

Gastritis autoinmune: diagnóstico y manejo de una entidad subdiagnosticada

Sara Maquilón T.¹ y Alberto Espino E.¹

Autoimmune gastritis: diagnosis and management of an underdiagnosed disease

Autoimmune gastritis (AIG) or chronic atrophic gastritis type A, is a chronic inflammatory disease that affects the body and fundus mucosa of the stomach. It is an underdiagnosed entity, whose clinical presentation has a broad spectrum, which may include asymptomatic patients; hematological manifestations such as iron deficiency anemia, vitamin B12 deficiency anemia (so called pernicious); non-specific digestive symptoms like dyspepsia; neurological and psychiatric manifestations. AIG is associated with other autoimmune diseases, mainly hypothyroidism (“Tyrogastric Syndrome”) and type 1 diabetes. It is characterized by the development of anti-parietal cell and anti-intrinsic factor antibodies, decrease in pepsinogen I (PGI) level with low PGI/PGII ratio (< 3), and high level of gastrin. Endoscopic findings are not sufficient for the diagnosis of gastric atrophy. The use of the Sydney pathological report protocol and the OLGA/OLGIM system to evaluate the severity of gastritis have improved their diagnosis and the possibility to establish the risk of developing gastric neoplasms. The importance of its diagnosis and surveillance is based on the development of type 1 neuroendocrine gastric neoplasms, in addition to an increased risk of the incidence of gastric adenocarcinoma. Currently, an individualized endoscopic surveillance seems reasonable, with a minimum interval of 3 years.

Key words: Autoimmune gastritis, pernicious anemia, tyrogastric syndrome, gastric neoplasia.

Resumen

La gastritis autoinmune (GAI) o gastritis crónica atrófica tipo A, es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la mucosa del cuerpo y fondo del estómago. La GAI es una entidad subdiagnosticada, cuya presentación clínica es de amplio espectro, puede incluir pacientes asintomáticos; manifestaciones hematólogicas, tales como anemia ferroporiva, anemia por déficit de vitamina B12 (anemia perniciosa); digestivas inespecíficas tipo dispepsia; neurológicas y psiquiátricas. La GAI está asociada a otras enfermedades autoinmunes, principalmente hipotiroidismo (“síndrome tirogástrico”) y diabetes tipo 1. Se caracteriza por el desarrollo de anticuerpos anti células parietales y anti factor intrínseco, bajo nivel de pepsinógeno I (PGI) con una baja relación PGI/PGII (< 3), e hipergastrinemia. Los hallazgos endoscópicos no son suficientes para el diagnóstico de atrofia gástrica. El uso de protocolo de Sydney de reporte patológico y sistema OLGA/OLGIM para evaluar la severidad de gastritis han mejorado su diagnóstico y objetivado su riesgo de desarrollar neoplasias gástricas. La importancia de su diagnóstico y seguimiento está basada en el desarrollo de neoplasias gástricas neuroendocrinas tipo 1, además de un riesgo incrementado de la incidencia de adenocarcinoma gástrico, entre otros. Actualmente, parece razonable un seguimiento endoscópico individualizado, siendo un intervalo mínimo de 3 años.

Palabras clave: Gastritis autoinmune, anemia perniciosa, síndrome tirogástrico, neoplasia gástrica.

Introducción

Existen dos tipos principales de gastritis atrófica, siendo la más conocida la asociada a infección por *H. pylori* o gastritis tipo B y la gastritis autoinmune (GAI) o gastritis crónica atrófica tipo A asociada a la

producción de auto anticuerpos y destrucción de las células parietales u oxínticas, que puede progresar a su etapa final, la anemia perniciosa (AP) (Figura 1). En los últimos años se ha observado una disminución en la población occidental de la gastritis asociado a infección por *H. pylori*, explicado por las mejoras de

¹Departamento de Gastroenterología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia a:

Dr. Alberto Espino
Profesor Asistente
Departamento de Gastroenterología
Pontificia Universidad Católica de Chile
Jefe de Unidad Endoscopia Hospital Clínico UC-Christus
Diagonal Paraguay 362. 4to piso.
Santiago, Chile.
aoespino@uc.cl

