TEMA: GASTRITIS CRONICA, ATROFIA Y METAPLASIA INTESTINAL: DIAGNOSTICO CLÍNICO, PATOLÓGICO Y ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA

Dra. Pérez Aisa A[1], Dra. Cuatrecasas M[2].

Unidad de Digestivo. Hospital Universitario Costa del Sol. Marbella. Málaga [1]. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clinic de Barcelona. Universidad de Barcelona. [2]

INTRODUCCION

Durante los últimos años se han publicado múltiples documentos de posicionamiento que sostienen posturas divergentes sobre aspectos importantes del cribado del cáncer gástrico (CG). En el año 2021 se publicó un Documento de posicionamiento de la AEG (Asociación Española de Gastroenterología), la SEED (Sociedad Española de Endoscopia Digestiva) y la SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica) con el fin de aunar criterios y recomendaciones tanto para gastroenterólogos clínicos como para endoscopistas y patólogos[1]. Estas recomendaciones van dirigidas a la prevención del CG en poblaciones con baja incidencia de CG, la situación epidemiológica en la que se encuentra nuestro país. Quedan fuera del ámbito de este documento, la prevención del CG difuso, el CG cardial o los tumores neuroendocrinos gástricos, así como el diagnóstico del CG, el diagnóstico y vigilancia en los síndromes hereditarios de predisposición al CG y el tratamiento de las lesiones precursoras. El objetivo del documento de posicionamiento es proponer unas recomendaciones de práctica clínica consensuadas tras evaluar la evidencia y las distintas guías de práctica clínica publicadas. Nos va a servir de guía para desarrollar el tema propuesto y para concretar los objetivos:

OBJETIVOS

1. Conocer la clasificación y gradación de las gastritis
2. Distinguir las diferentes lesiones precursoras de cáncer gástrico a nivel histológico
3. Establecer el riesgo de las lesiones precursoras de neoplasias gástricas
4. Repercusión clínica de las estadificaciones OLGA y OLGIM
5. Diferenciar las estrategias de seguimiento en las diferentes entidades diagnosticadas

INCIDENCIA DE CÁNCER GÁSTRICO Y LESIONES PRECURSORAS

El cáncer gástrico (CG) es la segunda neoplasia gastrointestinal más frecuente en nuestro país, al igual que en el resto de Europa. En España la incidencia de CG se sitúa en niveles aceptados como bajos. En el año 2018 se estimaron 7765 nuevos casos de CG con una tasa de incidencia ajustada a la población mundial de 9.2 casos/100,000 habitantes en hombres y 4.3/100,000 habitantes en mujeres.[2] Las tasas ajustadas de mortalidad fueron de 6.1/100,000 habitantes en hombres y 2.8/100,000 habitantes en mujeres en 2018.[2] Su incidencia se ha reducido progresivamente en las últimas décadas.

El CG es una neoplasia con mal pronóstico y se sigue asociando a una elevada mortalidad.[3] Así, la supervivencia ajustada por edad a los 5 años se sitúa entre el 21% en hombres y el 26% en mujeres.[4] Esta elevada mortalidad se debe a múltiples factores, entre ellos que el diagnóstico se realiza en estadios avanzados y la limitada respuesta a la quimioterapia. Para reducir el impacto del CG se han propuesto estrategias de cribado y tratamiento de la causa principal de CG, la infección por *H. pylori*. [4-6] También se han implementado programas de detección precoz en poblaciones con alta prevalencia de CG y propuesto

programas de vigilancia en pacientes con lesiones preneoplásicas o condiciones asociadas a un incremento del riesgo de desarrollo de CG. [8]

La carcinogénesis gástrica se asocia a la infección por *H. pylori y* se produce a través de **lesiones histológicas precursoras de CG (LPCG): gastritis atrófica, metaplasia intestinal (MI) y displasia**.[7] Los pacientes con estas lesiones podrían ser candidatos a medidas dirigidas a reducir el riesgo de CG. Entre ellas destaca la erradicación de *H. pylori*, la vigilancia mediante endoscopia digestiva alta y la resección de las lesiones con alto riesgo de malignización.[7-9] El objetivo de cualquiera de estas medidas debería ser reducir la mortalidad por CG en este grupo de pacientes de alto riesgo a través de la detección precoz y/o la reducción de su incidencia.

