lesiones distales (Tabla 20.6).

Tabla 20.6. Comparativo de gastrectomía laparoscópica y abierta

	Laparoscópica	Abierta
Perdidas sanguíneas	229 mL	391 mL (significativo)
Estadía hospitalaria	10,3 días	14,5 días (significativo)
Retorno a la dieta	5,1 días	7,4 días (significativo)
Morbilidad	26,7 %	27,6 % (no significativo)
Mortalidad	3,3 %	6,7 % (no significativo)
Sobrevivida a 5 años	58,9 %	55,7 % (no significativo)

Fuente: adaptada de (68, 88).

En otro trabajo se muestra cómo el tiempo operatorio es mayor en la técnica laparoscópica con 283 min vs. 195 min en la técnica abierta. (68) La disminución del tiempo quirúrgico en gastrectomía laparoscópica se observa después de 40 casos. La tendencia es ascendente en el número de casos realizados por laparoscopia, como se demuestra en la estadística de cirugías realizadas en Inglaterra del 2000 al 2010 que, sobre un total de 10.713 pacientes, 10.233 pacientes (95,5 %) se realizaron con técnica abierta y 480 (4,5 %) con técnica laparoscópica. Para el 2009, el 16,1 % de los pacientes se intervenían por vía laparoscópica. (86)

Un estudio coreano en el 2005 sobre 1.485 pacientes se encontró en gastrectomía laparoscópica una morbilidad del 14 % y una mortalidad del 0,6 % en manos de 10 cirujanos con la siguiente morbilidad:

problemas de las heridas (4,2 %), sangrado intraluminal (1,3 %), absceso intraabdominal (1,3 %), fístula anastomótica (1,3 %), sangrado intraabdominal (1,3 %). La cirugía robótica no ha probado ventaja sobre la cirugía laparoscópica. (82)

Valoración de compromiso hepático

Posterior a la resección curativa de adenocarcinoma gástrico, entre el 3,5 %-14 % de los pacientes experimentan recurrencia intrahepática. Puede haber resecciones hepáticas por lesiones sincrónicas o metacrónicas, cuyo tiempo de evolución entre la resección gástrica y la presencia de metástasis hepática fue en promedio de 10,5 meses con un rango entre 5-47 meses. Las indicaciones de resección hepática para metástasis de adenocarcinoma gástrico son metástasis solitaria, ausencia

de otras metástasis a distancia, función hepática favorable, buen estado general y consentimiento informado del paciente. El promedio de sobrevida posterior a resección hepática por metástasis fue a un año del 65 % y a cinco años del 39 %, con una sobrevida media de 31 meses. La sobrevida a tres años por lesiones reseca- das sincrónicas es del 33 % y la sobrevida post-resección de lesiones metacrónicas es del 38 %. En pacientes con múltiples lesiones hepáticas y/o a distancia son mane- jados con quimioterapia sistémica, pero la sobrevida media es de seis meses. (89) La ablación con radiofrecuencia puede re- presentar una alternativa válida a la resección quirúrgica en metástasis hepáticas < 3 cm o en pacientes no aptos para ciru- gía hepática mayor. Por último, las dosis altas de agentes citotóxicos a tumores en el hígado a través de la arteria hepática con efectos sistémicos mínimos pueden ser una estrategia eficaz para el control de múltiples metástasis hepáticas o con el fin de reducir los depósitos en el hígado an- tes de la subsiguiente resección hepática o ablación por radiofrecuencia. (75)

Quimioterapia

La resección completa del cáncer (R0) y la disección extendida (D2) son los únicos tratamientos curativos en cáncer gástrico. Teniendo en cuenta la presencia de una alta tasa de recurrencia locorregional, así como de metástasis distantes, según los porcentajes informados: recurrencia loco- rregional (19 %-42 %), recurrencia peri- toneal (21 %-72 %), recurrencia distante

(18 %-49 %). Se ha explorado el beneficio en la sobrevida al adicionar quimioterapia o quimiorradioterapia a la cirugía, pero la sola adición de radioterapia adyuvante no ha mostrado beneficio. En un metaanálisis realizado por el Gastric Group sobre 3.838 pacientes en 17 estudios se observó un promedio de sobrevida con la cirugía sola de 4,9 años y sobrevida con cirugía más quimioterapia de 7,8 años. En un estudio internacional (Corea, China y Taiwán; Classic), el estudio XELOX sobre 1.035 pacientes en el que se administra capecitabina + oxiplatino por seis me- ses, como terapia adyuvante, se observó sobrevida libre de enfermedad a los tres años del 74 % vs. sobrevida solo con ciru- gía del 59 %. A los cinco años, el grupo XELOX redujo en un 34 % el riesgo de muerte; se nota, sin embargo, presencia de eventos adversos grado 3-4 en el 49 % y toxicidad importante del 7 %. (16, 75)

En Occidente, los ensayos han mostrado que si la cirugía es subóptima, la quimio- terapia adyuvante no presenta beneficio significativo. En el sudoeste asiático, don- de los estándares quirúrgicos son exce- lentes, dos estudios han demostrado un beneficio de la quimioterapia adyuvante. En un estudio ACTS-SG en 1.059 pa- cientes japoneses con CG localizado, la quimioterapia adyuvante con oral fluoro- pyrimidina durante un año mejoró en un 33 % el tiempo de sobrevida. (13) En los casos de CG avanzado solo pocos agen- tes tienen nivel 1 de evidencia para me- jorar la sobrevida: docetaxel, cisplatino y trastuzumad. Desde el punto de vista

genético, se consideran importantes vías en la patobiología del cáncer gástrico, entre otros, ERBB2 (Her-2), angiogénesis, fosfatidilinositol-3 kinasa (PI3K), AKT, mTOR, c-MET, receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR2).

