

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Anatomía Patológica

BIBLIOTECA UCM



5301451643

DETERMINACION MORFOMETRICA DE LAS GASTRITIS CRONICAS

DE DOMINGO DE AGUSTÍN VÁZQUEZ



Biblioteca
de Medicina

Domingo de Agustín Vázquez

Madrid, 1993



La Tesis doctoral de D. Domingo de Agustín Vazquez

titulada *Potenciación neurofisiológica de los sentidos céntricos*

Director Dr. D. Santiago Vera Pacheco

fue leída en la Facultad de MEDICINA de la
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

el día 30 de octubre de 1971 ante el tribunal constituido
por los siguientes Profesores:

Presidente D. Feliciano Ruiz Espinosa

Vocal Jaime Abad Valdejo

Vocal Juan Vazquez Lopez

Vocal Manuel Moreno Llorca

Secretario D. Julián Escalera Zapata

habiendo recibido la calificación de *Apto cum laude*
por unanimidad.

Madrid, a 30 de octubre de 1971

El Secretario del Tribunal,

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TESIS DOCTORAL

DETERMINACION MORFOMETRICA
DE LAS GASTRITIS CRONICAS

DOMINGO DE AGUSTIN VAJQUEZ
MADRID 1992

D. SANTIAGO COCA MENCHERO, Profesor Titular del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA:

que D. Domingo de Agustín Vázquez, ha finalizado bajo mi Dirección la Tesis Doctoral titulada: DETERMINACION MORFOMETRICA DE LAS GASTRITIS CRONICAS,

y para que conste, y a los efectos oportunos, expido el presente CERTIFICADO en Madrid, mes de Septiembre de 1991


- Santiago Coca Menchero -

D. Julián Sanz Esponera, Catedrático numerario de la Facultad de Medicina, y Director del Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral titulada "Determinación morfométrica de las Gastritis Crónicas", realizada por D. Domingo de Agustín Vázquez, es apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador,

y para que conste y obre a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Madrid, a seis de Septiembre de mil novecientos noventa y uno.

L. Sanz Esponera

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO
DE ANATOMIA PATOLOGICA

a mis padres,
'a mi mujer,
a mis hijos.

AGRADECIMIENTOS

Es para mi gran motivo de satisfacción el poder ofrecer concluido el estudio para la graduación del doctorado, que no hubiera sido posible sin la colaboración de compañeros y amigos.

De forma especial tengo que expresar mi agradecimiento al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Aire de Madrid, con particular empeño en la persona del Dr. Santiago Coca Menchero, director de esta tesis, cuyo ánimo y consejos han hecho posible el desarrollo de la misma, y en la del Dr. M. Moreno Muro, Jefe del mencionado Servicio, cuyo material histológico puso a mi disposición para su estudio. Asimismo, es preciso recordar aquí al Dr. J.A. Martos Peregrín, quién colaboró en la valoración histológica de las muestras estudiadas, al Dr. F. Soto, cuya labor en el proceso estadístico ha resultado de inestimable valor, a la Dra. G. Calpena Gutierrez, que me orientó muy acertadamente en la comprensión del cálculo estadístico, y al Dr. F. Salgado Alvarez de Sotomayor, cuya introducción en la Informática me ha permitido agilizar la edición de este trabajo.

INDICE

1- INTRODUCCION.....	1
A- OBJETIVOS.....	2
B- HISTOLOGIA DE LA MUCOSA GASTRICA.....	4
C- GASTRITIS: CONCEPTO.....	15
CLASIFICACION.....	20
D- HISTOPATOLOGIA DE LAS GASTRITIS.....	32
E- MORFOMETRIA DE LA MUCOSA GASTRICA.....	37
2- MATERIAL Y METODOS.....	38
3- RESULTADOS.....	45
4- DISCUSION.....	70
5- CONCLUSIONES.....	83
6- BIBLIOGRAFIA.....	87