En este escenario nos podemos encontrar tres ámbitos diferenciados (Figura 1). En la población general, puesto que estamos en un área de baja incidencia y si no hay factores de riesgo, no estaría indicado el cribado, es decir la búsqueda sistematizada de la infección por *H. pylori* y/o gastroscopia. La excepción la podríamos establecer en sujetos que precisan el uso continuado de inhibidores de bomba de protones (IBPs). En el externo opuesto estarían los sujetos con antecedentes familiares de riesgo en los que habría que descartar un síndrome hereditario asociado. Si este último está presente, la estrategia de seguimiento se escapa del objetivo de esta revisión. Si no existe ese componente asociado, pero si al menos un antecedente familiar, la propuesta sería la determinación de la infección por *H. pylori* y su erradicación. El grupo más amplio corresponde a los sujetos con LPCG como son la atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y la displasia. Vamos a definir las diferentes condiciones y las estrategias de seguimiento para cada una de estas entidades.

Es esencial que la endoscopia digestiva alta índice sea realizada con los máximos criterios de calidad. Recientemente se ha publicado un documento de posicionamiento de estas asociaciones científicas (AEG, SEED; SEAP) en este escenario clínico de la detección [10]. Definiremos esta como aquella exploración

endoscópica realizada con un endoscopio de alta definición siguiendo un protocolo sistemático con fotos representativas de todas las regiones del estómgo y de las lesiones y con una duración mínima de 7 min.[11-12]

Otro aspecto de máxima relevancia es la toma adecuada de biopsias gástricas. Debemos tener presente que hay una distribución irregular de la atrofia y de la metaplasia intestinal de tal forma que debemos tomar al menos cuatro biopsias aleatorias de dos lugares topográficos (pequeña y gran curvatura del antro y cuerpo). Estas deben distribuirse en frascos diferentes. No podemos olvidar la necesidad de la toma de biopsias de las lesiones visibles.