Artículo de Revisión

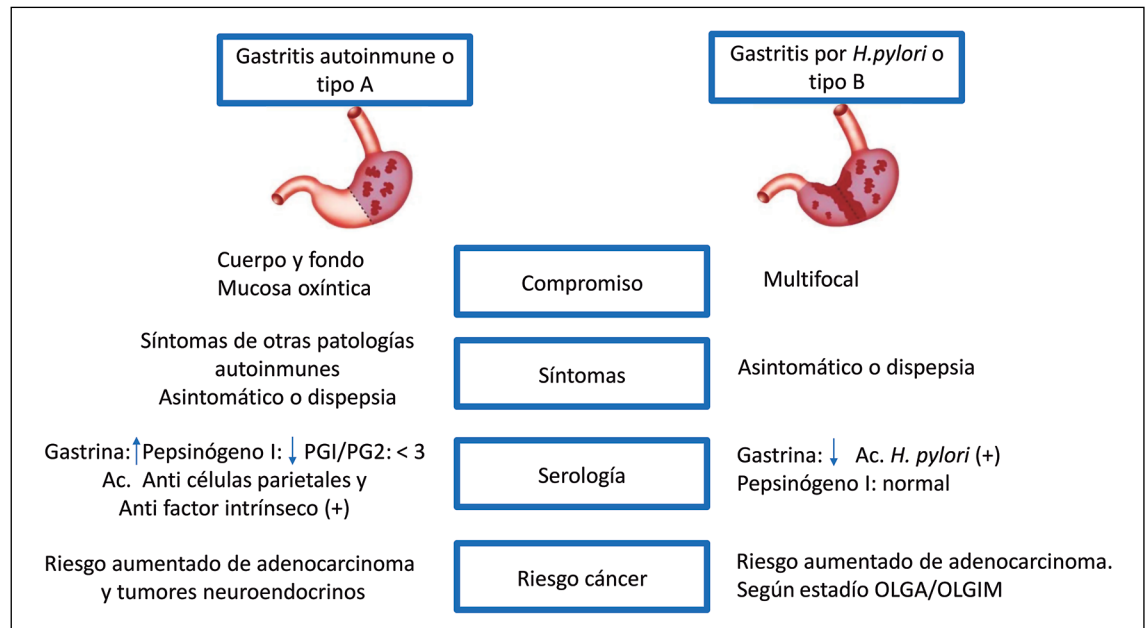


Figura 1. Tipos de gastritis crónica atrófica. Adaptado de Coati I, Fas-san M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015;21:12179-89.

las condiciones sanitarias con una menor prevalencia de la infección a nivel global. Esto ha permitido una mayor atención en el diagnóstico e impacto clínico de la GAI. El uso de protocolo de Sydney de reporte patológico y sistemas OLGA/OLGIM para evaluar la severidad de gastritis y metaplasia intestinal han mejorado su diagnóstico y objetivado el riesgo de desarrollar neoplasias gástricas¹⁻³.

Epidemiología

La real prevalencia de la GAI se mantiene poco clara debido a que puede ser asintomática en sus fases iniciales y al hecho que su diagnóstico requiere de biopsias gástricas protocolizadas que no son de libre acceso¹. Se estima aproximadamente entre 2-5%, aunque según varios estudios la GAI y AP parecen estar mundialmente subdiagnosticadas. Por lo tanto, el diagnóstico precoz y el tratamiento de estas condiciones es fundamental para prevenir el desarrollo de síntomas crónicos y complicaciones^{4,5}. Similar a otras condiciones autoinmunes es más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción de 3:1. Es más común en personas mayores de 50 años^{6,7}. Se han realizado estudios serológicos poblacionales con el objetivo de determinar su prevalencia. Los anticuerpos anti células parietales (AAP) están presentes entre el 7,8-19,5% de la población adulta sana en general. Sin embargo, una fracción de estas personas seropositivas nunca desarrollarán GAI o AP^{5,8}. Un estudio reciente de nuestro grupo determinó que la prevalencia de GAI

en biopsias gástricas, usando protocolo de Sydney/OLGA en 921 pacientes adultos fue 8,8%, con una edad promedio 58 años (rango 27-87), 58% sexo femenino, y alta asociación con hipotiroidismo 30%⁹.

Fisiopatología

La causa de la GAI no es todavía bien conocida, se piensa que factores genéticos y ambientales jugarían un rol en su desarrollo. Interesantemente, la GAI también ocurre frecuentemente en combinación con gastritis post *Helicobacter*. Este hallazgo quizás está relacionado al supuesto rol de la infección por *Helicobacter* en iniciar la GAI^{1,10,11}.

La GAI se caracteriza por la producción de anticuerpos contra las células parietales u oxínticas, ubicadas mayoritariamente en el cuerpo gástrico, que generan su destrucción y consecuentemente un estado de hipoclorhidria y posterior aclorhidria con un aumento del pH a nivel gástrico. Esta disminución de la acidez puede generar déficit de hierro por malabsorción sobretudo en pacientes de menor edad y sexo femenino. Además, dentro de las funciones de las células parietales está la producción de factor intrínseco que al verse disminuida por la producción de anticuerpos anti factor intrínseco (AAFI), y en etapas avanzadas ausente, genera un déficit de vitamina B12 y consecuentemente AP. Esto también se ve favorecido debido a que el ácido gástrico es necesario para obtener la vitamina B12 de los alimentos. La ausencia del retroalimentación (*feedback*) negativo por parte de

las células parietales induce hiperplasia de las células G a nivel antral, incrementa la secreción de gastrina y estimula directamente las células enterocromafines induciendo su proliferación, hiperplasia y eventual displasia y desarrollo de tumores neuroendocrinos. Concomitantemente se produce una disminución del pepsinógeno I que es producido exclusivamente a nivel corporal por lo tanto se ha planteado el usar la relación entre el pepsinógeno I y II (< 3) para el diagnóstico de GAI^{3,6} (Figura 2).