INTRODUCCION

A- OBJETIVOS

Los cuadros dispépticos susceptibles de estudio histopatológico mediante toma biopsia de la mucosa gástrica son frecuentes, y de su adecuada valoración se desprenden conductas terapéuticas diferentes. Una estimación uniforme de las alteraciones morfológicas que pueden observarse en la mucosa gástrica es considerada difícil por diversos autores, que incluso muestran inquietud por diferenciar una mucosa normal de aquella con cuadros leves de lesión (1). Los vagos criterios histológicos que permiten clasificar las gastritis en base al grado de infiltración inflamatoria de la propia y al número y grado de luces glandulares destruidas o residuales, supone un notable componente de subjetividad en la evaluación de cada muestra (2).

La intención de este trabajo es realizar una medición objetiva, mediante un analizador semiautomático de imágenes, del área encerrada en las luces glandulares de la mucosa gástrica, tanto en condiciones de normalidad como de patología inflamatoria, en casos previamente observados y clasificados con microscopía óptica convencional, comprobando la efectividad del método y estableciendo, caso de que exista, el grado de error que se comete en la apreciación subjetiva. La importancia de esa diferenciación no es solo académica, por cuanto las posibilidades de una "malignización" están directamente relacionadas con el grado de alteración de la mucosa (3).

Podríamos por tanto esquematizar los objetivos en los apartados siguientes:

- Establecer unos valores objetivos, determinados morfométricamente, que definan los límites en que una biopsia gástrica debe ser considerada normal o patológica, así como los diferentes grados de lesión en las gastritis crónicas atróficas (los grados de leve, moderado y grave), exclusivamente en lo que se refiere al antro gástrico.

- Contrastar la exactitud del método óptico, convencional, para valorar y graduar las biopsias de mucosa gástrica.

- Determinar, si es posible, qué factor o factores inducen a error en la evaluación de las muestras, en aquellos casos que muestren dispersión en el valor de su área residual respecto al área media de su grupo.

B- HISTOLOGIA DE LA MUCOSA GASTRICA

El estómago se desarrolla como una desigual dilatación del tubo digestivo, con el que comparte un esquema estructural de cuatro capas, que de dentro a afuera son: mucosa, submucosa, muscular y serosa, dispuestas en forma concéntrica y superpuesta. De todas ellas solamente la primera, la mucosa, va a ser definida con detalle, al constituir el marco del presente trabajo.

La superficie mucosa gástrica se encuentra surcada por numerosos pliegues, más llamativos los que siguen un curso longitudinal, de los que se derivan otros más finos en todas las direcciones, delimitando pequeñas áreas aparentemente planas. La coloración es rosada, con menor intensidad en cardias y píloro.

Un corte transversal de la mucosa gástrica nos ofrece una estructura patrón constituida por un epitelio superficial con hendiduras y ramificaciones; un área con luces glandulares encerradas en un laxo estroma, la lámina propia; y una fina lámina de músculo liso, la muscular de la mucosa, que delimita la descrita mucosa de una submucosa subyacente. Esta uniformidad aparente se diluye tras una atenta observación de todo el estómago, de forma que podemos diferenciar tres porciones en éste de acuerdo al aspecto morfológico de su mucosa, que se corresponden aceptablemente con tres porciones anatómicamente identificables en la cavidad gástrica. Así, vamos

a diferenciar las regiones cardial, o cardias, la región pilórica, o ántro gástrico, y el resto de la mucosa, definida como cuerpo gástrico. A este respecto es preciso señalar la dicotomía existente en la denominación de esta porción central, que en la literatura norteamericana es denominada fundus (4), mientras que en Europa, básicamente influenciada por los autores británicos, se denomina cuerpo gástrico (5,6), haciendo en este caso referencia al fundus como al casquete de cavidad que sobrepasa en altura la unión esofagogástrica. Por otra parte, las "líneas" de intersección de estas diferentes partes, muestran aspectos morfológicos compartidos de las mucosas que contactan. Estas áreas anatómicas, no son fijas, variando con cada individuo, y en el propio individuo con la edad, y su grosor no es uniforme, oscilando entre los 0.3 y 1.5 milímetros. Además conviene precisar que algunos autores incluyen la primera porción del duodeno en el estudio del estómago, haciendo una unidad funcional gastroduodenal en atención a la patología compartida por el tramo descrito (5,7,8).

