

Fuentes de variabilidad en el diagnóstico de gastritis atrófica multifocal asociada con la infección por *Helicobacter pylori*¹

LUIS EDUARDO BRAVO, MD², JUAN CARLOS BRAVO, MD², JOSÉ LUIS REALPE, MD³,
GUILLERMO ZARAMA, MD³, MARÍA BLANCA PIAZUELO, MD⁴, PELAYO CORREA, MD⁵

RESUMEN

Introducción: El mapeo de las diferentes regiones del estómago y el número de fragmentos de mucosa gástrica disponibles para evaluación histopatológica son fuentes importantes de variación en el momento de clasificar y hacer la gradación de la gastritis crónica.

Objetivos: Estimar la sensibilidad del número de fragmentos de mucosa gástrica necesarios para establecer los diagnósticos de gastritis atrófica con metaplasia intestinal (MI), displasia y estado de infección por *Helicobacter pylori*. Además evaluar la variabilidad intra-observador en la clasificación de estas lesiones precursoras del cáncer gástrico.

Materiales y métodos: En una cohorte de 6 años de seguimiento se evaluaron 1,958 procedimientos de endoscopia realizados por dos gastroenterólogos. En cada procedimiento y de cada participante se obtuvieron 5 biopsias de mucosa gástrica que representaban antro, incisura angularis y cuerpo. Un único patólogo hizo la interpretación histológica de las 5 biopsias y proporcionó un diagnóstico definitivo global que se utilizó como patrón de referencia. Cada fragmento de mucosa gástrica examinado condujo a un diagnóstico individual para cada biopsia que se comparó con el patrón de referencia. La variabilidad intra-observador se evaluó en 127 personas que corresponden a una muestra aleatoria de 20% del total de endoscopias hechas a los 72 meses de seguimiento.

Resultados: La sensibilidad del diagnóstico de MI y displasia gástrica aumentó de manera significativa con el número de fragmentos de mucosa gástrica evaluados. El sitio anatómico de mayor sensibilidad para el diagnóstico de MI y displasia fue la incisura angularis. Para descubrir *H. pylori* se logró alta sensibilidad con el estudio de un solo fragmento de mucosa gástrica (95.9%) y fue independiente del sitio de obtención de la biopsia. El acuerdo intra-observador para el diagnóstico de gastritis crónica fue 86.1% con valor kappa de 0.79 IC 95% (0.76-0.85). Las biopsias fijadas en alcohol fueron inadecuadas para demostrar *H. pylori* e interpretar los cambios de displasia.

Conclusión: El número de fragmentos de mucosa gástrica evaluados, el método de fijación y la región del estómago donde se obtienen las biopsias son factores muy importantes para lograr una correcta clasificación de la gastritis crónica atrófica multifocal.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; Sensibilidad; Intra-observador; Reproducibilidad; Gastritis crónica.

Source of variation in the diagnosis of Helicobacter pylori-associated multifocal atrophic gastritis

SUMMARY

Introduction: Multiple sampling from different sites of the stomach as well as the number of fragments of gastric mucosa available for histopathologic evaluation are important sources of variation when classifying and grading chronic gastritis.

Objective: To estimate the sensitivity of the number of fragments of gastric mucosa necessary to establish the diagnosis

1. Esta investigación fue posible gracias al patrocinio del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, Grant: PO1CA28842 y COLCIENCIAS Contrato: RC.541-2002
2. Profesor Titular, Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Departamento de Patología, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: lebravo@emcali.net.co
3. Gastroenterólogo, Hospital Departamental de Nariño, Pasto, Colombia.
4. Instructora en Investigación, División de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Vanderbilt University, Nashville, Estados Unidos de América. e-mail: maria.b.piazuelo@vanderbilt.edu
5. Profesor, División de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Vanderbilt University, Nashville, Estados Unidos de América. e-mail: pelayo.correa@vanderbilt.edu

Recibido para publicación julio 10, 2007 Aceptado para publicación enero 31, 2008

of atrophic gastritis with intestinal metaplasia, gastric dysplasia and *H. pylori* infection. In addition, this study will attempt to assess the intra-observer variability in the classification of these premalignant gastric lesions.