Histología

A nivel histológico inicialmente se produce una inflamación de la mucosa corporal gástrica con un componente linfoplasmocitario. En etapas iniciales donde sólo existe una destrucción parcial de las células parietales existen áreas atróficas rodeadas de áreas de tejido normal lo que genera un aspecto de pseudopoliposis. En las fases avanzadas se observa un reemplazo de la mucosa oxíntica por atrofia y eventualmente metaplasia, creando un fenotipo que permite el desarrollo de tumores neuroendocrinos o adenocarcinoma del tipo intestinal¹. Respecto al análisis histológico sobre la base del protocolo de Sydney hay diversos estudios que evidencian un mayor porcentaje de estadios avanzados OLGA III y IV en pacientes con GAI comparados con pacientes con gastritis con infección por *H. pylori*^{2,9,12}.

Asociación con *Helicobacter pylori*

Una pregunta aún no explicada es si la presencia de AACP está relacionada con la infección por *H. pylori*. Los AACP se encuentran en hasta 20,7% de estos pacientes⁵. La relación de la GAI con *H. pylori* es controversial y se ha planteado que podría ser tanto

un desencadenante como solo un hecho concomitante con la GAI¹³. Se cree que puede inducirla debido a mimetismo molecular y/o de epitopos. Se ha demostrado una alta homología entre la subunidad de la ureasa de *H. pylori* y subunidad β de la ATPasa gástrica. La activación de células gástricas Th1 en relación a péptidos diferentes de *H. pylori* reaccionan en forma cruzada con $H^+ K^+ -ATPasa$ gástrica generando un proceso inflamatorio mediado por $IFN \gamma$ que permite que las células parietales actúen como células apoptóticas o que sean reconocidas, dada esta reacción cruzada, y eliminadas por el sistema inmune^{14,15}.

Respecto a la presencia concomitante de *H. pylori* se da en estadios iniciales dado que en estadios avanzados de la GAI se genera aclorhidria y atrofia que no permite la supervivencia de *H. pylori*.

Clínica

La GAI no tiene una presentación única característica sino un amplio espectro de manifestaciones tanto digestivas, hematológicas y neurológicas. Además, su sospecha puede estar basada en la asociación con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1 y enfermedad celiaca, entre otras⁶.

La anemia por déficit de vitamina B12 se considera una gran simuladora ya que puede ser asintomática, tener alteraciones de exámenes de laboratorio (macrocitosis, hipersegmentación de neutrófilos, aumento de LDH, etc), o manifestaciones neurológicas que van desde alteraciones de la sensibilidad hasta alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, trastornos obsesivos compulsivos, psicosis, demencia).

Está bien establecido el desarrollo de déficit de vitamina B12 en estadios de avanzada atrofia corporal

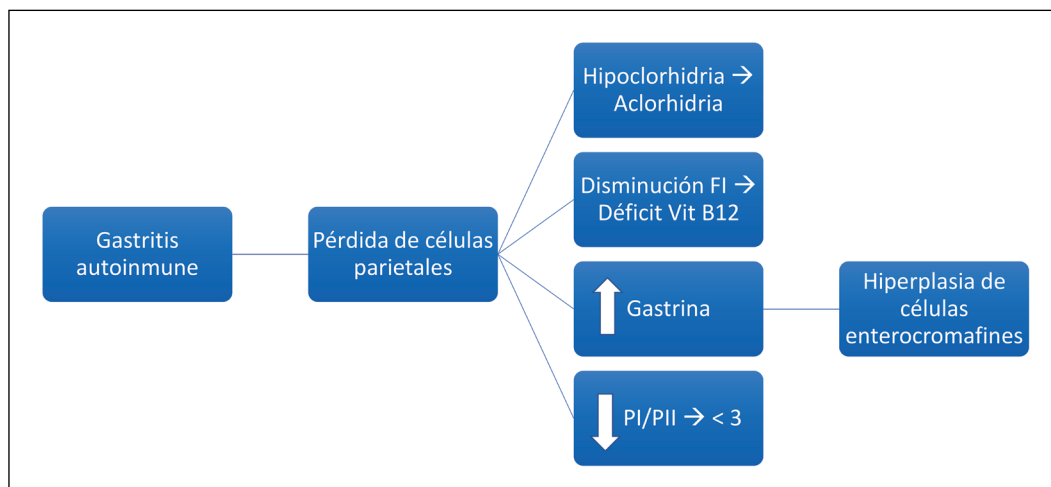


Figura 2. Fisiopatología de la gastritis autoinmune.