El receptor alfa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia de los receptores ERBB. El EGFR es un factor pronóstico en cáncer gástrico, pero ha sido infructuosa su utilización en cáncer gástrico avanzado; por el contrario, la proteína Her-2 neu que se encuentra sobreexpresada en el

9 % al 38 % de los casos de cáncer gástrico avanzado ha resultado ser, no solo pronóstica, sino también un objetivo terapéutico. El HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano) se ha valorado en varios estudios, uno de los cuales consistió en comparar la sobrevida de pacientes con cáncer gástrico avanzado con HER 2 positivo y los pacientes con HER2 negativo, tratados con trastuzumad. El trastuzumad es un anticuerpo monoclonal humanizado con blanco en los receptores HER2, la terapia consistió en administrar fluoruracilo o capecitabina y trastuzumab.

Pacientes 364	sobrevida con trastuzumad	sobrevida sin trastuzumad
HER2 (+) (15,9 %)	24,7 meses	13,5 meses
HER2 (-) (84,1 %)	13,9 meses	13,9 meses

(90)

El estudio TOGA con pacientes que tienen Her-2 elevado o sobreexpresado comparado con quimioterapia vs. quimioterapia más trastuzumab, mostrando mejoría de la sobrevida de 10 a 13 meses en los pacientes tratados con trastuzumab, aun cuando una revisión de la FDA mostró un beneficio más reducido en los pacientes que recibieron trastuzumab de solo 2,5 meses.

El Lapatinib, que es un inhibidor oral de tirosina kinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico tipo 1 y 2, se encuentra bajo investigación. El Met (receptor del factor de crecimiento de hepatocitos) es un receptor de membrana que es

requerido para la cicatrización de heridas y la embriogénesis. El factor de crecimiento del hepatocito (factor *scatter*) tiene actividad en las tirosinokinasas y es ligado por el c-Met, que al ser un oncogén facilita la invasión, migración y angiogénesis. La amplificación del c-Met (3 %-10 %), la mutación (2 %-5 %) y la sobreexpresión (40 %) han sido descritas en cáncer gástrico. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado y con sobreexpresión del c-Met tienen un corto intervalo libre de enfermedad posterior a la resección del tumor. Medicamentos como el PHA-665752, foretinib y rilotumumab se encuentran en estudio para estos pacientes. El FGFR (receptor del factor de crecimiento fibro-

blástico) es un oncogén que regula la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia, y juega un rol en la angiogénesis y reparo de heridas. Las células de cáncer gástrico con sobreexpresión de FGFR son sensibles a los inhibidores de FGFR. El dovitinib es un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular y tiene eficacia en los cánceres gástricos con amplificación del FGFR; otros genes en esta vía son GATA4, GATA6 y KLF5, frecuentemente amplificados en cáncer gástrico. (13)

Dentro de las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante sobre la adyuvante o postoperatoria son las siguientes:

1. Debido a que usualmente el estado de salud preoperatorio es mejor, se puede utilizar una dosis completa de quimioterapia.
2. El abastecimiento sanguíneo y la arquitectura de los vasos linfáticos puede jugar un papel en la destrucción de las células tumorales por la quimioterapia, y estas no están alteradas antes del procedimiento quirúrgico.
3. La disminución de la masa tumoral puede conducir a mayores tasas de resección R0.
4. Las micrometástasis se están tratando en el menor tiempo posible.
5. Hay una reducción de la contaminación de la cavidad con el tumor por una esterilización del tumor.
6. El tratamiento preoperatorio ofrece la posibilidad de una prueba de aplicación *in vivo* del régimen de la terapia.
7. El tratamiento posoperatorio eventual se puede adaptar a la respuesta individual del tratamiento preoperatorio.
8. La quimioterapia preoperatoria suele ser mejor tolerada que la quimioterapia posoperatoria. (15, 91)

El estudio MAGIG (2006) se realiza en pacientes randomizados a quimioterapia preoperatoria y cirugía vs. cirugía sola, con 501 pacientes, quimioterapia: tres ciclos preoperatorios y tres ciclos POP de epirubicina, cisplatino, cinco fluoruracilo.

	Quimioterapia más cirugía	Cirugía sola
Complicación	46 %	45 %
Mortalidad	5,6 %	5,9 %
Sobrevida a 5 años	36 %	23 %

(Adaptado de 91)

El estudio francés FNLCC ACCORD 07 FFCO 9703 del 2007, pero publicado

en el 2011, incluyó pacientes con cáncer gástrico o adenocarcinoma esofágico ad-

ministrando 2-3 ciclos de 5 FU y cisplatino; se utilizaron ciclos posoperatorios y se observó respuesta o enfermedad estable

en el compromiso linfático, con 113 pacientes con quimioterapia y cirugía, y 111 pacientes con solo cirugía (Tabla 20.7).