Methods: This is a 6 year-cohort study, wherein 1958 gastric endoscopic procedures performed by two gastroenterologists were reviewed. Five gastric biopsy samples were obtained from the antrum, body and lesser curvature during each procedure. One pathologist was in charge of reviewing the five histopathology samples for each subject and providing a definitive diagnosis which was used as the gold standard. Each gastric mucosa sample reviewed led to an individual diagnosis for that sample which was compared with the gold standard. Intra-observer variability was assessed in 127 individuals who correspond to a random sample of 20% of the total endoscopic procedures performed during the 72 month-follow-up.

Results: The sensitivity of the diagnosis of intestinal metaplasia (IM) and gastric dysplasia increased proportionally with the number of gastric mucosa samples reviewed. The lesser curvature of the stomach had the highest sensitivity for the diagnosis of IM and dysplasia, among all the stomach regions studied. Just one sample of gastric mucosa attained a sensitivity of 95.9% for the detection of *H. pylori* infection. The intra-observer agreement for the diagnosis of multifocal atrophic gastritis was 86.1% and the kappa value was 0.79 (95% CI 0.76-0.85). Alcohol-fixed biopsy specimens were inadequate to diagnose *H. pylori* infection and to assess dysplasia.

Conclusion: The number of mucosa gastric fragments reviewed, the fixation method used, and the biopsy site are all important factors in order to ensure a correct classification of chronic gastritis.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Sensitivity; Chronic gastritis; Reproducibility; Intra-observer.

Durante décadas la gastritis crónica fue un enigma por el desconocimiento de su etiología lo que llevó a grandes confusiones, pues el término «gastritis» se utilizó con distintas acepciones. Clínicamente se empleó para denominar diferentes cuadros nosológicos sin que existiera realmente un sustrato anatomopatológico confirmado^{1,2}. La introducción de la endoscopia facilitó caracterizar la morfología y también la aparición de diversas clasificaciones que con notables excepciones utilizaron únicamente sus diseñadores³⁻¹⁰. Los primeros estudios sobre el papel de *Helicobacter pylori* en la etiología de la gastritis crónica condujeron a una simplificación excesiva acerca de la hipotética

homogeneidad de esta enfermedad⁹. Un análisis más profundo de la situación condujo a la propuesta actual de clasificación que es ampliamente utilizada¹¹.

Las guías sugeridas por Dixon *et al.*¹¹, proporcionan a los patólogos una escala y una clasificación de las gastritis asociadas con *H. pylori* a través de un informe diagnóstico uniforme y sistemático. A fin de elaborar este informe se recomienda la toma de cinco biopsias para una evaluación metódica de la infección por *H. pylori* y la presencia de alteraciones en la mucosa a través de un mapeo en el estómago. Se deben tomar dos biopsias del antro, una de la incisura angularis y dos del cuerpo. El patólogo debe informar el número de muestras recibidas, las áreas gástricas representadas, la mucosa normal sin lesión, la presencia de gastritis con o sin actividad aguda, la presencia o ausencia de *H. pylori* (cantidad escasa, moderada o severa), la presencia o ausencia de atrofia (leve, moderada, severa), la presencia o ausencia de metaplasia intestinal (MI) y su tipo (completa, incompleta, mixta), la presencia o ausencia de displasia y tipo (bajo grado, alto grado), la presencia de cáncer y su tipo: adenocarcinoma (intestinal, difuso, mixto, indeterminado), linfoma, otros^{11,12}.

Los cambios subyacentes en la mucosa gástrica pueden ser oscurecidos por fuentes importantes de mala clasificación del diagnóstico que se superponen entre sí, por error de muestreo en el momento de obtención de las biopsias, por sesgo del observador y error aleatorio del observador¹³⁻¹⁵. Cuando la interpretación la efectúan varios patólogos será muy importante la variabilidad inter-observador.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la variabilidad intra-observador en la clasificación de los especímenes de biopsia gástrica y calcular la fiabilidad del número de fragmentos de mucosa gástrica necesarios para el diagnóstico de MI, displasia gástrica e infección por *H. pylori*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las características de la población estudiada ya se describieron brevemente antes¹⁶. Los sujetos pertenecen a la cohorte del estudio de Quimioprevención de la displasia gástrica y se reclutaron en Pasto y Túquerres, dos poblaciones con alto riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico¹⁷ localizadas en la zona andina montañosa de Nariño, Colombia. Aceptaron participar hom-