Artículo de Revisión

y en población de mayor edad, sin embargo, se cree que en estadios más tempranos de atrofia ésta podría manifestarse preferentemente como anemia por déficit de hierro debido a su disminución en la absorción debido a la alteración de la acidez gástrica. Esto último se ve respaldado por estudios que muestran que los pacientes con diagnóstico establecido de GAI con

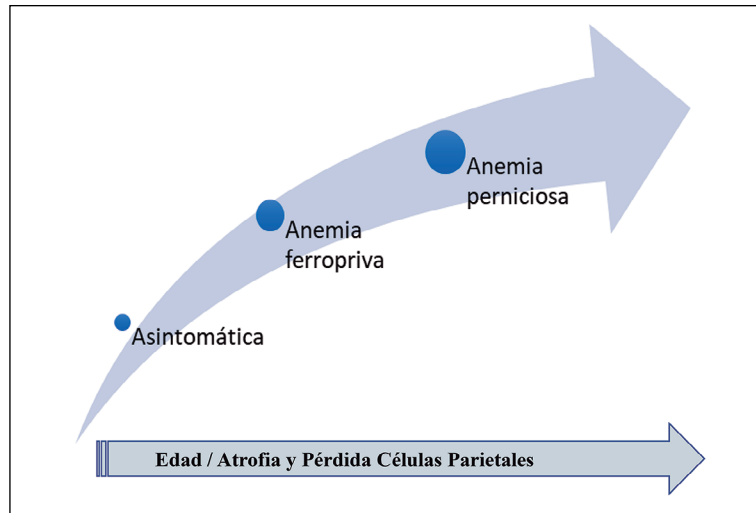


Figura 3. Secuencia de manifestaciones clínicas de GAI.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de GAI

Clínica de la gastritis autoinmune	
Manifestaciones hematológicas	Anemia ferropriva Anemia por déficit de vitamina B12 Anemia normocítica-normocrómica Macroцитosis sin anemia Anemia hemolítica Hiperhomocisteinemia c/tromboembolismo Pseudoleucemia
Manifestaciones digestivas	Dispepsia Epigastralgia Distensión abdominal Glositis
Manifestaciones neuropsiquiátricas	Alteraciones de la sensibilidad Neuropatía periférica Alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, TOC*, psicosis, demencia)
Asociación a otras enfermedades autoinmunes	Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Basedow Graves Diabetes tipo 1 Enfermedad celíaca Vitiligo Enfermedad de Addison Miastenia gravis Hiperparatiroidismo primario

*TOC: trastorno obsesivo compulsivo.

anemia por déficit de hierro eran en promedio 21 años más jóvenes al compararlos con los pacientes con macrocitosis¹⁶.

Por lo tanto, es recomendable que los pacientes con anemia por déficit de hierro de causa no explicada debiesen ser estudiados buscando el diagnóstico de GAI, así como el de enfermedad celíaca (Figura 3).

En cuanto a su asociación a otras entidades autoinmunes la más frecuente es la tiroiditis de Hashimoto que se describe en hasta 40% de los pacientes con GAI. La relación entre ambas entidades autoinmunes (síndrome tirogástrico) está descrita desde los años 60 y se han identificado interacciones genéticas, embriológicas, inmunológicas, bioquímicas y ambientales entre ambas^{3,17,18}. Dentro de otras asociaciones se ha planteado el hiperparatiroidismo primario que se ha establecido con un riesgo 3 veces mayor¹⁹. En el caso de la DM tipo 1 está descrito que entre 6-10% de los pacientes presentan concomitantemente GAI^{20,21}. Se han establecido otras asociaciones con enfermedad celíaca, vitiligo, enfermedad de Addison, miastenia gravis, aunque en menor proporción. Otra asociación reciente es el déficit de vitamina D en pacientes con GAI, la que fue evaluada en forma prospectiva obteniendo como resultado niveles significativamente menores respecto a un grupo control (18,8 vs 27,0 ng/mL, $p < 0,0001$), además de observar niveles menores de vitamina D mientras mayor era la atrofia de la mucosa gástrica²² (Tabla 1).

Diagnóstico

Hasta el momento no existe un examen único ni criterios diagnósticos establecidos que permitan una norma estandarizada. Debido a esto continúa siendo un desafío diagnóstico tanto por su amplio espectro de manifestaciones, incluyendo pacientes asintomáticos, lo relativamente poco reconocida enfermedad, la baja disponibilidad para la realización de sus anticuerpos y el hecho de que pese a que han existido grandes avances tecnológicos en endoscopia, aun no tienen elevada sensibilidad y reproducibilidad, ni son parte de la práctica diaria de todos los endoscopistas.

Por lo tanto, el diagnóstico actualmente requiere una alta sospecha clínica asociada con varios exámenes para su confirmación tanto de laboratorio, endoscópicos y biopsias con su respectiva histología.

Los AACP son una adecuada herramienta para la detección GAI y AP. Los AACP tienen una sensibilidad descrita de alrededor de 80%, pero baja especificidad²³. Su presencia no es suficiente para el diagnóstico, porque no son específicos para la AP, ya que también se encuentran en la circulación de individuos con otras enfermedades, tales como DM1, enfermedades tiroideas autoinmunes, vitiligo, y enfermedad celíaca.