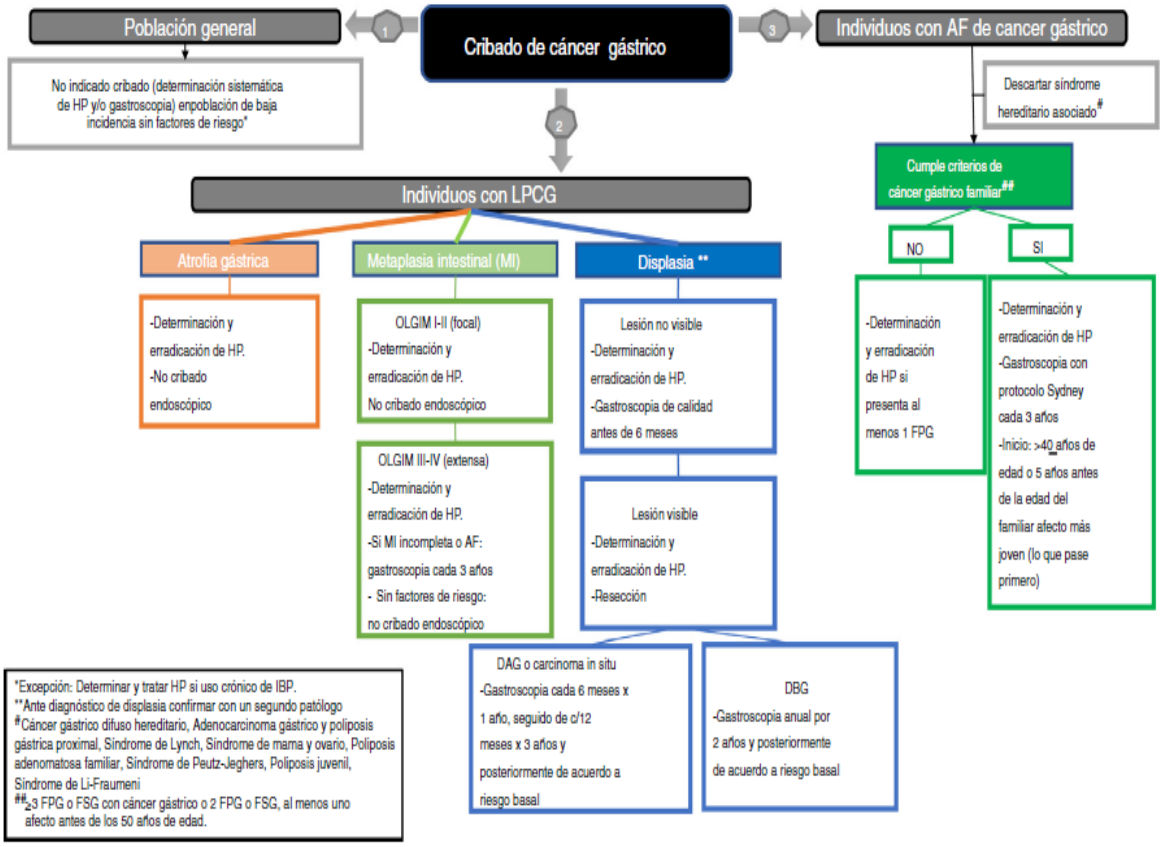

Figura 1. Algoritmo de seguimiento propuesto en los diferentes escenarios clinicos[1]. (extraído de Documento posicionamiento AEG-SEES-SEAP)

No hay estudios cuyo objetivo sea evaluar la necesidad de suspender los IBPs para realizar una gastroscopia de calidad. Tampoco hay estudios que demuestren que los IBPs interfieran en el diagnóstico histológico de atrofia y/o MI.[13] En estudios en roedores, el uso de IBPs incrementaba el riesgo de desarrollo de gastritis atrófica en cuerpo y cáncer,[14] probablemente en relación con un efecto inhibitorio de la acidez por los IBPs.[15] No hay estudios dirigidos a valorar si el tratamiento con IBPs influye en el correcto diagnóstico de las LPCG. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que el uso de IBPs enmascara la presencia de *H. pylori*. En concreto, es conocido que el uso de IBPs disminuyen la actividad de los organismos *H. pylori* dentro del estómago y cambian su distribución proximal. Este efecto puede reducir la sensibilidad del examen histológico y la prueba rápida de ureasa para H. pylori en biopsias tomadas de los sitios recomendados. Si ha sido prescrito un IBPs, es de particular relevancia suspender el tratamiento antes de que el paciente se someta a una endoscopia diagnóstica. [16, 17] Los datos disponibles son de muy baja evidencia y no permiten hacer una recomendación respecto a la necesidad de suspender los IBPs previamente a la realización de una gastroscopia de seguimiento de las LPCG. Sí que es necesario suspender los IBP en el caso de la endoscopia inicial al menos dos semanas antes para evitar los diagnósticos falsamente negativos de *H. pylori* relacionados con estos fármacos.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LA GASTRITIS Y LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER GÁSTRICO

Según el consenso de Sídney, el diagnóstico histológico de la gastritis se basa en la evaluación de la presencia y gradación de cinco parámetros histológicos: inflamación aguda (leucocitos polimorfonucleares), inflamación crónica, atrofia, metaplasia intestinal y helicobacter pylori. Cada uno de estos factores se categorizará en ausente o presente, en cuyo caso se graduará en leve, moderado o severo/marcado. [1] (Figura 2)