Tabla 20.7. Sobrevida comparativa

	Quimioterapia y cirugía	Cirugía
Resección R0	84 %	73 %
Sobrevida 5 años	38 %	24 %

Fuente: adaptada de (91).

El estudio EORTC 40954 (1999) utilizó quimioterapia preoperatoria con cisplatino, 5 FU y ácido folínico en casos localmente avanzados, CA gástrico resecable o

de unión gastroesofágica, todos con resección D2. Se hizo quimioterapia preoperatoria en 72 pacientes, y cirugía sola en 72 pacientes (Tabla 20.8).

Tabla 20.8. Resultados comparativos

	Quimioterapia y cirugía	Cirugía
Resección R0	81,9 %	66,7 %
Nódulos positivos	19,1 %	38,6 %
Complicaciones POP	27,1 %	16,2 %
Muertos	4,3 %	1,5 %
Sobrevida	64,6 meses	52,2 meses

Fuente: adaptada de (75, 91).

La quimioterapia se indica en lesiones no resecables, recurrencia, posterior a resecciones no curativas R2, en quienes las condiciones generales o las funciones de órganos mayores están preservadas, en concreto, en pacientes con estado funcional 0-2 con enfermedad no resecable T4b extensa enfermedad ganglionar, metástasis hepáticas, diseminación peritoneal u otra enfermedad, M1. (60)

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que hace blanco en el componente

extracelular del EGFR (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico) HER2. La familia de los HER regula el crecimiento celular, supervivencia, adhesión, migración y diferenciación, que se amplifican o debilitan en las células cancerosas. (92) El trastuzumab induce la citotoxicidad e inhibición celular, dependiendo de las señales HER2. Los mecanismos de resistencia al trastuzumab son por alteraciones de la estructura del HER2 o de sus alrededores, por desregulación del HER2, por interacción del HER2 con otros receptores

de membrana. El PI3K-Akt es una de las vías de señalización del HER2; la frecuencia de mutaciones del PI3K y el homólogo tensina y fosfato (PTEN) causan inactivación de la señal. La frecuencia de las mutaciones de PI3K y PTEN han sido reportadas del 4 % al 25 % y del 16 % al 77 %, respectivamente. La sobreexpresión del HER2 esta correlacionada significativamente con la expresión del PAkt en los tejidos de cáncer gástrico. Las mutaciones PI3K y la inactivación PTEN pueden afectar la efectividad de la terapia blanco en HER2. La mutación PI3K es alta en los tumores T4, con 21,4 %, y baja en los tumores T2, con 6,4 %. (93)

El factor de crecimiento del endotelio vascular es el más potente controlador de angiogénesis en tumorigenesis, ya que aumenta la permeabilidad microvascular; en cáncer gastroesofágico se encuentra sobreexpresado en más del 60 % de los casos, más frecuente que los HER2/neu y su sobreexpresión se correlaciona con estado avanzado, alto riesgo de recurrencia y pobre sobrevida. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial. El estudio AVAGAST (bevacizumab + capecitabina) no marcó una clara diferencia en la sobrevida con 12,1 meses vs. 10.1 meses de placebo + quimioterapia. (16)

Los resultados preliminares de la resección gástrica potencialmente curable del tumor primario y HIPEC (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica) en pacien-

tes sin carcinomatosis peritoneal abierta, a pesar de la detección del tumor libre en células en el lavado peritoneal, son alentadores. La quimiorradiación adyuvante lleva a un promedio de sobrevida a cinco años de 36 meses, comparado con 27 meses con la sola cirugía. La recurrencia locorregional con quimiorradioterapia fue de 19 %, y con cirugía sola de 29 %. (75) La radioterapia se indica en dosis de 45 a 50,4 Gy, en dosis de 1,8 Gy por día. (12, 21)

Manejo posoperatorio según el estadiaje de la lesión

Los esquemas planteados van variando en el tiempo con la aparición de nuevos resultados en estudios, así como el desarrollo de la terapia molecular que marcará la tendencia del tratamiento al futuro.

Tumores Tis, T1a, T1b N0 o T2 N0 -----
----- Observación.

Tumores T2 N0 (pobremente diferenciados, con invasión linfovascular, invasión neural o en paciente de 50 años) -----
Quimioterapia POP.

Tumores T3 - T4 con nódulos positivos y resección R0 o los pacientes con resección R1 ----- Radioterapia + 5FU.

Resecciones R2----- Radioterapia + 5FU o quimioterapia

CA locoregional no resecable -----
Radioterapia con sensibilización concomitante con 5FU.