Los AAFI tienen una sensibilidad que sólo alcanza el 50%, pero mayor especificidad²⁴. En pacientes con AP y AAFI negativos, la seroconversión puede ocurrir más tarde en el curso de la enfermedad²⁵.

Considerar evaluar según disponibilidad niveles de gastrina y eventualmente niveles de pepsinógeno, donde el PGI estaría bajo y la relación PGI/PG2 sería menor de 3⁶.

Endoscópicamente es necesaria la sospecha diagnóstica de atrofia predominante del cuerpo. La aplicación de técnicas de cromoendoscopia (Índigo Carmín, NBI, FICE, BLI entre otras) asociadas con magnificación han facilitado la detección de cambios atróficos mínimos en la mucosa gástrica. En la GAI a nivel corporal se puede observar la pérdida del patrón en panel de abeja de la red capilar subepitelial asociado con ausencia y/o irregularidad de las vénulas colectoras²⁶ (Figuras 4 y 5). La clasificación AB de Yagi es una forma estandarizada de describir y clasificar las características endoscópicas de la mucosa corporal gástrica basándose en los cambios en los patrones mucoso y vascular mediante el uso de endoscopia magnificada, la cual puede correlacionarse con las respectivas características histológicas (atrofia y metaplasia) y con la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*²⁷. Sin embargo, no existe un signo endoscópico patognomónico de la GAI por lo que la recomendación es realizar el protocolo de Sydney ante la sospecha de atrofia gástrica o sospecha clínica de la enfermedad apoyada por anticuerpos. En base a lo señalado, en general se considera bien establecido el diagnóstico cuando existe histología compatible, es decir atrofia predominante del cuerpo y fondo gástrico, asociado a AACP y/o AAFI positivos.

Tratamiento

Actualmente, el tratamiento está basado en tratar las consecuencias de la atrofia a nivel corporal, tales como pesquisar y tratar la anemia ya sea ferropriva o por déficit de vitamina B12. Si bien existen reportes de suplementación de vitamina B12 por vía oral, sigue siendo de preferencia la forma intramuscular y es primordial educar a los pacientes en la necesidad de control y seguimiento. Niveles bajo 200 pg/ml tienen una buena sensibilidad para establecer el déficit de cobalamina, sin embargo, la AP puede presentarse con niveles normales de vitamina B12 dada la interacción de los AAFI en las técnicas automatizadas de laboratorio. El tratamiento tradicional es 1 mg diario intramuscular (IM) por una semana seguido de 1 mg semanal IM por un mes y posteriormente en forma permanente 1 mg IM cada 1 a 2 meses²⁸. En nuestro medio la presentación disponible de suplementación es de ampollas de 10.000 mcg = 10 mg de cianocobalamina, considerando esto sugerimos 1 ampolla IM día por medio en total 3 durante 1 semana, luego 1 ampolla IM mensual y posteriormente definir según niveles sanguíneos de vitamina B12 suplementación cada 2-4 meses.

Recientemente se ha identificado el síndrome de malabsorción de cobalamina desde los alimentos, caracterizado por la imposibilidad de liberar cobalamina de los alimentos o de las proteínas de transporte intestinales. Este puede ser secundario a la GAI o al uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones, entre otros, y tiene la particularidad de tener una respuesta al tratamiento vía oral en aproximadamente 2/3 de los casos²⁹. Esto podría explicar porque pacien-

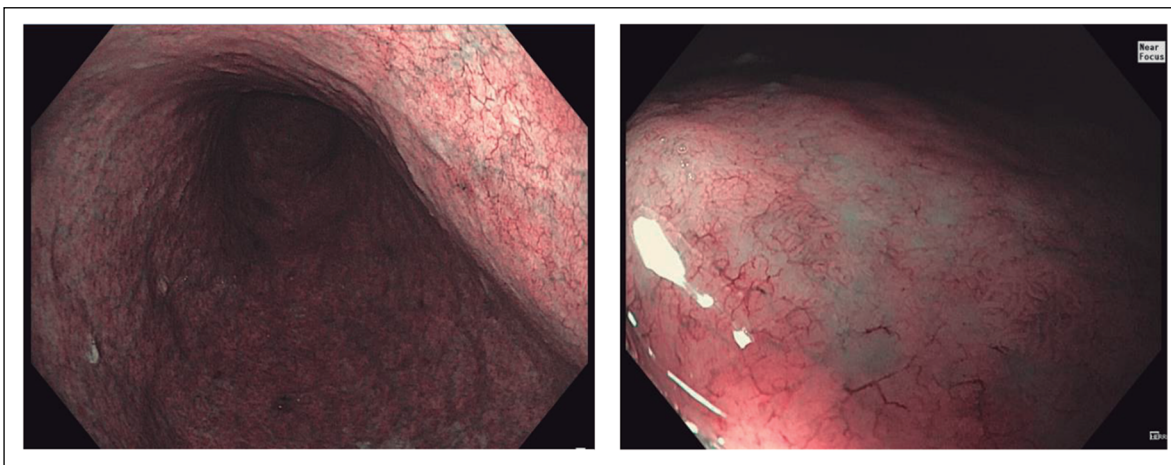


Figura 4 y 5. Endoscopia digestiva alta de paciente con gastritis autoinmune. Usando cromoendoscopia NBI y Near Focus se visualizan signos de atrofia corporal caracterizado por patrón mucoso ausente o estructuras vellosas y un patrón vascular con una red capilar subepitelial irregular y vénulas colectoras presentes desordenadas (Yagi A2).