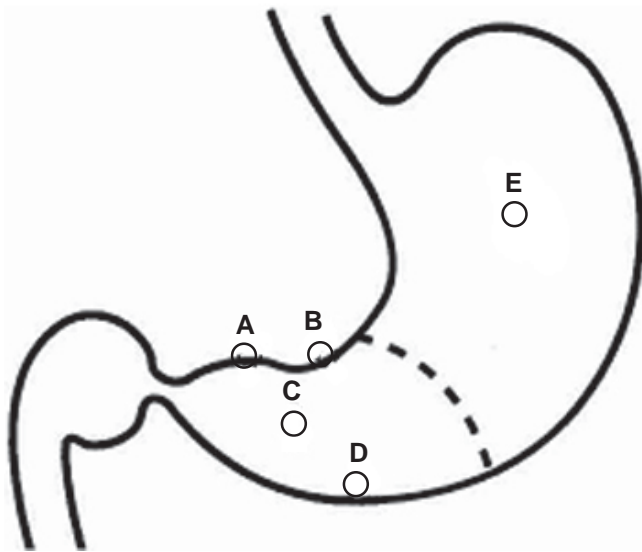


Figura 1. Ensayo clínico de quimioprevención. Sensibilidad del número de biopsias de mucosa gástrica para el diagnóstico de metaplasia intestinal. Región antral: [A y B] proximidades de incisura angularis, [C] cara anterior y D curvatura mayor. Cuerpo gástrico: [E].

bres y mujeres 719 personas entre 29 y 69 años de edad con síntomas dispépticos, a quienes se les practicó endoscopia gastrointestinal superior con toma de biopsias gástricas. Las biopsias gástricas se recolectaron en línea de base (en 1992) y después de 36 y 72 meses de seguimiento, con un total de 1958 procedimientos de endoscopia hechos. Para controlar la variación relacionada con el muestreo del sitio de toma de las biopsias gástricas se estandarizó el procedimiento de endoscopia y dos experimentados gastroenterólogos del grupo de investigación (JLP y GZ) obtuvieron en cada ocasión las cinco biopsias de sitios preseleccionados (Figura 1): [A] y [B] antro, adyacente a la incisura angularis; [C] antro, en la pared anterior; [D] antro, en la curvatura mayor, 5 cm proximal al píloro; y [E] cuerpo, en la pared anterior. La biopsia [A] se fijó en alcohol etílico al 95% y las otras cuatro [B,C,D,E] en formol amortiguado (tamponado) al 10%; todas se deshidrataron y al final se incluyeron en parafina. Se colorearon tres secciones con alcian blue-periodic acid Schiff, pH 2.5^{18,19} para demostrar MI y diferenciar mucinas ácidas y neutras. Se colorearon tres secciones con la técnica de Steiner para descubrir *H. pylori*²⁰. Un único patólogo experimentado (JCB), a ciegas sobre la identidad de los

sujetos y todas las otras variables del estudio, hizo el diagnóstico histológico de la línea de base, 36 meses y 72 meses para todos los sujetos. Este patólogo siguió las guías establecidas por Dixon *et al.*¹¹ para la clasificación y gradación de la gastritis crónica.

Análisis estadístico

Patrón de referencia. Para cada endoscopia se determinó un diagnóstico histológico global en la línea de base, a los 36 meses y a los 72 meses de seguimiento, correspondiente a la lesión más avanzada que se observó en el análisis de los cinco fragmentos de biopsias obtenidas en cada ocasión.

Fiabilidad del número de biopsias. Se hizo interpretación histológica y asignación de un diagnóstico individual a cada biopsia y se construyeron 31 conjuntos de análisis basados en las combinaciones posibles de una, dos, tres y cuatro biopsias (Cuadro 1). Para cada conjunto de biopsias se obtuvo un diagnóstico preliminar que correspondió a la lesión más avanzada encontrada en cada subconjunto de biopsias. El diagnóstico preliminar se comparó contra el patrón de referencia para estimar la fiabilidad del número de fragmentos de mucosa gástrica en el diagnóstico de MI, displasia gástrica e infección por *H. pylori*.

Sensibilidad. Es la probabilidad de coincidencia del diagnóstico preliminar (obtenido con la interpretación de cada subconjunto de biopsias) con el patrón de referencia (diagnóstico global).