En CA avanzado con HER2 positivo -----
----- Trastuzumab + quimioterapia. (12)

La quimioterapia paliativa en lesiones no resecables, basada en ECF (epirubicin, cisplatino y 5FU), tienen un tiempo medio de progresión de 4-5 meses y tiempo de sobrevida de 7-10 meses. (10, 94)

En el futuro, el tratamiento del cáncer gástrico se centralizará en terapia molecular personalizada adaptada. Para lograrlo será necesaria la colaboración de las diferentes disciplinas, así que los cirujanos y los clínicos deben prever un futuro con oncología de precisión genómica. (79)

Manejo paliativo

Los cuidados paliativos se definen mejor como el cuidado total activo de los pacientes cuya enfermedad no responde a tratamiento curativo. El objetivo principal del tratamiento paliativo es mejorar la calidad de vida de los pacientes, y no necesariamente el tiempo de sobrevida. Las lesiones avanzadas pueden causar sangrado, perforación y obstrucción, y la gravedad de estas manifestaciones pueden ir de leve a severo, electivo a urgencia. Las indicaciones del manejo paliativo son mejoría de los síntomas, manejo del dolor, mantenimiento de la independencia del paciente, disminución de la hospita-

lización, mejora de la imagen corporal, minimización de la carga de atención.

Las siguientes sintomatologías pueden requerir un manejo dentro del apoyo para mejorar la calidad de vida del paciente en manejo paliativo:

- **Sangrado.** El sangrado es común en pacientes con cáncer gástrico; en el 1 %-8 % de los casos, este puede provenir directamente del tumor, fenómenos relacionados con el tumor o como consecuencia de la terapia. En los pacientes con sangrado se debe realizar con prontitud una endoscopia con intervenciones hemostáticas apropiadas según los hallazgos. Se consideran factores del mal pronóstico para control del sangrado las lesiones gástricas > 2 cm y lesiones Forrest 1a y 1b. Las lesiones < 2cm y las lesiones con vaso visible se consideran indicativas de control endoscópico. Cuando la endoscopia no resuelve, la radiología intervencionista con embolizaciones angiográficas puede controlar el sangrado. En caso de sangrado crónico por cáncer gástrico se puede intentar controlar con terapia de radiación externa. (68, 95)
- **Obstrucción.** Inicialmente, se debe llevar a cabo manejo endoscópico con dilatación con balón, que es una medida muy transitoria, por lo cual se prefiere la colocación de prótesis metálicas autoexpandibles. En casos muy selectos, se debe tener en cuenta la cirugía con

derivación gastroyeyunal o gastrectomía; ocasionalmente se puede establecer un acceso enteral para hidratación y nutrición, si no se logra el acceso endoscópico con gastrostomía o colocación de sonda yeyunal. Jeurnink y colaboradores realizaron un estudio entre

2006 y 2008 comparando la colocación de prótesis endoscópica (21 pacientes) y la gastroyeyunostomía (18 pacientes) en pacientes con obstrucción del estrecho de salida gástrica por diferentes neoplasias, principalmente de páncreas encontrando lo siguiente: (68)

	Prótesis	Gastroyeyunostomía
Retorno a la dieta	5 días	8 días
Estancia hospitalaria	7 días	15 días
Obstrucción recurrente	23.8 %	5.6 %
Reintervención	33.3 %	11.1 %

(Adaptado de 68)

- **Dolor.** Par la terapia de radiación externa y la quimioterapia, se deben seguir las guías de oncología clínica con el fin de tratar el dolor en cáncer del adulto. En caso de dolor severo posterior a la colocación de una prótesis se debe tratar con el retiro de la prótesis una vez se establezca la naturaleza incontrolable del dolor.
- **Náusea y/o vómito.** Se deben seguir las guías de oncología para control de la emesis. (1, 12)

se deben tener en cuenta los suplementos de vitamina B12 mensual o bimensual en los casos de gastrectomía total, y el control endoscópico anual.

El valor potencial de un programa de seguimiento en pacientes que tienen cirugía por cáncer es determinar la recurrencia en fase temprana y en periodo asintomático, así como identificar complicaciones asociadas con la cirugía y recolectar datos de seguimiento. Se recomienda un programa de seguimiento posoperatorio para casi todos los tipos de cáncer en las directrices internacionales, incluso aunque el valor de la vigilancia postoperatoria permanece polémico. La recurrencia es el factor más importante asociado a la muerte, incluso posterior a gastrectomía potencialmente curativa, y más de 2/3 de las recurrencias ocurren en los tres primeros años y menos

Seguimiento

En los posoperatorios de gastrectomías por cáncer se suelen indicar controles cada 3-6 meses por 1-3 años, cada seis meses, por 3-5 años y, luego, de manera anual. Asimismo,

del 10 % después de cinco años. Dada la baja supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico en la recurrencia usualmente solo es posible terapia paliativa.

Las principales razones para llevar a cabo el seguimiento son las siguientes:

- Se buscan tres objetivos principales:
 - Detección de recidivas locales o distales.
 - Detección de cánceres metacrónicos en el remanente gástrico que tiene una incidencia de 0,6 %-3 % en CA temprano.
 - Detectar efectos a largo plazo o tardíos del tratamiento quirúrgico, síntomas severos en el 1 % al 2 %.
- 4- recolección de los datos de los resultados para evaluar la eficacia de los tratamientos y 5- con fines de investigación.
- Recurrencia. Los patrones de recurrencia del CA gástrico son clasificados como locorreregionales, peritoneales, hematógenos. El locorre regional se ubica en los márgenes de resección, nódulos linfáticos o en el lecho de la operación dentro de la región de la resección, por debajo del diafragma, el hígado, por encima del páncreas y la herida abdominal. El margen de resección proximal es esófago, remanente gástrico, anastomosis, y el margen de resección distal des muñón duodenal.
- Recurrencia peritoneal. Es definida como la recurrencia en la cavidad ab-

dominal a causa de distribución intraperitoneal, incluyendo metástasis visceral, fondos de saco pélvicos, pericolecocianos e infiltración periuretral.

