

# Variabilidad entre patólogos en el diagnóstico histológico de la infección por *Helicobacter pylori*: ¿un diagnóstico subjetivo?

ARIEL A. ARTETA CUETO<sup>1</sup>, M.D., RUBÉN DARÍO GIRALDO RESTREPO<sup>2</sup>, M.D.,  
LUIS F. ARIAS RESTREPO<sup>3</sup>, M.D., Ph.D.

## RESUMEN

**E**L DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LA INFECCIÓN por *Helicobacter pylori* (Hp) puede ser difícil, principalmente en casos con pocos microorganismos. Nuestro objetivo fue determinar si hay diferencias significativas en la frecuencia del diagnóstico de la infección por Hp entre patólogos que laboran en Medellín.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** revisamos todos los informes de biopsias gástricas de ocho patólogos durante un año. Excluimos las biopsias con metaplasia, atrofia, displasia o carcinoma. Registramos la edad del paciente, la presencia o ausencia de Hp y el patólogo que estudió la biopsia. Calculamos el porcentaje de casos con la infección y el porcentaje por patólogo. Finalmente, comparamos estos porcentajes para determinar las diferencias.

**RESULTADOS:** incluimos 2.023 casos en el presente estudio. El número de biopsias evaluadas por patólogo fue de  $252,9 \pm 154,9$  (rango: 102-445). La edad promedio de los pacientes fue de  $43,5 \pm 15,1$  años (rango 12-90). En 1.034 casos (51,1%)

.....  
<sup>1</sup> Residente Postgrado de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Patólogo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Docente, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Luis F. Arias, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, carrera 51D N° 62-29, teléfono: (4)2634455, Fax: (4)2630253, e-mail: luisfer\_uda@yahoo.com

Recibido: mayo 23 de 2006

Aceptado: julio 04 de 2006

se diagnosticó la infección. La tasa de positividad para Hp por patólogo tuvo un rango de 38,8 a 71,1%, con una media de  $51,1\% \pm 8,7\%$  ( $p < 0,001$ ).

**CONCLUSIÓN:** hay una variabilidad significativa en la frecuencia de infección por Hp de acuerdo con el patólogo que interpreta la biopsia. Este resultado sugiere la necesidad de estudiar más a fondo la situación, buscando mayor homogeneidad de conceptos y criterios para el diagnóstico de esta infección y, posteriormente, mayor refinamiento en la graduación de su gravedad.

## PALABRAS CLAVE

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

GASTRITIS

HELICOBACTER PYLORI

METAPLASIA

PATÓLOGOS

## SUMMARY

### VARIABILITY AMONG PATHOLOGISTS IN THE HISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION: IS IT A SUBJECTIVE DIAGNOSIS?

Histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori* (Hp) infection is not necessarily easy, and reproducibility is not perfect. Our aim was to determine differences in the frequency of Hp infection according to the pathologists interpreting gastric biopsies in Medellín (Colombia).

**MATERIALS AND METHODS:** All gastric biopsy reports of eight pathologists during one year were

reviewed. We excluded cases with intestinal metaplasia, atrophy, dysplasia or carcinoma. We registered patient age, positivity or negativity for *H. pylori*, and pathologist. We determined the percentage with *H. pylori* infection and the percentage of each pathologist in order to determine differences.

**RESULTS:** 2.023 cases were included. Each pathologist evaluated a mean of  $252.9 \pm 154.9$  cases (range: 102-445). Patients were  $43.5 \pm 15.1$  years-old (range: 12-90). *H. pylori* was diagnosed in 1.034 cases (51.1%). The range of positivity according to the pathologist was 38.8-71.1%; mean  $51.1\% \pm 8.7\%$  ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** Among pathologists, there is a significant variability in the frequency of diagnosis of *H. pylori* infection. This result suggests the need to achieve greater homogeneity of concepts and criteria for the diagnosis of this infection, and of its severity.