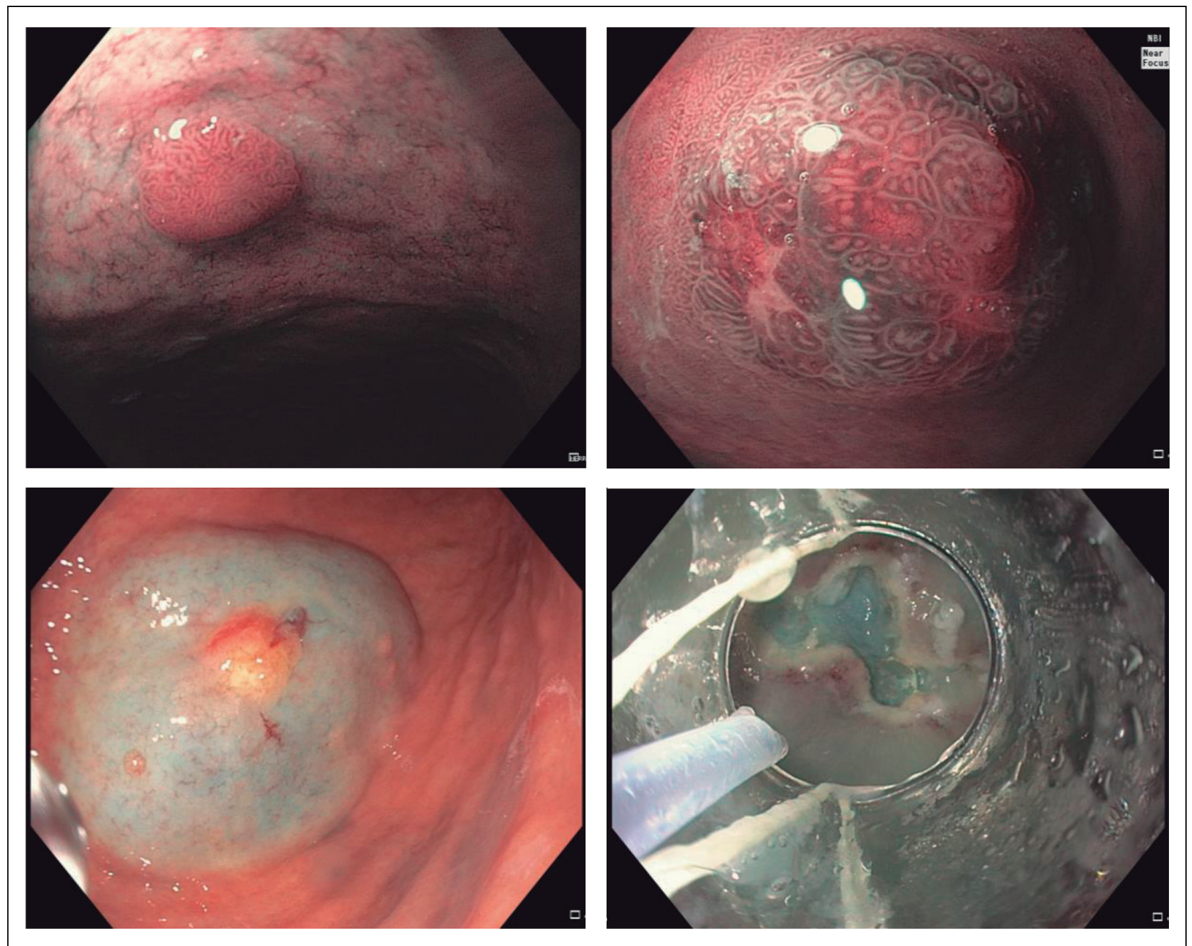
Artículo de Revisión

tes con GAI pueden responder a tratamiento vía oral con cianocobalamina, sin embargo, en nuestro medio los suplementos orales con la dosis necesaria son de alto costo. Además, dada su asociación con otras enfermedades autoinmunes es importante su pesquisa y tratamiento, principalmente el hipotiroidismo^{3,6}. Es importante la búsqueda y erradicación de *H. pylori* para no añadir factores carcinogénicos y porque está descrito que su erradicación podría curar estadios iniciales de GAI^{30,31}.