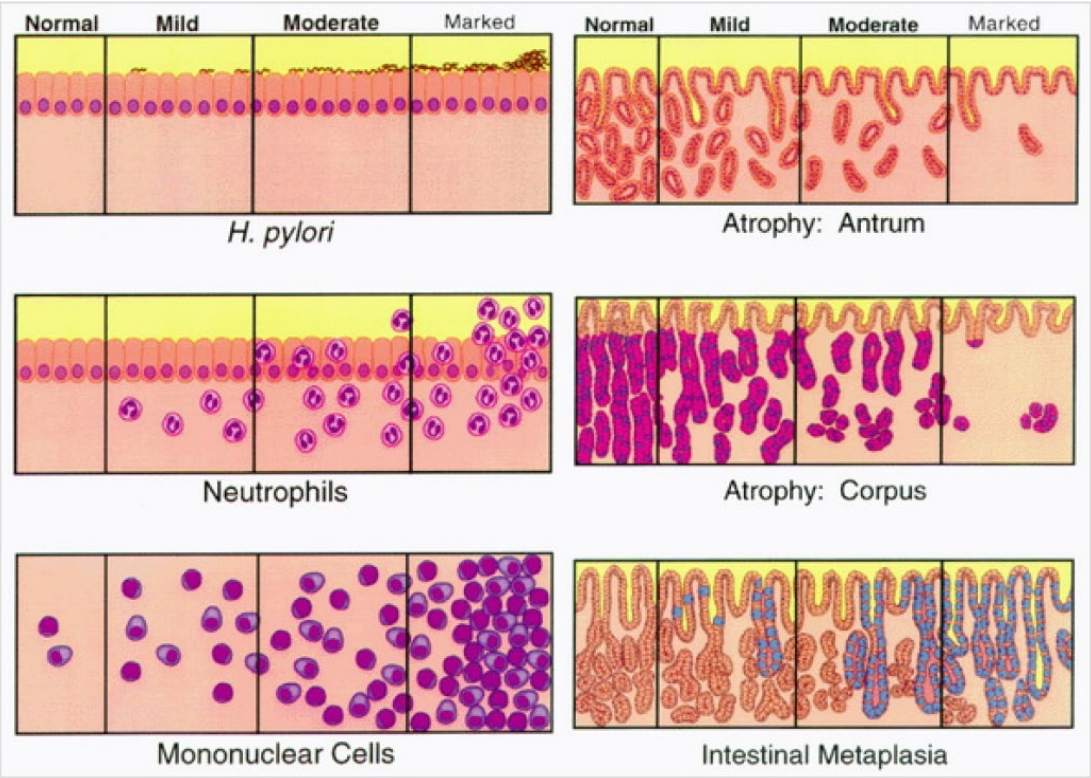

Figura 2. Consenso de Sydney para el diagnóstico histológico de la gastritis. Se evalúa y gradúa la ausencia o presencia en leve, moderada o severa de cinco parámetros histológicos: *Helicobacter pylori*, atrofia en antro y cuerpo, inflamación aguda (neutrófilos), inflamación crónica (mononuclear linfoplasmocitaria) y metaplasia intestinal.

Las **LPCG son la atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y la displasia**. En los pacientes a los que se detectan estas lesiones se pueden proponer medidas dirigidas a reducir el riesgo de CG, como la erradicación de H. pylori, la vigilancia mediante endoscopia digestiva alta y la resección de las lesiones con alto riesgo de malignización.

Atrofia gástrica: definida como la pérdida de cantidad de glándulas de la mucosa gástrica.[19] La atrofia gástrica puede ser de tipo no metaplásica, en la que hay una disminución del número de glándulas en la mucosa gástrica sin otro

tipo de cambio en la misma, o bien de tipo metaplásico en la que las glándulas gástricas se sustituyen por glándulas de otro tipo, siendo el más frecuente la metaplasia intestinal, aunque puede ocurrir la metaplasia pseudopilórica en mucosa corporal o fúndica. [19]

Metaplasia intestinal (MI): definida como la sustitución del epitelio glandular y foveolar de la mucosa gástrica por epitelio de morfología intestinal.[8] Se aceptan dos tipos de MI: MI completa o tipo I, en la que la mucosa gástrica adquiere el fenotipo propio de la mucosa del intestino delgado y conlleva menor riesgo de progresión a CG, y la MI incompleta o tipos I y II en la que la mucosa gástrica tendría un aspecto parecido a la mucosa del colon. La MI incompleta conlleva mayor riesgo de progresión maligna.

La Displasia es una proliferación epitelial con atipia citológica y arquitectural inequívoca, sin evidencia de infiltración. En función del grado de alteración en la arquitectura y la atipia citológica se clasifican en displasia de bajo y alto grado o carcinoma *in situ*. El diagnóstico de Indefinido para displasia/neoplasia obliga a vigilancia evolutiva con toma de nuevas biopsias, dado que hasta el 26,8% de lesiones resultan ser neoplásicas. [20]

Es importante destacar que en la clasificación histológica de japonesa de lesiones gástricas no existe la displasia de alto grado, sino que el diagnóstico es de carcinoma *in situ*.