## INTRODUCCIÓN

**AUNQUE NO ESTÁ COMPLETAMENTE EXENTO** de controversia, en la actualidad se acepta que *Helicobacter pylori* (Hp) está asociado al desarrollo de gastritis crónica, úlcera péptica (principalmente duodenal), carcinoma gástrico y linfomas del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT).<sup>1-6</sup> Hp coloniza la mucosa gástrica e induce una respuesta inflamatoria persistente, y ha sido clasificada como un carcinógeno de clase I por la Organización Mundial de la Salud.<sup>7</sup> La infección por Hp es un fenómeno mundial cuya prevalencia aumenta con la edad pero es notoriamente diferente entre poblaciones: en Estados Unidos de América es menor del 20% a los 20 años de edad y aproximadamente de 50% a los 50 años.<sup>8</sup> En Japón es menor del 20% a los 20 años y llega al 70-80% a los 40 años de edad,<sup>9</sup> mientras que en Corea es

del 50% a los 5 años y de 90% a los 20 años.<sup>10</sup> Aproximadamente la mitad de la población mundial presenta infección por Hp; la prevalencia es del 80-90% en los países en vías de desarrollo y del 30-50% en los desarrollados.<sup>11</sup> A pesar del mucho conocimiento acumulado en las décadas recientes, es claro que aún hay muchos aspectos desconocidos de la relación entre Hp y enfermedad gastroduodenal.<sup>12</sup>

El sistema más utilizado para la clasificación histológica de las gastritis recomienda graduar subjetivamente la gravedad de la infección por Hp, según la cantidad de microorganismos, en leve, moderada o grave. Esta semicuantificación adolece sin embargo, de una pobre reproducibilidad interobservador,<sup>13</sup> aunque no se considera un factor importante para definir el manejo médico de los pacientes con enfermedad gástrica o duodenal asociada. Más importante, claro está, es definir si hay o no infección por Hp. El método estándar para el diagnóstico es la identificación histológica del microorganismo. La tinción rutinaria de las biopsias gástricas con hematoxilina-eosina (H-E) es un buen método que permite el diagnóstico certero en la inmensa mayoría de los casos; ocasionalmente se recurre a métodos más costosos y laboriosos como la tinción de Warthin-Starry, la de Giemsa o inmunohistoquímica. En la actualidad, en la mayoría de los laboratorios de patología del mundo se hace el diagnóstico sólo con la H-E, y los de Medellín no son la excepción. La bacteria es un bacilo curvo de 2-4  $\mu\text{m}$  de longitud por 0,5  $\mu\text{m}$  de diámetro que se tiñe ligeramente basófila con H-E. El diagnóstico de la infección, o su ausencia, es uno de los aspectos considerados más relevantes en la evaluación histológica de las biopsias gástricas, y se sabe que puede ser difícil cuando los bacilos son escasos; por ello nos propusimos determinar la variabilidad en la frecuencia del diagnóstico histopatológico de la infección por Hp entre un grupo de patólogos de Medellín que trabajan en laboratorios privados, hospitales y clínicas y en el Departamento de

Patología de la Universidad de Antioquia. Nuestro objetivo fundamental fue determinar entre los patólogos si hay una variabilidad significativa en el diagnóstico de la infección, para tratar de saber si puede haber discrepancias en la interpretación de los hallazgos microscópicos y si es necesario mejorar la estandarización y la definición de conceptos en relación con el diagnóstico de la infección gástrica por Hp.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**DE MANERA RETROSPECTIVA** revisamos todos los informes anatomopatológicos de biopsias gástricas desde septiembre de 2004 hasta septiembre de 2005 en el laboratorio del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Seleccionamos las biopsias que tuvieran un diagnóstico de gastritis no atrófica o de mucosa histológicamente normal. Buscando tener una población más homogénea, excluimos las biopsias con diagnóstico de gastritis atrófica, gastritis con metaplasia intestinal, displasia o carcinoma. En casos de atrofia y metaplasia es menos probable encontrar el microorganismo, lo que podría ser un factor de sesgo. En todos los casos registramos la edad del paciente, la presencia o ausencia de Hp y el patólogo que estudió la biopsia.

Determinamos el porcentaje de casos con la infección y luego el porcentaje por patólogo. Finalmente, comparamos estos porcentajes utilizando la prueba de  $X^2$  para determinar diferencias significativas en la tasa de positividad para Hp de acuerdo con el patólogo que interpretó la biopsia.