EPITELIO SUPERFICIAL

Se encuentra conformado por numerosas hendiduras denominadas criptas o foveolas, en número aproximado de 3 a 4 millones, tapizando la totalidad de la superficie gástrica. En la base de estas hendiduras desembocan entre 12 y 15 millones de glándulas cuyas luces ocupan la lámina propia, y a razón de 2 a 5 por foveola, con cuyo epitelio se continúan.

Figura 1.- Antro Gástrico Normal.
Caso nº 22. 89.2.B.155

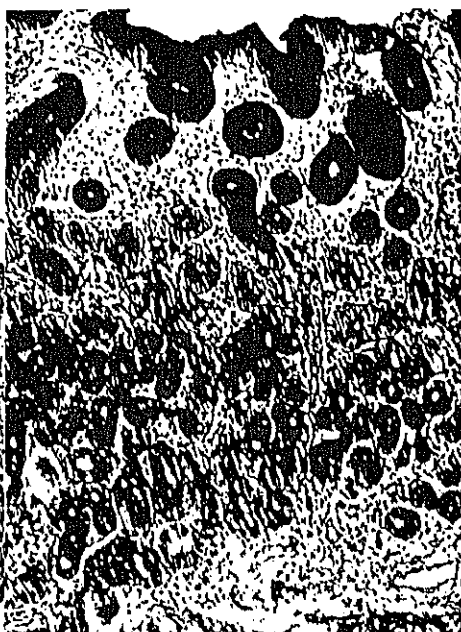
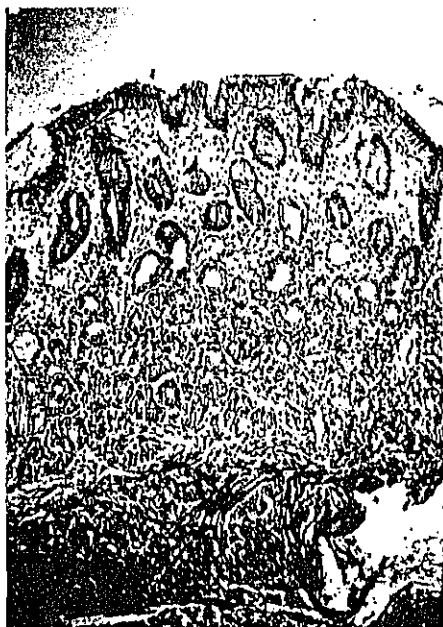


Figura 2.- Antro Gástrico
con Gastritis Crónica A-
trófica, caso nº 37. 90.
4.B.40. Tinción de PAS.

El epitelio como tal corresponde a elementos de tipo cilíndrico, de carácter secretor. Muestran un citoplasma claro, levemente rosado y espumoso, cuando se observa en microscopía óptica y teñido con hematoxilina-eosina. El núcleo descansa en la porción inferior, mientras que en superficie queda el producto de secreción, que toma con fuerza los colorantes de la tinción de PAS y Mucicarmin, indicando su condición de mucopolisacáridos de tipo neutro. No toma, por el contrario, la tinción con azul-alcían a pH 2,5 o menor (9). (Figuras 1 y 2).