Especificidad. Por la forma como se definió el patrón de referencia no es posible encontrar falsos positivos. El diagnóstico global corresponde a la lesión más avanzada que se pudo observar en la interpretación del conjunto de cinco biopsias, por tanto, contiene todos los diagnósticos preliminares, es imposible que un subconjunto tenga una lesión más avanzada que el patrón de referencia.

Variabilidad intra-observador. El mismo investigador (JCB) examinó dos veces los especímenes de biopsia. Para estimar esta variabilidad se seleccionó una muestra aleatoria de 20% del total de 630 endoscopias realizadas en 1998 cuando se cumplieron 72 meses de seguimiento. Las láminas histológicas correspondientes a las 127 personas seleccionadas se enmascararon y se interpretaron sin conocer las características demográficas ni los diagnósticos previos. Se utilizaron las mismas guías de clasificación sugeridas por Dixon *et al.*¹¹ y finalmente se estimó el estadístico de kappa para evaluar la reproducibilidad de

Cuadro 1
Combinaciones posibles según el número de fragmentos de mucosa gástrica seleccionados para el diagnóstico de las alteraciones histopatológicas

Número de fragmentos	Combinaciones posibles	Conjuntos
Cinco	${}^5C_5 = \binom{5}{5} = \frac{5!}{5!(5-5)!} = 1$	[A, B, C, D, E] Gold Standard
Cuatro	${}^5C_4 = \binom{5}{4} = \frac{5!}{4!(5-4)!} = 5$	[A,B,C,D]; [A,B,C,E]; [B,C,D,E] [A,B,D,E]; [A,C,D,E]
Tres	${}^5C_3 = \binom{5}{3} = \frac{5!}{3!(5-3)!} = 10$	[A,B,C]; [A,B,D]; [A,B,E]; [A,C,D]; [A,C,E] [A,D,E]; [B,C,D]; [B,C,E]; [B,D,E]; [C,D,E]
Dos	${}^5C_2 = \binom{5}{2} = \frac{5!}{2!(5-2)!} = 10$	[A,B]; [A,C]; [A,D]; [A,E]; [B,C][B,D]; [B,E]; [C,D]; [C,E]; [D,E]
Uno	${}^5C_1 = \binom{5}{1} = \frac{5!}{1!(5-1)!} = 5$	[A]; [B]; [C]; [D]; [E]

Región antral: [A y B] proximidades de incisura angularis, [C] cara anterior y D curvatura mayor cuerpo gástrico: [E]

los diagnósticos globales obtenidos en 1998 y 2004. Los valores kappa inferiores a 0.5 se interpretaron como pobre concordancia; aquellos entre 0.5-0.75 se consideraron buenos y los superiores a 0.75 excelentes^{21,22}.

RESULTADOS

Número de fragmentos evaluados. La sensibilidad del diagnóstico de MI y displasia gástrica aumentó de manera significativa con el número de fragmentos de mucosa gástrica evaluados (Figura 1). Para el caso de MI aumentó desde [26.5%- 59.5%] con un fragmento; hasta (95.9%-100%) con cuatro biopsias evaluadas. En el diagnóstico de displasia gástrica hubo un fenómeno similar pero la dispersión fue mayor. Con un fragmento el rango de la sensibilidad diagnóstica fue (1.9%-49.6%) en contraste con cuatro biopsias donde la sensibilidad fue (78.8%-100%). Para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* el comportamiento fue diferente, pues con un solo fragmento de mucosa corporal [D] se obtuvo una sensibilidad diagnóstica de 95.9% comparable a la conseguida con dos y tres fragmentos de mucosa gástrica antral (Cuadro 2).

Sitio de obtención de las biopsias de mucosa gástrica. Las biopsias tomadas en región antral en proximidad de la incisura angularis [A y B] fueron significativamente más sensibles para el diagnóstico de

MI y displasia gástrica que las biopsias obtenidas en la cara anterior y la curvatura mayor del antro [C y D] (Cuadro 2). La evaluación de un fragmento de mucosa gástrica de cuerpo tuvo una sensibilidad de 26.5% y 9.1% para el diagnóstico de MI y displasia, respectivamente.

Al estudiar las biopsias de mucosa gástrica corporal, la sensibilidad para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* fue 95.9% [94.8%-96.9%] significativamente más alta en comparación con la evaluación de las biopsias de mucosa gástrica antral, 86.7% [84.8%-88.4%] (Cuadro 2).