Los patólogos que diagnosticaron estas biopsias se desempeñan en diferentes laboratorios de patología de Medellín (privados, pertenecientes a clínicas y hospitales y en el Departamento de

Patología de la Universidad de Antioquia). No se reevaluó ninguna de las biopsias todas las cuales fueron vistas por sólo un patólogo, quien hizo el diagnóstico; por lo tanto, con este trabajo no se pretendió determinar la reproducibilidad ni la variabilidad interobservador para el diagnóstico de la infección por Hp, sino conocer si hay una variabilidad importante (significativa) en la frecuencia de diagnóstico de infección gástrica por Hp entre los patólogos que interpretan las biopsias.

**Análisis estadístico:** la edad de los pacientes se expresa como media  $\pm$  desviación típica (DT) y como rangos. Para calcular las diferencias entre los porcentajes se utilizó la prueba de  $X^2$  y para determinar la distribución normal en los porcentajes de diagnóstico de Hp por patólogo se recurrió a la prueba de Shapiro-Wilk. Los cálculos se realizaron con el software SPSS® (Chicago, Illinois, EUA, versión 11.5).

## RESULTADOS

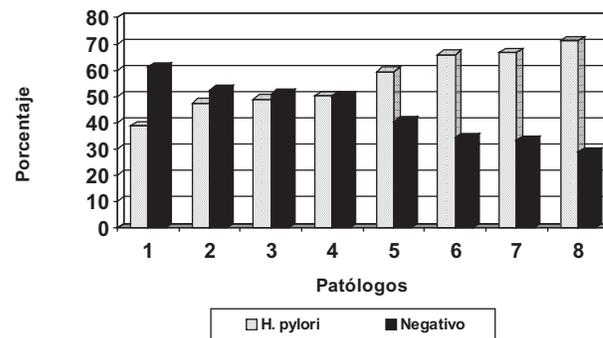
**EN EL AÑO ESTUDIADO ENCONTRAMOS** un total de 2.436 biopsias gástricas, de las que excluimos 232 por presentar metaplasia intestinal aislada o asociada con atrofia y 72 por tener un diagnóstico de atrofia (sin metaplasia); en 73 casos no se reportó si había o no Hp, por lo que también fueron excluidos. En igual forma se procedió con los 36 casos de uno de los nueve patólogos porque se definió, arbitrariamente, que era un número pequeño para determinar, con algún grado de precisión, la frecuencia de diagnóstico de Hp. El número de biopsias evaluadas por patólogo fue de  $252,9 \pm 154,9$  (rango: 102-445).

El presente trabajo incluye, entonces, 2.023 biopsias gástricas. La edad de los pacientes fue de  $43,5 \pm 15,1$  años (rango 12-90); el 91,0% estaba entre 20 y 70 años; 96 de ellos (4,7%) tenía más de 70 años y 87 (4,3%) menos de 20 años. En

1.034 casos (51,1%) se diagnosticó infección por Hp; en la mayoría de ellos no se informó el grado semicuantitativo de la infección: leve, moderado o grave (o el número de cruces: de 1 a 3).

La tasa de positividad por patólogo tuvo un rango de 38,8 a 71,1%, con una media de  $51,1\% \pm 8,7\%$  (Figura N° 1). La diferencia entre patólogos fue significativa, con un valor de  $p < 0,001$ . Si se considera la media total del porcentaje de diagnóstico de Hp en el grupo, sólo uno de los patólogos (N° 8 en la figura N° 1) se sale del rango de la media  $\pm 2$  Desviación Estándar (DE) (variable con distribución normal – prueba de Shapiro-Wilk); cuatro de los patólogos están por fuera del rango de la media  $\pm$  DE.

**Figura N° 1**  
**COMPARACIÓN DE LOS PORCENTAJES DE DIAGNÓSTICO DE HELICOBACTER PYLORI ENTRE OCHO PATÓLOGOS<sup>a,b</sup>**



<sup>a</sup> Valor de  $p < 0,001$

<sup>b</sup> Ordenados de izquierda a derecha de acuerdo con el porcentaje creciente de biopsias positivas para H. pylori.