Mediante microscopía electrónica es posible observar

abundantes gránulos densos de entre 0,1 y 1,0 micrómetros de diámetro, que en el borde apical se agrupan y coalescen. El Aparato de Golgi, supranuclear, se encuentra bien desarrollado. Las mitocondrias son moderadas en número, y aparecen repartidas por todo el citoplasma. El retículo endoplásmico es escaso. El núcleo, basal, muestra un contorno elíptico. En superficie destacan escasas y cortas microvellosidades apicales de entre 0,2 y 0,6 micrometros de alto y 0,05 a 0,15 de diámetro.

La renovación del epitelio se realiza cada 4 o 5 días, con la actividad mitótica dispuesta generalmente en la base de las criptas.

Microorganismos espirales, de aproximadamente 6,0 micrometros de largo y 0,7 micrometros de diámetro, con periodicidad en la espiral cada 1,2 micrometros, se observan a veces en la superficie de la mucosa gástrica, en principio carente de patología, si bien se ven con más frecuencia en cuadros inflamatorios, apuntando un posible agente patógeno de significado incierto. La valoración de este agente, llamado en un principio *Campylobacter Pylori* se verá con mayor detenimiento más adelante.

EPITELIO GLANDULAR

Encerradas en la lámina propia, se encuentran abundantes luces glandulares responsables de la actividad secretora de la mucosa gástrica. Muestran una disposición perpendicular a la superficie y una dotación celular que varía con la zona observada, y que básicamente comprende una combinación de los

cinco tipos celulares actualmente conocidos: células mucosas, células parietales u oxínticas, células principales o zimógenas, células endocrinas y células indiferenciadas.

Se expone a continuación la descripción pormenorizada de estos tipos celulares.

1- Células mucosas .-

De localización preferente en la región del cuello de las glándulas, si bien se pueden encontrar a cualquier nivel dentro de las mismas.

Son células cilíndricas, de núcleo basal y citoplasma granulado que toma las tinciones de PAS y Mucicarmin, correspondiéndose con la existencia de mucopolisacáridos neutros, así como los colorantes básicos que reflejan la existencia de mucopolisacáridos ácidos (10).

La observación con microscopía electrónica ofrece una morfología piramidal con microvellosidades apicales, cortas y numerosas, y complejos de unión en las caras laterales. El retículo endoplásmico es escaso y el Aparato de Golgi bien desarrollado, supranuclear. Sus gránulos secretorios son menos densos que los de las células mucosas superficiales, pero más grandes.

2- Células parietales .-

Se las denomina en formas diversas : células oxínticas, acidófilas, periféricas, y adenomórficas de Roulet. Su número en el adulto supera el billón, y su localización dentro de la

glándula es dispersa por ésta, con leve predominio en el cuello. Su borde apical no alcanza en ocasiones la luz glandular, precisando de un canal por parte de las células vecinas para que su secreción llegue a la luz.

Son de morfología triangular con vértice luminal, y con altura aproximada de 20 a 35 micrometros. El núcleo se encuentra en disposición basal y su citoplasma es muy eosinófilo.

La observación ultraestructural permite identificar un Aparato de Golgi poco desarrollado e infranuclear, y un retículo endoplásmico de escasa entidad así como aislados lisosomas. Las mitocondrias son muy abundantes y gruesas, dispersas por todo el citoplasma y con cierta preferencia por la membrana celular y por los canalículos secretorios que de ésta se forman, a modo de invaginaciones digitiformes y profundas, ramificadas e interdigitadas. En superficie queda una delgada capa de polisacáridos que Spiecer y cols. (11) consideran protectora frente al ácido clorhídrico formado en la zona. A este respecto, una posibilidad es que los túbulos antes descritos sirvan para renovar la superficie celular lesionada por el ácido.

Su función es la secreción de factor intrínseco (12) y sustancias relacionadas con los grupos sanguíneos (13).

3- Células principales .-

Presentan asimismo otras denominaciones como la de células pépticas o células zimógenas. Su localización preferente es en el fondo de las glándulas, entremezcladas con los elementos parietales.