Las LPCG deben distinguirse del cáncer gástrico precoz, que se trata de una lesión infiltrante y se divide en CG en estadio pT1a, que infiltra la lámina propia o muscularis mucosae y el CG en estadio pT1b, con infiltración submucosa. [20]

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA GASTRITIS ATRÓFICA (OLGA) Y DE LA METAPLASIA INTESTINAL (OLGIM)

El sistema de estadificación OLGA (enlace operativo para la evaluación de la gastritis) se basa en la gravedad de la gastritis crónica atrófica, que es un diagnóstico histopatológico difícil con un bajo acuerdo entre observadores, mientras que el sistema de estadificación del riesgo de CG basado en la presencia y cantidad de MI (OLGIM) se asocia con un alto acuerdo interobservador (Figura 3). Por ello, múltiples estudios concluyeron que el sistema de clasificación basado en la MI era preferible al que se basaba en la atrofia pare estimar el riesgo de cáncer gástrico. La concordancia interobservador es sustancial para la atrofia (kappa 0.6) y casi perfecta para MI (kappa 0.9). Por ello, se prefiere usar el OLGIM sobre el OLGA para la predicción del riesgo de CG en pacientes con LPCG. [21]

TABLE 1. The OLGA staging system[6]

	Atrophy score	Corpus: Not fat: no atrophy (score 0)	Corpus: Mild atrophy (score 1)	Corpus: Moderate atrophy (score 2)	Corpus: Severe atrophy (score 3)
Antrum (including incisura angularis)	No atrophy (score 0)	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage II
	Mild atrophy (score 1)	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
	Moderate atrophy (score 2)	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
	Severe atrophy (score 3)	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV

OLGA, Operative link on gastritis assessment.

TABLE 2. Proposal for the OLGIM staging system

	IM score	Corpus: Not fat: no IM (score 0)	Corpus: Mild IM (score 1)	Corpus: Moderate IM (score 2)	Corpus: Severe IM (score 3)
Antrum (including incisura angularis)	No IM (score 0)	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage II
	Mild IM (score 1)	Stage I	Stage I	Stage II	Stage III
	Moderate IM (score 2)	Stage II	Stage II	Stage III	Stage IV
	Severe IM (score 3)	Stage III	Stage III	Stage IV	Stage IV

IM, Intestinal metaplasia; *OLGIM*, operative link on gastric intestinal metaplasia assessment.

Figura 3. Sistema de clasificación de la gastritis atrófica (OLGA) y de la metaplasia intestinal (OLGIM)

RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO ENDOSCOPICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cribado como la identificación de enfermedades o defectos no diagnosticados previamente mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que se pueden aplicar rápidamente y con facilidad en la población objeto de cribado. El cribado se emplea para detectar enfermedades crónicas graves como el cáncer, en el que la detección precoz del mismo en fases curables y reducción de la mortalidad son los objetivos principales. Los requisitos para determinar la idoneidad de una estrategia de cribado fueron inicialmente definidos por la OMS en 1968 y han sido actualizados por el *UK National Screening Committee* en 2015. [22, 23] En el caso del cáncer los objetivos son reducir la incidencia y la mortalidad, primordialmente, específicas del cáncer. El efecto sobre la mortalidad debe determinarse dentro de ensayos clínicos, registros poblacionales o específicos de la población sometida a cribado. Debido a que esto significa dar seguimiento a una población objetivo durante muchos años, estos resultados no serán observables a corto plazo, por lo que, una vez iniciado el programa de cribado, se recomienda monitorizar indicadores intermedios. [24]. En el caso concreto del cribado del CG, la detección precoz y el tratamiento de lesiones de alto grado y neoplasias in situ gástricas, así como las tasas de cáncer de intervalo, podrían ser un indicador intermedio de eficacia. El beneficio de un cribado para los individuos de la población general puede estar limitado por la edad y la comorbilidad, que reducen la esperanza de vida del paciente y aumentan los riesgos y complicaciones de los procedimientos invasivos. Es improbable que el cribado modifique significativamente la esperanza de vida cuando esta es inferior a los 10 años debido a la patología de base del paciente. Como ejemplo, el riesgo de muerte en nuestro país a los 75 años es del 2,1% por 100 individuos y año y aumenta rápidamente, de modo que a los 80 años es ya del 3,7 por 100 individuos y año. [25] Además, el riesgo de los procedimientos y de una potencial cirugía aumenta también con la presencia de comorbilidades y con la edad. Por todo ello, se sugiere no iniciar o finalizar