## DISCUSIÓN

**EL MÉTODO ESTÁNDAR** para el diagnóstico de la infección por Hp es la identificación histológica del microorganismo. También pueden utilizarse métodos no invasivos que incluyen la prueba de

úrea en el aliento (sensibilidad 79%; especificidad 99%),<sup>14</sup> pruebas serológicas y antígeno en materias fecales (un poco menos sensibles). De otro lado, también puede hacerse la prueba rápida de ureasa en el tejido de biopsia gástrica, lo que puede aumentar la sensibilidad del diagnóstico.

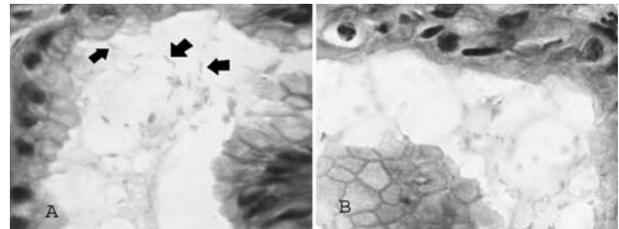
Las tinciones especiales en biopsias gástricas (Warthin-Starry, Giemsa y Genta) y la inmunohistoquímica pueden ser necesarias cuando no se identifican los microorganismos en casos de gastritis crónica activa con hallazgos que sugieren fuertemente la infección. Sin embargo, estos métodos son dispendiosos y costosos para ser usados rutinariamente en nuestro medio. La tinción con H-E ha demostrado ser un buen método para la identificación de la bacteria, que todos los patólogos aprenden durante su entrenamiento (figura N° 2). Aún así, es posible que detritus de material mucoso u otros artificios en la biopsia lleven a problemas de interpretación que generan, la mayoría de las veces, falsos positivos y, ocasionalmente, falsos negativos.

Todos los patólogos incluidos en el estudio recibieron su entrenamiento en el mismo centro, aunque en diferentes épocas, y todos trabajan en el mismo Departamento, aunque la mayoría lo hacen también en laboratorios, clínicas u hospitales privados de la ciudad. Esto nos permite deducir dos cosas importantes, a saber: primero, que a pesar de ser un grupo relativamente homogéneo en su formación inicial y en el sistema de trabajo, los resultados de la frecuencia de diagnóstico de la infección son significativamente diferentes, lo que puede sugerir la posibilidad de una mayor variabilidad con patólogos de otros centros o ciudades de Colombia. Segundo, que es necesario redefinir los conceptos, actualizar la información y hacer retroalimentación para llegar a un diagnóstico más preciso de infección por Hp; para esto es necesario trabajar en equipo.

Como se dijo en materiales y métodos, en nuestro trabajo cada patólogo evaluó casos diferentes; por

lo tanto, no podemos tener la certeza de que en cada uno de esos casos o grupos de casos había variabilidad interobservador; es posible que si se intercambiaran estos grupos de casos los resultados serían muy diferentes; sin embargo, la población de pacientes es relativamente homogénea pues proviene de las mismas regiones geográficas, de las mismas Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) y de las mismas Entidades Promotoras de Salud (EPS). Para complementar el estudio sería muy productivo evaluar un número determinado de biopsias leídas por cada uno de los patólogos y calcular los índices kappa con el fin de conocer la verdadera variabilidad interobservador.

**Figura N° 2**



Izquierda: biopsia gástrica en la que se evidencian estructuras bacilares onduladas o en forma de coma, en la superficie de las criptas y glándulas (algunas de ellas marcadas con flechas). Derecha: microfotografía en la que se observa material elongado, irregular, que corresponde a filamentos de moco en la superficie gástrica; este material podría confundirse con *Helicobacter pylori*. (Ambas imágenes son de biopsias gástricas teñidas con hematoxilina-eosina, aumento original X 1.000).