Son células cúbicas, troncocónicas, de núcleo basal y

citoplasma basófilo, pálido.

Cuando son observadas con el microscopio electrónico muestran abundantes ribosomas y retículo endoplásmico, con disposición preferentemente basal, así como un Aparato de Golgi supranuclear bien desarrollado. Tanto las mitocondrias como los lisosomas son escasos en número.

Secretan pepsinógeno, precursor de la enzima pepsina; renina, enzima proteolítica que digiere las proteínas de la leche; y el factor gástrico intrínseco.

4- Células endocrinas .-

Fueron identificadas por primera vez en la mucosa gástrica por Heidenhain en 1870 por su reacción positiva con tinciones cromafines, y posteriormente por Gosset y Masson con sales de plata (14), por lo que se las denominó argentafines. Más tarde, Eros y Hamperis descubrieron que la aferencia por la plata en algunas de estas células precisaba una previa participación de un agente reductor, por lo que se las paso a denominar células argirófilas. Mediante la Hematoxilina-Eosina, es posible reconocer a algunas de estas células como pequeños elementos con halo perinuclear y un fino punteado rojo-rosa infranuclear, que en su mayoría se muestran argirófilas con la tinción de Grimelius. Estas células, cada vez mas diversificadas en su denominación, atendiendo al producto que contienen son conocidas como células G de la gastrina, células EC de la serotonina, células D de la somatostatina,...(4,15,16), y en su distribución en la mucosa gástrica muestran preferencias zonales según el tipo. Así, a modo de ejemplo, en la mucosa corporal predominan las células ECL, enterocromafín-like, productoras de

histamina. Se encuentran situadas en el fondo de las glándulas, sin contacto con la superficie, salvo en las glándulas pilóricas, las denominadas células de tipo abierto.

Su observación con microscopía electrónica revela unos característicos gránulos electrodensos de 0,1 a 0,5 micrometros de diámetro, rodeados de material de membrana y con halo periférico, dispuestos preferentemente en el polo vascular.

Con respecto a estas células es preciso apuntar el cada vez mas extendido concepto de un complejo que une al sistema enterocromafin gastrointestinal con la inervación autonómica (17,18). Con inmunohistoquímica es posible identificar estas células por su contenido de enolasa neuronal específica (19).

5- Células indiferenciadas.-

Descritas por Johnson y Young (20), son elementos escasos en cuello e istmo, ovoides y con núcleo hiperromático, generalmente adosados a la base del epitelio, y que pueden comportarse como elementos mucosos y como células parietales.

LAMINA PROPIA

Es un tejido conectivo en el que queda encerrado el componente glandular descrito en el párrafo anterior. Su cantidad es escasa en el cuerpo gástrico, y mas notoria en cardias y piloro. Está constituida por una fina red de reticulina con escasas fibras colágenas y elásticas entre las que se observan fibroblastos, linfocitos y plasmáticas. El componente linfoide puede llegar a formar folículos linfoides, que aumentan en número con la edad. Ocasionalmente, las células linfoides presentan exocitosis en el epitelio glandular, siendo

el 95 % de estas células en exocitosis linfocitos de tipo T (21). Hay además células cebadas, histiocitos y ocasionales polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos. Tinciones adecuadas ponen de manifiesto aisladas células argirófilas de tipo endocrino (17). El número de adipocitos se ve incrementado con la edad.

La inervación, procedente del plexo nervioso submucoso es de fibras amielínicas, con gránulos de adrenalina y vesículas claras de acetil-colina. Los capilares y arteriolas son abundantes en número. Cannon y cols. (22), estudiaron la microvascularización de la mucosa gástrica, que se corresponde con abundantes capilares terminales procedentes de un rico plexo submucoso. Los vasos linfáticos, bien visibles en los dos tercios superiores del epitelio, no se reconocen en la lámina propia (23).