En cuanto al tratamiento de las neoplasias neuroendocrinas, el tratamiento va desde el seguimiento, resección endoscópica hasta cirugía (Figuras 6, 7, 8 y 9). Se han planteado nuevos tratamientos tales como Netazepide (antagonista de receptor de gastrina) que disminuye los niveles de cromogranina A, junto con reducir el tamaño y número de tumores³².

Seguimiento

La importancia del seguimiento está fundamentada en el desarrollo de neoplasias gástricas neuroendocrinas tipo 1, además de un riesgo incrementado de la incidencia de adenocarcinoma gástrico. El riesgo de esta neoplasia ha sido ampliamente estudiada en relación con el riesgo de carcinogénesis asociado a *H. pylori* y el desarrollo de metaplasia intestinal de las células calciformes que expresan marcadores intestinales incluyendo Muc2 y Trefoil factor 3 (TFF3). Sin embargo, existe un segundo tipo de metaplasia intestinal que expresa el polipéptido espasmolítico (SPEM por su sigla en inglés) que expresa distintos marcadores intestinales como Muc6 y Trefoil factor 2 y que sería éste el asociado a la gastritis autoinmune ya que el origen de este tipo de metaplasia sería la



Figuras 6-7 Tumores neuroendocrinos tipo 1 asociado a gastritis autoinmune. Usando cromoendoscopia con NBI y Near Focus se visualizan nódulos eritematosos en cuerpo gástrico rodeados por mucosa con signos de atrofia; **Figuras 8,9** Resección endoscópica mediante mucosectomía multibanda. Unidad de Endoscopia Hospital Clínico UC-Christus.

transdiferenciación de células principales maduras en respuesta a la pérdida de células parietales^{33,34}.

Un estudio reciente en Estados Unidos de una cohorte retrospectiva de 150 pacientes con el diagnóstico de GAI describen una incidencia de adenocarcinoma de 14,2 casos por 1.000 personas año (o incidencia anual 1,4%), lo que excede a lo descrito en población general de 0,073 por 1.000 personas año³⁵.

Además, existen estudios en base al riesgo de neoplasias gastrointestinales (no cáncer gástrico) como extra intestinales en pacientes con AP. Un meta-análisis concluye un menor riesgo relativo de cáncer colorrectal, mama, hígado, esófago, pulmón, tiroides, ovario, cáncer de piel no melanoma y riñón, y un mayor riesgo relativo de cáncer de vías biliares, mieloma múltiple, leucemia y linfoma de Hodgkin y no Hodgkin³⁶.

Según la ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) los beneficios del seguimiento endoscópico en pacientes con AP no han sido establecidos. Sugiere realizar endoscopia dentro de los 6 meses del diagnóstico de AP o del desarrollo de síntomas digestivos altos en pacientes con AP. También sugiere resección endoscópica de carcinoides gástricos pequeños tipo 1 o 2 (< 1 cm) que no muestran características agresivas como angioinva-

sión, invasión de la pared muscular, alto índice de proliferación, y/o enfermedad metastásica y luego seguimiento endoscópico cada 1 a 2 años³⁷. La ESGE (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) sugiere estratificar los pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal mediante los sistemas OLGA/OLGIM. Los pacientes con atrofia y metaplasia moderada a severa tanto en antro como en cuerpo se consideran con el mayor riesgo de progresión a cáncer y se recomienda seguimiento con intervalo de 3 años³⁸. En nuestro medio para optimizar recursos y seleccionar mejor a los pacientes de mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico, una alternativa sería definir el seguimiento según presencia de displasia y estadio OLGA/OLGIM (Protocolo ACHED), privilegiando aquellos con mayor severidad de atrofia/metaplasia (estadios III y IV)³⁹. No cabe duda de que se requieren estudios prospectivos que permitan establecer recomendaciones de seguimiento con un mayor sustento basado en evidencia de alta calidad y con análisis de costo/efectividad, pero dada la evidencia reciente³⁵ del alto riesgo de neoplasia gástrica asociada con GAI parece razonable un seguimiento endoscópico individualizado, siendo un intervalo mínimo de 3 años.