Método de fijación empleado. No fue posible valorar *H. pylori* en la biopsia fijada en alcohol etílico. Sin embargo, el método de fijación no afectó la evaluación de la presencia de MI, pues tanto la biopsia [A] fijada en alcohol, como la biopsia [B] fijada en formol mostraron igual sensibilidad diagnóstica. En contraste, el método de fijación fue muy importante para el diagnóstico de displasia gástrica. En las biopsias obtenida en la curvatura menor [A y B], la sensibilidad disminuyó de manera significativa en la biopsia [A] fijada en alcohol en comparación con la fijada en formol (1.9% vs. 49.6%) (Cuadro 2)

Variabilidad intra-observador. Al comparar los diagnósticos histopatológicos realizados por el mismo observador en los años 1998 y 2004 se encontró un

Cuadro 2
Sensibilidad en el diagnóstico de metaplasia intestinal, displasia gástrica e infección por *H. pylori*
según el número de biopsias de mucosa gástrica evaluadas

Conjunto biopsias evaluadas		Displasia		Metaplasia Intestinal		<i>H. pylori</i>	
		Se	IC 95%	Se	IC 95%	Se	IC 95%
Una	[A]	1.9	[0.6 4.4]	58.7	[56.1 61.3]		
	[B]	49.6	[43.4 55.8]	59.5	[56.9 62.0]	86.7	[84.8 88.4]
	[C]	34.8	[29.1 40.9]	51.3	[48.6 53.9]	89.4	[87.7 91.0]
	[D]	29.9	[24.5 35.8]	50.3	[47.7 52.9]	88.6	[86.9 90.2]
	[E]	9.1	[5.9 13.2]	26.5	[24.2 28.8]	95.9	[94.8 96.9]
Dos	[AB]	50.4	[44.2 56.6]	78.3	[76.0 80.4]		
	[AC]	36.0	[30.2 42.1]	74.9	[72.5 77.1]		
	[AD]	31.1	[25.5 37.0]	76.7	[74.4 78.8]		
	[AE]	11.0	[7.5 15.4]	69.8	[67.4 72.2]		
	[BC]	76.1	[70.5 81.1]	76.0	[73.8 78.2]	94.0	[92 .6 95.2]
	[BD]	72.7	[66.9 78.0]	78.6	[76.3 80.6]	93.3	[91 .9 94.5]
	[BE]	57.6	[51.4 63.6]	71.3	[68.9 73.6]	98.0	[97 .1 98.7]
	[CD]	58.7	[52.5 64.7]	71.6	[69.2 73.9]	94.8	[93 .5 95.8]
	[CE]	42.0	[36.0 48.3]	64.1	[61.6 66.6]	98.6	[97 .8 99.1]
	[DE]	36.7	[30.9 42.9]	64.4	[61.9 66.9]	98.3	[97 .5 98.9]
Tres	[ABC]	76.1	[70.5 81.1]	87.3	[85.4 88.9]		
	[ABD]	73.1	[67.3 78.4]	89.9	[88.2 91.4]		
	[ABE]	58.3	[52.1 64.3]	85.9	[84.0 87.7]		
	[ACD]	59.5	[53.3 65.4]	86.5	[84.6 88.2]		
	[ACE]	43.2	[37.1 49.4]	82.3	[80.2 84.3]		
	[ADE]	37.9	[32.0 44.0]	84.4	[82.4 86.2]		
	[BCD]	94.7	[91.3 97.1]	88.4	[86.6 90.0]	96.6	[95.6 97.5]
	[BCE]	82.6	[77.5 87.0]	84.3	[82.3 86.1]	99.4	[98.9 99.8]
	[BDE]	78.4	[73.0 83.2]	86.9	[85.1 88.6]	99.2	[98.6 99.6]
	[CDE]	64.8	[58.7 70.5]	81.0	[78.9 83.0]	99.4	[98.8 99.7]
Cuatro	[ABCD]	94.7	[91.3 97.1]	95.9	[94.7 96.9]		
	[ABCE]	82.6	[77.5 87.0]	93.0	[91.5 94.2]		
	[BCDE]	100.0	[98.6 100.0]	94.7	[93.4 95.8]		
	[ABDE]	78.8	[73.4 83.6]	95.4	[94.2 96.4]		
	[ACDE]	100.0	[98.6 100.0]	100.0	[99.7 100.0]		