el cribado del CG a los 75 años o cuando la esperanza de vida asociada a las comorbilidades del paciente sea claramente inferior a los 10 años. [26]

En el caso de la presencia de **atrofia gástrica sin metaplasia** no se recomienda la vigilancia endoscópica independientemente del grado de extensión de la misma[1]. La incidencia de cáncer en pacientes con atrofia extensa es desconocida, pero puede oscilar alrededor de 1 caso por cada 1.000 pacientes y año. Una de las potenciales causas de la diferencia del riesgo reportado en los diferentes estudios es probablemente que la extensión y el grado de atrofia en algunos de ellos no se tomaron en consideración para calcular la incidencia de CG y/o displasia. Otra limitación importante es que la clasificación OLGA no discrimina entre la atrofia metaplásica y no metaplásica en la clasificación de gastritis atrófica, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Por otro lado, el diagnóstico de atrofia aislada sin tener en cuenta la MI presenta una muy elevada variabilidad interobservador, por lo que sería un mal marcador de riesgo. Adicionalmente, no se recomienda cribado dado que no se cumplen varias de las condiciones clave establecidas por las agencias reguladoras para su recomendación. En este sentido, no hay datos sobre la aceptabilidad de un programa de cribado y, sobre todo, no hay evidencia ni en estudios aleatorizados ni en estudios observacionales de que el cribado reduzca la mortalidad. Tampoco hay datos sobre el potencial impacto en el sistema sanitario y no existe ninguna provisión de recursos para el cribado. En este contexto, no se recomienda cribado, a la espera de datos de futuros estudios prospectivos. Este razonamiento es aplicable a todas las LPCG [1], pero tiene un peso más importante en las más difíciles de caracterizar ---como la atrofia gástrica o en las situaciones de riesgo más bajo, como, por ejemplo, la MI completa y/o localizada.

Si el diagnóstico establecido es el de **metaplasia intestinal** deberíamos confirmar esta entidad si la endoscopia inicial o de diagnóstico es de baja

calidad. Por eso se establece la recomendación de realizar una endoscopia de alta calidad y estadificación mediante OLGIM en 6 a 12 meses.

En el supuesto de que el diagnóstico establecido sea OLGIM I-II (metaplasia intestinal focal) no se recomienda vigilancia endoscópica.

Se sugiere no realizar vigilancia endoscópica en los pacientes con OLGIM III-IV (metaplasia intestina extensa) sin factores adicionales.

Se sugiere vigilancia endoscópica cada tres años en los pacientes con metaplasia intestinal extensa (OLGIM III-IV) con metaplasia intestinal incompleta o antecedentes familiares de CG.