Referencias

- Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015;21:12179-89.
- Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Zorzetto V, Maddalo G. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1460-6.
- Venerito M, Radünz M, Reschke K, Reinhold D, Frauenschläger K, Jechorek D, et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:686-93.
- Wolf EM, Plieschnegger W, Geppert M, Wiggighaus B, Höss GM, Eherer A, et al. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central European multicentre study. *Dig Liver Dis* 2014;46:412-8. 2015;41:686-93.
- Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, Rothenbacher D, Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:821-6.
- Minalyan A, Benhammou J, Artashesyan A, Lewis M, Piseigna J. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2017;10:19-27.
- Toh B. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* 2014;13:459-62.
- Cabrera de León A, Almeida González D, Almeida AA, González Hernández A, Carretero Pérez M. Factors associated with parietal cell autoantibodies in the general population. *Immunol Lett* 2012; 147: 63-6.
- Vargas JI, Maquilon S, Torres J, Revelo S, Vargas C, García-Huidobro A, et al. High Prevalence of Autoimmune Gastropathy, Clinical Characteristics and Association with Hypothyroidism: Prospective Analysis of 921 Patients with Gastric Biopsies by Sydney Protocol. *Gastroenterology* 2018;154,Supplement 1:S-339-40.
- El-Zimaity H. Corpus predominant gastritis: what does it mean? *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:566-9.
- Müller H, Rappel S, Wündisch T, Bayerdörffer E, Stolte M. Healing of active, non-atrophic autoimmune gastritis by *H. pylori* eradication. *Digestion* 2001;64:30-9.
- Rustgi N, Shroff S, Katona B. Two Types of Gastric Cancer Caused by the Same Underlying Condition. *Gastroenterology* 2018;154:1246-8.
- Moreira H, Silva G, Costa E, Guerra I, Santos E, Tavares M, et al. Insights into pediatric autoimmune gastritis: is there a role for *Helicobacter pylori* infection? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Publish Ahead of Print*. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002278.
- Amedei A, Bergman M, Appelmelk B, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H+K+-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* 2003;198:1147-56.

Artículo de Revisión

- 15.- D'Elios MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Del Prete GF. Gastric autoimmunity: The role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. Trends Mol Med 2004;10:316-23.
- 16.- Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. Blood Cells Molecules, and diseases 2007;39:178-83.
- 17.- Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, et al. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. Front Endocrinol (Lausanne) 2017;8:92.
- 18.- Gólkowski F, Szybiński Z, Rachtan J, Sokołowski A, Buziak-Bereza M, et al. Iodine prophylaxis-the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. Eur J Nutr 2007;46:251-6.
- 19.- Massironi S, Cavalcoli F, Rossi RE, Conte D, Spampatti MP, Ciafardini C, et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. Eur J Endocrinol 2013;168:755-61.
- 20.- Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an under diagnosed association. Arch Intern Med 1999;159:1726-30.
- 21.- De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:363-71.
- 22.- Massironi S, Cavalcoli F, Zilli A, Del Gobbo A, Ciafardini C, et al. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. BMC Gastroenterology 2018;18:172.
- 23.- Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies-diagnostic significance. Adv Med Sci 2016;61:175-9.
- 24.- Khan S, Del-Duca C, Fenton E, Holding S, Hirst J, Doré PC, et al. Limited value of testing for intrinsic factor antibodies with negative gastric parietal cell antibodies in pernicious anaemia. J Clin Pathol 2009;62:439-41.
- 25.- Ottesen M, Feldt-Rasmussen UF, Andersen J, Hippe E, Schouboe A. Pernicious anemia. A study of initial forms of the disease and diagnostic significance of determination of the intrinsic factor antibody and parietal cell antibody. Ugeskr Laeger 1992;154:3758-62.
- 26.- Anagnostopoulos GK, Ragunath K, Shonde A, Hawkey CJ, Yao K. Diagnosis of autoimmune gastritis by high resolution magnification endoscopy. World J Gastroenterol 2006;12:4586-7.
- 27.- Cortés P, Rollán A. Clasificación AB de Yagi para gastropatía crónica R. Gastroenterol latinoam 2015;26:114-8.
- 28.- Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. Int J Lab Hematol 2018;40 Suppl 1:83-8.
- 29.- Dali-Youcef N, Andre's E. An update on cobalamin deficiency in adults. Q J Med 2009;102:17-28.
- 30.- Stolte M, Meier E, Meining A. Cure of autoimmune gastritis by *Helicobacter pylori* eradication in a 21-year-old male. Z Gastroenterol 1998;36:641-3.
- 31.- Faller G, Winter M, Steininger H, Lehn N, Meining A, Bayerdörffer E, et al. Decrease of antigastric autoantibodies in *Helicobacter pylori* gastritis after cure of infection. Pathol Res Pract 1999;195:243-6.
- 32.- Boyce M, Moore AR, Sagatun L, Parsons BN, Varro A, Campbell F, et al. Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. Br J Clin Pharmacol 2017;83:466-75.
- 33.- Bizzaro N, Antico A, Villalta D. Autoimmunity and Gastric Cancer. Int J Mol Sci 2018;19:377.
- 34.- Weis V, Goldenring JR. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. Gastric Cancer 2009;12:189-97.
- 35.- Mahmuda N, Stashekb K, Katonaa B, Tondonb R, Shroffb S, et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance. Ann Gastroenterol 2019;32:67-72.
- 36.- Lahner E, Capasso M, Carabotti M, Annibale B. Incidence of cancer (other than gastric cancer) in pernicious anaemia: A systematic review with meta-analysis. Dig Liver Dis 2018;50:780-6.
- 37.- Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. Gastrointest Endosc 2015;82:1-8.
- 38.- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012;44:74-94.
- 39.- Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel ME, González R, et al. Recommendations of the Chilean Association for Digestive Endoscopy for the management of gastric pre-malignant lesions]. Rev Med Chile 2014;142:1181-92.