Región antral: [A y B] proximidades de incisura angularis, [C] cara anterior y D curvatura mayor Cuerpo gástrico: [E]

Cuadro 3
Ensayo clínico de quimioprevención. Variabilidad intra-observador en el diagnóstico histopatológico de gastritis en biopsias gástricas con la clasificación de Dixon *et al.*¹¹

	Tipo de gastritis crónica	Dignósticos 2004				Coeficiente de concordancia		
		No atrófica	Atrófica intestinal	Metaplasia multifocal	Displasia	Total	Kappa	IC 95%
Diagnósticos 1998	No-atrónica	14	2			16	0.83	0.68-0.97
	Atrófica multifocal	2	15	1		18	0.81	0.66-0.96
	Metaplasia intestinal	1	1	60	2	64	0.80	0.69-0.90
	Displasia			8	21	29	0.76	0.62-0.90
	Total	17	18	69	23	127	0.79	0.76-0.85

acuerdo de 86.6%, con un coeficiente global de concordancia de kappa de 0.79, IC 95% (0.76-0.85). No se encontró diferencia significativa entre las diferentes categorías diagnósticas, aunque el menor valor de concordancia se observó en el diagnóstico de displasia: 0.76, IC 95% (0.62-0.90) (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

La gastritis crónica se caracteriza por patrones clínico-patológicos y al igual que el cáncer gástrico presenta amplias variaciones según factores geográficos, étnicos y socioeconómicos. La heterogeneidad y multicausalidad de este proceso ha conducido a múltiples sistemas de clasificación que han dificultado la identificación de estos patrones. La confusión entre los sistemas de gradación y clasificación ha sido uno de los mayores obstáculos para lograr un consenso; al igual que la concepción limitada del riesgo que ha circunscrito la discusión de las asociaciones de causalidad a ciertas áreas geográficas sin tener en cuenta la epidemiología mundial del cáncer gástrico, la gastritis crónica y las lesiones precursoras.

Por la naturaleza multifocal de las lesiones gástricas es imprescindible que exista adecuada representación de las diferentes regiones del estómago. El consenso del sistema actualizado de Sydney recomienda como guía obtener un mínimo de biopsias de mucosa gástrica de sitios definidos para evaluar las lesiones asociadas con la presencia de *H. pylori*¹¹. Sin embargo en la práctica, la secuencia de este mapeo es seguida por una

minoría de gastroenterólogos sugiriendo que el proceso depende de la experiencia y lugar donde trabaje el operador²³. De todas maneras, en cada paciente es inevitable cierto grado de variación durante la toma de biopsias por las diferencias anatómicas interpersonales y las condiciones particulares de contracción o relajación del estómago en el momento de obtener los especímenes de biopsia. Para disminuir esta fuente de variación, en el presente estudio dos gastroenterólogos expertos del equipo de investigación tomaron las cinco biopsias de sitios pre-determinados de la mucosa gástrica, supervisados por un coordinador del trabajo de campo que vigiló en todos los procedimientos de endoscopia el cumplimiento del protocolo. Además, se tiene un tamaño de muestra adecuado (1,958 procedimientos) que contribuye a disminuir el error aleatorio asociado con el mapeo del estómago.

Para el diagnóstico y clasificación de los estadios de la gastritis atrófica multifocal fue importante el número de fragmentos de mucosa gástrica evaluados y el sitio del estómago donde fueron obtenidos. La mayor sensibilidad (94.7%) en el diagnóstico de lesiones avanzadas como displasia, se logró cuando se estudiaron por lo menos tres fragmentos de mucosa tomados en la región antral en proximidad a la incisura angularis. En contraste, con el estudio de un fragmento de mucosa corporal se logró identificar correctamente sólo 9.1% de las personas con displasia IC 95% (5.9%, 13.2%). Estos hallazgos coinciden con estudios previos que han descrito a la región de la incisura angularis como el sitio más adecuado para examinar las lesiones precursoras

del cáncer gástrico. Además, el método de fijación tisular fue crítico para el diagnóstico de displasia que exige valoración de la citología y arquitectura glandular. En las biopsias fijadas en alcohol se observó marcada distorsión de las características morfológicas que incidieron notablemente en la identificación y gradación de la displasia gástrica. Con la evaluación de un fragmento de mucosa gástrica antral fijada en alcohol únicamente se identificaron 1.9% de las personas con displasia IC 95% (0.6%, 4.4%). Esta proporción fue significativamente menor a la observada en biopsias obtenidas del mismo sitio pero que se fijaron en formol 49.6% IC 95% (43.4%, 53.8%).