- Recurrencia hematógena. Se ha definido como cualquier lesión metastásica detectada en órganos distantes.

Los recientes avances en la quimioterapia han logrado una considerable regresión del tumor con una media supervivencia global de entre 6 y 13 meses. Hasta la fecha, a pesar de estos resultados, no hay clara evidencia de que el tratamiento de una recurrencia detectada en etapa temprana mejore los resultados.

Quimioprevención

Los principales agentes en quimioprevención son *Helicobacter pylori* y antiinflamatorios no esteroideos. La evolución de gastritis no atrófica a gastritis atrófica y metaplasia intestinal es de aproximadamente doce años; no todos los individuos contaminados con *Helicobacter pylori* desarrollan gastritis crónica, por lo que el desarrollo del cáncer se considera un proceso multifactorial con factores del huésped, medioambiente como la dieta y *H. pylori*. La erradicación del *H. pylori* se recomienda en áreas de alta incidencia, especialmente antes de establecerse lesiones precancerosas. (37)

La aspirina, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores COX2 tienen efectos

inhibitorios en la síntesis de prostaglandinas por inhibición de las enzimas COX. Hay dos isómeros de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2. El COX-1 está relacionado con la citoprotección de la mucosa. El COX-2 tiene relaciones con la inflamación, el dolor y la carcinogénesis, media la señalización mitogénica del factor de crecimiento, y regula a la baja la apoptosis; por lo tanto, promueve el crecimiento del tumor. La aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos inhiben selectivamente ambos COX-1 y COX-2. (37)

En la dieta se consideran factores de riesgo incrementado de cáncer gástrico: los nitratos, carbohidratos y la sal que preserva alimentos, especialmente en relación con el cáncer de variedad intestinal, el incremento del riesgo relativo con la ingesta de 1 g de sal al día es del 8 %. Estudios recientes sugieren un riesgo del 50 % mayor con el consumo de verduras y alimentos en escabeche (vinagre), asociación que se da más fuerte en China y Corea. Algunos factores de riesgo disminuido de cáncer gástrico son las frutas frescas y vegetales en general, como las verduras sin almidón, cebolla, ajo, la vitamina A, C y E, ya que se consideran antioxidantes. (6, 36) Además de estas medidas dietéticas, se tiene dentro de las estrategias para la prevención la preservación de los alimentos con métodos seguros, el no fumar y la mejora de las condiciones sanitarias. (8)

El té verde contiene polifenoles que son poderosos antioxidantes que actúan como agentes de quimioprevención. En

una revisión de la literatura se encontraron 17 estudios, de los cuales hay diez estudios de casos y controles, de los que siete encuentran una relación negativa o inversa, tres no encuentran relación, mientras que en estudios de cohorte se encuentran siete de los cuales uno presenta una relación inversa, cinco no encuentran relación y uno encuentra una relación positiva. Por el momento, se considera que hay insuficiente información para soportar que el té verde reduce el riesgo de cáncer gástrico. (96)

Los estudios de quimioprevención en lesiones precursoras como atrofia, metaplasia intestinal, utilizando ácido ascórbico, betacarotenos o vitamina E, han tenido resultados contradictorios. En los estudios que revelan resultados favorables, el efecto desaparece seis años después de suspender los antioxidantes; en otros estudios, comparando la quimioprevención con placebo, no se revelan cambios en la evolución de las lesiones precursoras. (33)

Referencias

1. Cunningham SC, Schulick RD. Palliative management of gastric cancer. *Surg Oncol.* 2007;16(4):267-75. DOI: 10.1016/j.suronc.2007.08.004.
2. De Steur WO, Dikken JL, Hartgrink HH. Lymph node dissection in resectable advanced gastric cancer. *Dig Surg.* 2013;30(2):96-103. DOI: 10.1159/000350873