La clasificación actual de la infección por Hp y la gastritis incluye una graduación de la gravedad de la inflamación, la atrofia y la metaplasia.<sup>15</sup> Sin embargo, esta graduación ha demostrado baja reproducibilidad.<sup>13</sup> En el presente trabajo no estudiamos las frecuencias de acuerdo con la gravedad de la infección debido a que la mayoría de los patólogos no hacen esta graduación semicuantitativa y, por lo tanto, la mayoría de los informes no la incluyen. Si se pretende que exista

homogeneidad en el diagnóstico de gastritis asociada a Hp, primero se debe tener un entrenamiento general para que haya menos diferencias conceptuales y de interpretación histológica. De todas formas, para el manejo y seguimiento adecuados de los pacientes con Hp, lo más importante es determinar la presencia o ausencia de la infección; el grado de gravedad no es tan importante para definir el tratamiento, aunque sí puede serlo para el seguimiento y la evaluación posteriores.

Ha sido bien determinado que cuando hay gastritis atrófica y/o metaplasia intestinal el microorganismo disminuye notoriamente, o desaparece; esta fue la razón para no incluir en nuestro estudio las biopsias con estos diagnósticos. De otro lado, la atrofia y la metaplasia, con los cambios epiteliales que implican, se asocian con mayor progresión a carcinoma y el Hp estaría involucrado en su patogénesis a pesar de disminuir o desaparecer en estas condiciones. Finalmente, el hallazgo de un 51,1% de positividad para Hp en nuestros casos no debe interpretarse como un dato de prevalencia en Medellín; en este trabajo sólo se incluyeron biopsias de pacientes que en su gran mayoría eran sintomáticos (por lo que se hicieron la endoscopia y la biopsia); además, sólo se incluyeron biopsias que llegaron al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y se desconocen todas las características demográficas de los pacientes, excepto la edad. Para conocer la prevalencia de infección por Hp habría que hacer un trabajo muy diferente que incluya una muestra representativa de la población.

En conclusión, nuestro trabajo demuestra una significativa variabilidad en la frecuencia de positividad para infección por Hp entre los patólogos que interpretan la biopsia; esta variabilidad no necesariamente implica pobre reproducibilidad puesto que cada patólogo evaluó biopsias diferentes. Aun así, este resultado revela la necesidad de estudiar más a fondo la situación para tratar de llegar a un ma-

yor grado de homogeneidad en el diagnóstico de esta infección; posteriormente se alcanzaría un mayor refinamiento en la graduación de las lesiones histológicas de acuerdo con la clasificación internacional de gastritis, que todos los patólogos deberían conocer y aplicar para un mejor manejo de estos pacientes.

---

## AGRADECIMIENTOS

**A LA SEÑORITA ANDREA PÁEZ ÁLVAREZ** por su ayuda en la recopilación de la información y en la preparación del manuscrito.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sipponen P, Marshall BJ. Gastritis and gastric cancer. Western countries. *Gastroenterol Clin N Am* 2000; 29: 579-592.
2. Plummer M, Franceschi S, Muñoz N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004; 157: 311-326.
3. Cave DR. Chronic gastritis and H. pylori. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12: 196-202.
4. Cohen H. Peptic ulcer and H. pylori. *Gastroenterol Clin N Am* 2000; 29: 775-789.
5. Xue FB, Xu YY, Wan Y, Pan BR, Ren J, Fan DM. Association of H. pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 801-804.
6. (Sin autor informado) Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Pylori Study Group. *Gut* 1997; 41: 8-13.
7. (Sin autor informado) Infection with Helicobacter pylori. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Schistosomes, liver flukes, and Helicobacter pylori. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1994: 177-241.

8. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566.
9. Asaka M, Kimura T, Kudo M, Takeda H, Mitani S, Miyazaki T, et al. Relationship of *H. pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102: 760-766.
10. Youn HS, Ko GH, Chung MH, Lee WK, Cho MJ, Rhee KH. Pathogenesis and prevention of stomach cancer. *J Korean Med Sci* 1996; 11: 373-385.
11. Goodman KJ, Cockburn M. The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology* 2001; 12: 266-271.
12. Tovey FI, Hobsley M, Holton J. *Helicobacter pylori* virulence factors in duodenal ulceration: A primary cause or a secondary infection causing chronicity. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6-9.
13. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Sanchez L, Halperin D, Ley C, et al. Interobserver variability in application of the revised Sydney classification for gastritis. *Hum Pathol* 1999; 30: 1431-1434.
14. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186.
15. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.