El método de fijación no interfirió con la identificación de las características asociadas con el diagnóstico de MI, pero se encontraron diferencias significativas en la capacidad discriminatoria, según el sitio de obtención de las biopsias. Al estudiar un fragmento de mucosa gástrica antral se identificaron correctamente 50% a 58% de las personas con MI. Con el estudio de un fragmento de mucosa corporal la sensibilidad diagnóstica fue apenas 26.5%; IC 95% (24.2%, 28.8%). Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas¹⁷ que documentan mayor resistencia a la autólisis de la mucosa gástrica con cambios metaplásicos, al punto de ser posibles estudios de prevalencia de MI en estómagos obtenidos durante procedimientos de necropsia médico-legal.

La presencia o ausencia de *H. pylori* tiene importantes implicaciones en el momento de la decisión terapéutica y depende del observador y del método empleado para descubrir la bacteria en el material de biopsias. Aunque existe controversia con respecto al manejo de la infección en dispepsia no ulcerosa y pacientes pediátricos, hay consenso en que debe haber tratamiento para erradicar la infección por *H. pylori* en pacientes con úlcera péptica a fin de evitar la recidiva, disminuir los episodios de sangrado y facilitar la cicatrización. La tinción argéntica utilizada en este estudio es descrita como prueba de referencia para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*²⁰. Se observó que demostrar la colonización de la bacteria en una biopsia de mucosa gástrica corporal fue tan sensible como la observada con dos o tres fragmentos de mucosa gástrica antral. Este hallazgo debe interpretarse con precaución y no puede generalizarse porque esta cohorte reclutada en 1992 incluye participantes con diagnóstico de gastritis

atrófica multifocal que han recibido múltiples tratamientos de erradicación bacteriana con triple terapias basadas en bismuto e inhibidores de bomba de protones^{16,24}. En la última endoscopia hecha en el año 2003, la prevalencia de gastritis atrófica multifocal y *H. pylori* fue 53%.

Un hallazgo importante en esta población es la alta colonización de *H. pylori* en mucosa gástrica corporal y la alta fiabilidad de las biopsias de antro para el diagnóstico de MI y displasia. Estos hallazgos sugieren un proceso avanzado de las lesiones precursoras que obligan a las bacterias a migrar al cuerpo gástrico por las condiciones inhóspitas del antro asociadas con los cambios metaplásicos que determinan un microambiente hostil para la supervivencia del *H. pylori*. Este fenómeno migratorio puede interpretarse como una medida indirecta de la extensión del daño en la mucosa gástrica y podría ser indicador de riesgo²⁵.

Otra fuente importante de error es la variabilidad inter e intra-observador en el momento de realizar el diagnóstico histopatológico, pues la interpretación de la gradación y clasificación de la gastritis también depende de la experiencia¹³⁻¹⁵. El índice kappa de Cohen midió el nivel exacto de acuerdo entre categorías nominales ajustado por la cantidad de acuerdo que podría esperarse si las categorías no estuviesen correlacionadas. Un valor kappa de 1, el máximo, indica un acuerdo perfecto, mientras que un valor de cero indica el valor esperado de mediciones no correlacionadas. La interpretación de los valores intermedios no es simple, pero las categorías propuestas por Landis y Koch²² tienden a aceptarse como estándares. De acuerdo con esta clasificación, el rango 0-1 se divide en cinco categorías: pobre (0-0.2), razonable (0.2-0.4), moderado (0.4-0.6); substancial (0.6-0.8) y casi perfecto (0.8-1).