3. Grabsch H, Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg.* 2013;30(2):150-8. DOI: 10.1159/000350876
4. Uedo N, Yao K, Ishihara R. Screening and treating intermediate lesions to prevent gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):317-35. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.007
5. The Global Cancer Observatory [sede web]*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021. *Cancer Today*. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
6. Correa P. Gastric cancer: Overview. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013;42(2):211-7. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002
7. De Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013;42(2):219-40. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.003
8. Hartgrink HH, Kodera Y. Current diagnosis and treatment of gastric cancer: where East meets West. *Dig Surg.* 2013;30(2):91. DOI: 10.1159/000350963
9. Muñoz A. Neoplasias gástricas malignas. En: Landazábal G, editor. *Endoscopia y patología biliodigestiva*. Bogotá: Ediciones Médicas Latinoamericanas; 2011. p.137-66.
10. Viudez-Berral A, Miranda-Murua C, Arias-de-la-Vega F, Hernández-García I, Artajona-Rosino A, Díaz-de-Liaño Á, et al. Current management of gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(3):134-41. DOI: 10.4321/s1130-01082012000300006
11. Ministerio de Salud. *Guía Clínica AUGE Cáncer Gástrico*. Santiago: Minsal, 2006.
12. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, Bentrem DJ, D'Amico TA, Das P, et al. Gastric cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(4):378-409. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0030
13. Wadhwa R, Taketa T, Sudo K, Blum M, Ajani J. Modern oncological approaches to gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):359-69. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.011
14. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(5):50-4. DOI: 10.1093/annonc/mdq164
15. Fujitani K. Overview of adjuvant and neoadjuvant therapy for resectable gastric cancer in the East. *Dig Surg.* 2013;30(2):119-29. DOI: 10.1159/000350877

16. Lee JH, Kim KM, Cheong JH, Noh SH. Current management and future strategies of gastric cancer. *Yonsei Med J.* 2012;53(2):248-57. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.248
17. The Global Cancer Observatory [sede web]*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021. *Cancer Today*. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
18. World Health Organization [sede web]*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. *WHO Cancer Mortality Database*. Disponible en: <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>
19. Vaughan TL. Diet and upper gastrointestinal cancers: in search of dark matter. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(9):1137-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.024
20. Kamada T, Kurose H, Yamanaka Y, Manabe N, Kusunoki H, Shiotani A, *et al.* Relationship between gastroesophageal junction adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Digestion.* 2012;85(4):256-60. DOI: 10.1159/000336352
21. Uppal D, Powell S. Genetics/genomics/proteomics of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013;42(2):241-60. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.005
22. Yakirevich E, Resnick M. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):261-84. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.004
23. Ma GF, Liu YM, Gao H, Miao Q, Luo TC, Zeng XQ, *et al.* HER2 mRNA status contributes to the discrepancy between gene amplification and protein overexpression in gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2014;59(2):328-35. DOI: 10.1007/s10620-013-2925-1
24. Chung HW, Lim JB. Role of the tumor microenvironment in the pathogenesis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1667-80. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1667
25. Lee HJ, Song IC, Yun HJ, Jo DY, Kim S. CXC chemokines and chemokine receptors in gastric cancer: From basic findings towards therapeutic targeting. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1681-93. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1681
26. Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, Schrader KA, Oliveira C, Karam R. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risk? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:55. DOI: 10.21037/tgh.2019.07.02
27. Van Domselaar F, Correa D, Vaccaro C, Redal M, Van Domselaar R, Huntsman D, *et al.* Cáncer Gástrico difuso hereditario (CGDH): presentación de

- una familia con una nueva mutación del gen CDH1. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2007;37(3):158-63.
28. Xu G, Shen J, Ou Yang X, Sasahara M, Su X. Cancer stem cells: the 'heartbeat' of gastric cancer. *J Gastroenterol.* 2013;48(7):781-97. DOI: 10.1007/s00535-012-0712-y
 29. Furth J, Kahn M, Breedis C. The Transmission of Leukemia of Mice with a Single Cell. *Am J Cancer.* 1937;31(2):276-82.. DOI: 10.1158/ajc.1937.276
 30. Stojnev S, Krstic M, Ristic-Petrovic A, Stefanovic V, Hattori T. Gastric cancer stem cells: therapeutic targets. *Gastric Cancer.* 2014;17(1):13-25. DOI: 10.1007/s10120-013-0254-x
 31. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science.* 2004;306(5701):1568-71. DOI: 10.1126/science.1099513
 32. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Rev Colomb Cir.* 2011;26:111-7.
 33. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Recent updates of precisión therapy for gastric cancer: Towards optimal tailored management. *World J Gastroenterol.* 2016;22(19):4638-50. DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4638
 34. Zullo A, Hassan C, Repici A, Annibale B. Intestinal metaplasia surveillance: searching for the road-map. *World J Gastroenterol.* 2013;19(10):1523-6. DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1523
 35. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Espósito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365-88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
 36. Ubukata H, Nagata H, Tabuchi T, Konishi S, Kasuga T, Tabushi T. Why is the coexistence of gastric cancer and duodenal ulcer rare? Examination of factors related to both gastric cancer and duodenal ulcer. *Gastric Cancer.* 2011;14(1):4-12. DOI: 10.1007/s10120-011-0005-9
 37. Tan V, Wong B. Gastric cancer chemoprevention: the current evidence. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013;42(2):299-316. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.02.001
 38. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE, et al. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas

- en Colombia. *Colomb Med.* 2003;34(3):124-31.
39. Valdivia Roldán M. Gastritis y Gastropatías. *Rev Gastroenterol Perú.* 2011;31(1):38-48.
 40. Rautelin H, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2003;8(1):13-20. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2003.00168.x
 41. Areia M, Carvalho R, Cadime A, Gonçalves F, Dinis-Riberiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter.* 2013;18(5):325-37. DOI: 10.1111/hel.12050
 42. Oliveros R, Pinilla R, Facundo H, Sánchez R. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019;34(2):177-89. DOI: 10.22516/25007440.394
 43. Pineda L, Otero W, Gómez M, Arbeláez V, Otero E. Enfermedad estructural y valor predictivo de la historia clínica en pacientes con dispepsia no investigada. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2004;19(1):13-25.
 44. Allum W, Blazeby J, Griffin M, Cunningham D, Jankowski J, Wong R, *et al.* Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011;60(11):1449-72. DOI: 10.1136/gut.2010.228254
 45. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019;68(9):1545-75. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318126
 46. Fassan M, Baffa R, Kiss A. Advanced precancerous lesions within the GI tract: The molecular background. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(2):159-69. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.009
 47. Arias L, Bernal B, Cuspoca A. Supresión tumoral por microRNA en el cáncer gástrico. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2016;15(4):222-30. DOI: 10.1016/j.gamo.2016.07.003.
 48. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literatura by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer.* 2014;17(1):26-33. DOI: 10.1007/s10120-013-0259-5
 49. Bornschein J, Selgrad M, Wex T, Kuester D, Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer.

- BMC Gastroenterol. 2012;12:10. DOI: 10.1186/1471-230X-12-10
50. Boda T, Ito M, Yoshihara M, Kitamura Y, Matsuo T, Oka S, *et al.* Advanced method for evaluation of gastric cancer risk by serum markers: determination of true low-risk subjects for gastric neoplasm. *Helicobacter*. 2014;19(1):1-8. DOI: 10.1111/hel.12101
51. O'Connor A, McNamara D, O'Moráin CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD009322. DOI: 10.1002/14651858.CD009322.pub2
52. Emura F, Wang A. Disección endoscópica de la submucosa en cáncer gastrointestinal temprano. Landazábal G, editor. *Endoscopia y patología bilingüística*. Bogotá: Ediciones Médicas Latinoamericanas; 2011. p. 427-36.
53. Li TT, Liu H, Yu J, Shi GY, Zhao LY, Li GX. Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells. *World J Gastroenterol*. 2018;24(21):2236-46. DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2236
54. An X, Sarmiento C, Tan T, Zhu H. Regulation of multidrug resistance by microRNAs in anti-cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2017;7(1):38-51. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.09.002
55. Link A, Kupcinskas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3313-29. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3313
56. Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, *et al.* Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *British Journal of Cancer*. 2010;102(7):1174-9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605608
57. Karkhane M, Lashgarian HE, Hormozi M, Fallahi S, Cheraghipour K, Marzban A. Oncogenesis and Tumor Inhibition by MicroRNAs and its Potential Therapeutic Applications: A Systematic Review *MicroRNA*. 2020;9(3):198-215. DOI: 10.2174/2211536608666191104103834
58. Yamamoto H, Watanabe Y, Maehata T, Morita R, Yoshida Y, Oikawa R, *et al.* An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: Insights from bench to bedside and viceversa. *World J Gastroenterol*. 2014;20(14):3927-37. DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3927
59. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):101-12. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5

60. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer*. 2011;14(2):113-23. DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4
61. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editores. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8.^a ed. Wiley Blackwell, 2017.
62. Marano L, D'Ignazio A, Cammillini F, Angotti R, Messina M, Marrelli D, *et al*. Comparison between 7th and 8th edition of AJCC TNM staging system for gastric cancer: old problems and new perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:22. DOI: 10.21037/tgh.2019.03.09
63. Lei Z, Tan IB, Das K, Deng N, Zouridis H, Pattison S, *et al*. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology*. 2013;145(3):554-65. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.010
64. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9. DOI: 10.1038/nature13480.
65. Chivu-Economescu M, Matei L, Necula LG, Dragu DL, Bleotu C, Diaconu CC. New therapeutic options opened by the molecular classification of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2018;24(18):1942-61. DOI: 10.3748/wjg.v24.i18.1942
66. Saka M, Katai H, Fukagawa T, Nijjar R, Sano T. Recurrence in early gastric cancer with lymph node metastasis. *Gastric Cancer*. 2008;11(4):214-8. DOI: 10.1007/s10120-008-0485-4
67. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):317-28. DOI: 10.1245/s10434-006-9218-2
68. Blakely AM, Miner TJ. Surgical considerations in the treatment of gastric cancer. *Gastroenterol Clin N Am*. 2013;42(2):337-57. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.010
69. Nagler A, Aslanian H, Siddiqui U. Endoscopic ultrasound and gastric lesions. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(3):215-21. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318205e150
70. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24:1-21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y
71. Sung CM, Hsu CM, Hsu JT, Yeh TS, Lin CJ, Chen TC, *et al*. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer. *World J*