Los argumentos para la defensa de estos posicionamientos son los que comentamos a continuación y que quedan recogidos de forma más extensa en el Documento de Posicionamiento referenciado [1]. El aumento de riesgo de CG asociado a la presencia de MI es limitado. En los pacientes con LPCG el riesgo de desarrollo de CG se circunscribe especialmente en los pacientes con MI extensa (OLGIM III-IV) o displasia. En el caso de la MI extensa este riesgo se incrementa cuando se asocian otros factores de riesgo como la MI incompleta y los antecedentes familiares de CG. Dentro de la revisión técnica de la AGA para informar la guía de práctica clínica sobre MI, se identificaron tres factores que incrementaban el riesgo de desarrollo de CG en pacientes con MI. La presencia de un familiar primer grado con CG incrementó el riesgo 4,5 veces (OR: 4,53; IC 95%: 1,33-15,46) en los cuatro estudios que evaluaron este factor en comparación con los que no tenían un FPG. Por otra parte, siete estudios evaluaron el riesgo de desarrollo de CG en función del tipo histológico de la MI. La MI incompleta se asoció con un incremento del riesgo de CG durante un seguimiento de 3-12,8 años (RR: 3,33; IC 95%: 1,96-5,64). En cuanto a la extensión de la MI, solo dos estudios aportaron información para evaluar el riesgo durante el seguimiento. En este sentido, la MI extensa se asoció a un incremento no significativo del riesgo de CG (RR: 2,07; IC 95%: 0,97-4,42). Estos datos concuerdan con los obtenidos con diversos estudios de casos-control en los que se observa una asociación entre la MI extensa (OLGIM III/IV) y la detección de CG.[27, 28]

No hay evidencia, en cambio, que relacione la gastritis atrófica autoinmune con un mayor riesgo de detección de CG en la MI. Por otro lado, el riesgo de CG en pacientes con MI focal (OLGIM I-II) es muy bajo, no significativamente superior al de la población general. Tal como queda reflejado en la revisión técnica de la AGA. [28, 29] No existe evidencia de calidad que permita recomendar la vigilancia endoscópica en los pacientes con MI. Se requieren estudios prospectivos que evalúen el efecto de la vigilancia endoscópica sobre la incidencia de CG en estos pacientes. Adicionalmente, no se cumplen las condiciones requeridas por las agencias reguladoras. No hay datos sobre la aceptabilidad de un programa de cribado, no hay datos sobre el potencial impacto en el sistema sanitario y no existe ninguna provisión de recursos para el cribado. En este contexto no se recomienda cribado, a la espera de datos de futuros estudios prospectivos.

Se recomienda discutir el riesgo-beneficio con los pacientes con MI extensa, dejando claras la no recomendación y la falta de evidencia de eficacia. Dada la baja calidad de la evidencia, sería razonable realizar cribado si el paciente muestra preferencias en este sentido. Se debe incluir tanto a los que acepten como a los que no lo hagan, en un registro que evalúe la eficacia del cribado a largo plazo. Fuera de la investigación clínica, no hay evidencia científica para recomendar cribado.

Sin embargo, en aquellos pacientes que acumulan varios factores de riesgo (MI extensa asociada a MI incompleta y/o antecedentes familiares de CG) se ha considerado razonable proponer la vigilancia endoscópica, siempre valorando con el paciente la reducción de riesgo de CG no probada versus los riesgos e incomodidades asociadas al cribado endoscópico. Se pretende, en primer lugar, ofrecer el cribado a los pacientes con un potencial riesgo más elevado y, en segundo lugar, disponer de datos de la potencial utilidad del cribado en nuestro medio en estos pacientes de riesgo más elevado, que permitan evaluar su eficacia. En base a la opinión de expertos, los consensos sugieren que un intervalo de dos o tres años podría ser adecuado en los pacientes con MI extensa y que requieran vigilancia endoscópica. [30]

CONCLUSIONES

Después de la revisión planteada señalamos estos aspectos para implementar en nuestra práctica clínica:

- Realizar un adecuado diagnóstico y para ello es clave la realización de una endoscopia alta de calidad con retirada de IBPs los quince días previos para un adecuado diagnóstico de la infección por HP. Se recomienda la toma de un mínimo de cinco biopsias de las distintas localizaciones del estómago.
- Identificar con una correcta anamnesis los factores de riesgo de cada individuo
- La clasificación y gradación del sistema de Sydney modificado permite un adecuado diagnostico patológico de las gastritis
- El sistema de estadificación OLGA (atrofia) es poco reproducible
- El sistema de estadificación OLGIM (metaplasia intestinal) permite un seguimiento óptimo de los pacientes e identificar aquellos con riesgo de progresión a carcinoma gástrico
- Si el diagnóstico identifica solo atrofia no se recomienda seguimiento.
- En caso de la presencia de metaplasia intestinal en ausencia de factores de riesgo no se propone seguimiento endoscópico.
- Si existen factores de riesgo adicionales como metaplasia intestinal extensa, incompleta y/o antecedentes familiares de CG se recomienda seguimiento cada dos -tres años.
- Búsqueda activa de la infección por HP y erradicación si existe.