Aunque se discuten las dificultades en el uso del sistema de clasificación actualizado de Sydney, en el presente estudio la reproducibilidad intra-observador de los diagnósticos globales fue excelente (kappa 0.79 SE 0.05), al considerar que las evaluaciones estuvieron separadas entre sí por un intervalo de 6 años. Cuando se interpretan los resultados debe recordarse que el coeficiente kappa es una medida de acuerdo exacto y no de validez. La determinación de la validez exige un patrón de referencia que no existe cuando se comparan los resultados de las clasificaciones hechas por un mismo

observador. Sin embargo, la concordancia intra-observador y entre patólogos generales que han hecho reuniones previas de revisión puede ser similar a la de patólogos gastrointestinales²⁶, e indica que el uso de los sistemas de consenso en la clasificación contribuyen a que haya menos diferencias al interpretar las lesiones encontradas en la mucosa gástrica. El grado de reproducibilidad generalmente es excelente para evaluar MI, daño epitelial superficial y la actividad inflamatoria aguda y crónica¹³ y moderado en el momento de interpretar la atrofia y la displasia gástrica^{27,28}.

En conclusión, este estudio muestra que pueden presentarse errores en el diagnóstico histológico de las lesiones precursoras del cáncer gástrico por escasa o inadecuada representación de mucosa gástrica y falta al aplicar los protocolos de clasificación.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue posible gracias al patrocinio del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, Grant PO1CA28842 y COLCIENCIAS Contrato RC.541-2002.

REFERENCIAS

- Novikov VS. On the clinical classification of chronic gastritis. *Voen Med Zh.* 1963; 126: 53-6.
- Novikov VS. On the problem of the clinical classification of chronic gastritis and functional disorders of the stomach. *Voen Med Zh.* 1969; 7: 34-5.
- Ryss SM. Current methods of diagnosis and classification of chronic gastritis. *Ter Arkh.* 1966; 38: 5-11.
- Wolff G. Histological classification of gastritis from biopsy specimen. *Dtsch Gesundheitsw.* 1968; 23: 1441-6.
- Bogatyrev MF. Some observations on the classification of chronic gastritis. *Voen Med Zh.* 1969; 7: 42.
- Rao SS, Krasner N, Thomson TJ. Chronic gastritis - a simple classification. *J Pathol.* 1975; 117: 93-6.
- Weinstein WM. The diagnosis and classification of gastritis and duodenitis. *J Clin Gastroenterol.* 1981; 3 Suppl 2: 7-16.
- Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol.* 1988; 83: 504-9.
- Caselli M, Aleotti A, Barboni A, Alvisi V. Sydney classification for gastritis and *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1990; 336: 1445-6.
- Whitehead R. The classification of chronic gastritis: current status. *J Clin Gastroenterol.* 1995; 21 Suppl 1: 131-4.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1161-81.
- Carrascal E, Bravo L, Cortés A. Informe de biopsias gástricas endoscópicas: un propósito de unificación para Colombia. *Colomb Med.* 2003; 34: 228-9.
- Chen XY, van der Hulst RW, Bruno MJ, van der Ende A, Xiao SD, Tytgat GN, et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J Clin Pathol.* 1999; 52: 612-5.
- Aydin O, Egilmez R, Karabacak T, Kanik A. Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *World J Gastroenterol.* 2003; 9: 2232-5.
- Andrew A, Wyatt JI, Dixon MF. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. *Histopathology.* 1994; 25: 317-22.
- Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1881-8.
- Correa P, Cuello C, Duque E, Burbano LC, García FT, Bolaños O, et al. Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1976; 57: 1027-35.
- Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. Laboratory methods in histotechnology. In: *Pathology.* Fio A, editor. Washington, D.C.: American Registry of Pathology; 1994.
- Spicer SS. Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J Histochem Cytochem.* 1964; 13: 211-34.
- Garvey W, Fathi A, Bigelow F. Modified Steiner for the demonstration of spirochetes. *J Histotechnol.* 1985; 8: 15-7.
- Fleiss JL, editor. *Statistical methods for rates and proportions.* 2nd ed. New York: John Wiley; 1981.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33: 159-74.
- Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Smith C, Schofield A, Halperin D, et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions. *Hum Pathol.* 2003; 34: 28-31.
- Mera R, Fontham ET, 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.
- Meining A, Kompisch A, Stolte M. Comparative classification and grading of *Helicobacter pylori* gastritis in patients with gastric cancer and patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 2003; 38: 707-11.
- Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Sánchez L, Halperin D, Ley C, et al. Interobserver variability in application of the revised Sydney classification for gastritis. *Hum Pathol.* 1999; 30: 1431-4.
- Falck VG, Novelli MR, Wright NA, Alexander N. Gastric dysplasia: inter-observer variation, sulphomucin staining and nucleolar organizer region counting. *Histopathology.* 1990; 16: 141-9.
- Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 167-76.