- Gastroenterol. 2010;16(41):5252-6. DOI: 10.3748/wjg.v16.i41.5252
72. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, *et al.* A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9(4):262-70. DOI: 10.1007/s10120-006-0389-0
73. Sekiguchi M, Sekine S, Oda I, Nonaka S, Suzuki H, Yoshinaga S, *et al.* Risk factors for lymphatic and venous involvement in endoscopically resected gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2013;48(6):706-12. DOI: 10.1007/s00535-012-0696-7
74. Abe S, Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S, Odagaki T, *et al.* Short-and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated early gastric cancer. *Endoscopy*. 2013;45(9):703-7. DOI: 10.1055/s-0033-1344396
75. Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, *et al.* Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(7):1635-49. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635
76. Yoon H, Kim SG, Choi J, Im JP, Kim JS, Kim WH, *et al.* Risk factors of residual or recurrent tumor in patients with a tumor-positive resection margin after endoscopic resection of early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2013;27(5):1561-8. DOI: 10.1007/s00464-012-2627-3
77. Mihmanli M, Ilhan E, Oguz Idiz U, Alemdar A, Demir U. Recent developments and innovations in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(17):4307-20. DOI: 10.3748/wjg.v22.i17.4307
78. Sekiguchi M, Suzuki H, Oda I, Abe S, Nonaka S, Yoshinaga S, *et al.* Favorable long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for locally recurrent early gastric cancer after endoscopic resection. *Endoscopy*. 2013;45(9):708-13. DOI: 10.1055/s-0033-1344332
79. Choi Y, An JY, Kim HI, Cheong JH, Hyung WJ, Noh SH. Current practice of gastric cancer treatment. *Chin Med J*. 2014;127(3):547-53.
80. Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer. *Dig Surg*. 2013;30(2):104-11. DOI: 10.1159/000350875
81. Son SY, Park JY, Ryu KW, Eom BW, Yoon HM, Cho SJ, *et al.* The risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer patients who underwent endoscopic resection: is the minimal lymph node dissection applicable? A retrospective study. *Surg Endosc*. 2013;27(9):3247-53. DOI: 10.1007/s00464-013-2901-z

82. Lee HJ, Yang HK. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Dig Surg.* 2013;30(2):132-41. DOI: 10.1159/000350884
83. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-49. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X
84. Kodera Y. Surgery for gastric cancer: has the East versus West issue been solved? *Dig Surg.* 2013;30(2):92-5. DOI: 10.1159/000350883
85. Dubecz A, Solymosi N, Schweigert M, Stadlhuber RJ, Peters JH, Ofner D, *et al.* Time trends and disparities in lymphadenectomy for gastrointestinal cancer in the United States: a population-based analysis of 326,243 patients. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(4):611-9. DOI: 10.1007/s11605-013-2146-0
86. Mamidanna R, Almoudaris A, Bottle A, Aylin P, Faiz O, Hanna G. National outcomes and uptake of laparoscopic gastrectomy for cancer in England. *Surg Endosc.* 2013;27(9):3348-58. DOI: 10.1007/s00464-013-2916-5.
87. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD001964. DOI: 10.1002/14651858.CD001964.pub2.
88. Bracale U, Pignata G, Lirici MM, Hüscher CG, Pugliese R, Sgroi G, *et al.* Laparoscopic gastrectomies for cancer: The ACOI-IHTSC national guidelines. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012;21(5):313-9. DOI: 10.3109/13645706.2012.704877
89. Baek HU, Kim SB, Cho EH, Jin SH, Yu HJ, Lee JI, *et al.* Hepatic resection for hepatic metastases from gastric adenocarcinoma. *J Gastric Cancer.* 2013;13(2):86-92. DOI: 10.5230/jgc.2013.13.2.86
90. Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahari D, *et al.* Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer.* 2013;16(2):261-7. DOI: 10.1007/s10120-012-0179-9
91. Schuhmacher C, Reim D, Novotny A. Neoadjuvant treatment for gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2013;13(2):73-8. DOI: 10.5230/jgc.2013.13.2.73
92. Roa I, Slater J, Carvajal D, Schalper K, de Toro G, Ares R, *et al.* Expresión y amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico avanzado. *Rev Med Chil.* 2013;141(11):1411-9. DOI: 10.4067/S0034-98872013001100007
93. Sukawa Y, Yamamoto H, Noshio K, Ito M, Igarashi H, Naito T, *et*

- al.* HER2 expression and PI3K-Akt pathway alterations in gastric cancer. *Digestion*. 2014;89(1):12-7. DOI: 10.1159/000356201
94. D'Ugo D, Biondi A, Tufo A, Persiani R. Follow-up: The evidence. *Dig Surg*. 2013;30(2):159-68. DOI: 10.1159/000350878.
95. Koh KH, Kim K, Kwon DH, Chung BS, Sohn JY, Ahn DS, *et al.* The successful endoscopic hemostasis factors in bleeding from advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):397-403. DOI: 10.1007/s10120-012-0200-3
96. Hou IC, Amarnani S, Chong MT, Bishayee A. Green tea and the risk of gastric cancer: Epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2013;19(24):3713-22. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3713

Tratado

“El Estómago”

Tomo I



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Órgano consultor del Gobierno Nacional en temas de salud y educación médica.
Creada por Ley 70 de 1950, modificada por Ley 96 de 1928, Ley 60 de 1976, Ley 100 de 1993



WEO

World Endoscopy
Organization



Asociación Colombiana
de Endoscopia Digestiva



Asociación Colombiana
de Gastroenterología

Fundada en 1947



ASOCIACIÓN
COLOMBIANA
DE CIRUGÍA