BIBLIOGRAFIA

1. Cubiella J, Pérez Aisa A, Cuatrecasas M, Diez Redondo P, Fernández Esparrach G, Marin-Gabriel JC, et al. Documento de posicionamiento de la AEG, la SEED y la SEAP sobre cribado de cáncer gástrico en poblaciones con baja incidencia. Gastroenterol Hepatol. 2020; 44:67-86. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.08.004
2. World Health Organization. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2020. Available at: https://gco.iarc.fr/today/home [Accessed May 23, 2020].
3. Jaume Galceran A, Galcerán J, Ameijide A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Redecan 2014.
4. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2016;150:1113-1124.e5.
5. Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, et al. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. PLoS One 2017;12:e0183321.
6. Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2014;348:g3174.
7. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res. 1988;48:3554–60.
8. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, 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 Port. Endoscopy 2019;51:365–388.

9. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J. Clin. Epidemiol. 2011;64:380–382.
10. Fernández-Esparrach G , Marín-Gabriel JC , Díez Redondo P , Núñez H, Rodríguez de Santiago E , Rosón P , Calvet X , Cuatrecasas M , Cubiella J, Moreira L , Pardo López ML , Pérez Aisa A , Sanz Anquela JM. Quality in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy for the detection and surveillance of gastric cancer precursor lesions: Position paper of AEG, SEED and SEAP. Gastroenterol Hepatol 2021 Jun-Jul;44(6):448-464
11. Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R,et al. Performance measures for upper gastrointetsinal endoscopy: a EuropeanSociety of Gastrointetsinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvemnent initiative. Endoscopy. 2016;48:843-64.
12. Teh JL, Tan JR, Lau LJF, Saxena N, Salim A, Tay A et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:480-487 e2.
13. Mera R, Fontham ETH, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. Gut 2005; 54:1536-40.
14. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trail of antioxidant suplements and anti-.helicobacter pylori therapy. J Natl Cancer Inst. 2000;29:1881-8.
15. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, Nitti D, Kuipers EJ. Preaccerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient mangement. Best Ptract Res Clin Gastroenterol.2013;27:205-23.
16. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the developmente of gastric pre-malignant lesions. Cochrane database Syst

Rev 2014: CD010623

17. W Dickey, B D Kenny, J B McConnell. Effect of proton pump inhibitors on the detection of Helicobacter pylori in gastric biopsies. Aliment Pharmacol Ther. 1996 Jun;10(3):289-93. doi: 10.1111/j.0953-0673.1996.00289.x.
18. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996 Oct;20(10):1161-81. doi: 10.1097/00000478-199610000-00001.
19. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002;16:1249–59.
20. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1.
21. Lisette G. Capelle, Annemarie C. de Vries, Jelle Haringsma, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. astrointest. Endosc. 2010;71:1150–8.
22. Wilson J JG. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization Public Health Paper 34. Geneva: 1968.
23. UK National Screening Committee (UK NSC). Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme Updated 23 October 2015.
24. Alfons S, Márquez S, Meléndez I, Núñez D, González A, Cabañas C, et al. Documento marco sobre cribado poblacional. 2013.
25. Instituto Nacional de Estadística [consultado 19 Dic 2017]. Disponible en: www.ine.es.
26. Rodríguez-de-Santiago E, Frazzoni L, Fuccio L, van Hooft JE, Ponchon T, Hassan C, et al. Digestive findings that do not require endoscopic surveillance --- Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Posi-tion Statement. Endoscopy.

2020.

27. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, Capelle LG, Tang TJ, Anten M-P, et al. Surveillance of premalignant gas- tric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. Gut. 2019;68:585---93.
28. Cho S-J, Choi IJ, Kook M-C, Nam B-H, Kim CG, Lee JY, et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:1292---302.
29. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, Davitkov P, Morgan D, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metapla-sia - Natural History and Clinical Outcomes. Gastroenterology. 2019.
30. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. Gastroenterology. 2019.