Incluye asimismo una membrana basal de 30 a 40 micrometros de espesor que bordea luces glandulares y vasos. En ántro pueden verse haces de músculo liso procedentes de la submucosa.

MUSCULAR DE LA MUCOSA

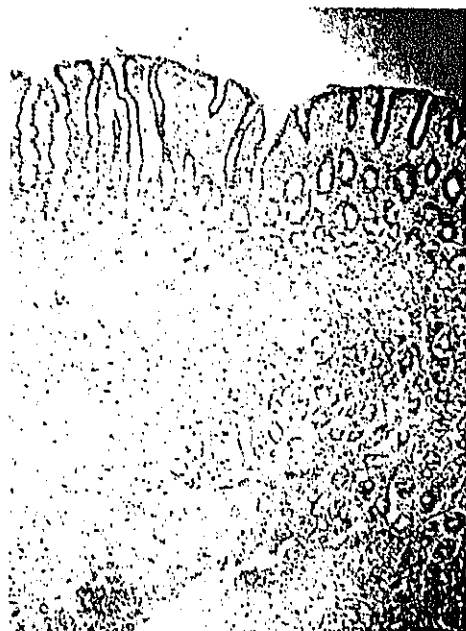
Supone el límite inferior de la mucosa, con un espesor de 30 a 210 micrometros, conteniendo fibra muscular lisa en una capa circular interna y longitudinal externa.

En ocasiones, el fondo de las glándulas muestra un revestimiento por fibras musculares que pueden realizar labor de expresión sobre el material de secreción, lo que se observa con mayor notoriedad en la región antropilórica.

Una vez expuestos los diversos componentes de la mucosa gástrica paso a describir su participación en los diferentes

tipos de mucosa que tienen lugar en el estómago.

Figura 3.- Mucosa de Cuerpo Gástrico



A. MUCOSA CORPORAL.-

Se caracteriza por glándulas rectas, de entre 400 y 1500 micrometros, incurvadas en su fondo, con tres porciones anatómicas: superficial o itsmo, media o cuello y profunda o base. Su celularidad es variada, con elementos celulares relativamente ordenados según un patrón funcional. Las células mucosas se encuentran

preferentemente en el cuello, parietales en itsmo y cuello, y las principales en la base. Las células endocrinas son escasas en número (Figura 3).

A poco aumento del microscopio óptico, la mucosa corporal resalta por tener un epitelio de superficie que ocupa solo un tercio del espesor de la mucosa, quedando los tres cuartos restantes ocupados por las luces funcionales, densamente agrupadas, con muy escasa lámina propia entre ellas.

D. MUCOSA PILORICA.-

Anatómicamente ocupa la región gástrica que precede al píloro, extendiéndose en un cono de unos 4 a 5 centímetros de longitud desde el propio píloro. Su espesor medio es de 200 a 1100 micrometros. La célula dominante es la de tipo mucoso, junto a escasos elementos endocrinos, en particular células G (16,24) y aisladas células parietales (25). Mucho más raro es observar células principales.

Las foveas terminan muy profundas, recibiendo glándulas muy ramificadas y tortuosas que solo ocupan la mitad del espesor de la mucosa, entre una lámina propia bien definida. Su extensión cambia con la edad, de forma que va incrementándose en detrimento de la mucosa corporal vecina, con mayor notoriedad en la mujer (26).

C. MUCOSA CARDIAL.-

Corresponde a un área que se extiende en unos 0,5 a 4 centímetros alrededor de la unión esofagogástrica. Al igual que el antro, la celularidad predominante es mucosa, pero no son raras las serosas cardiales y parietales, con un moderado número de células principales y frecuentes endocrinas (27,28). Su secreción incluye, al menos, dos tipos de mucina, según se desprende de estudios realizados con técnicas de lectinas (29).

A poco aumento del microscopio muestran un aspecto similar a la mucosa antral, ocupando también las luces glandulares solo la mitad del espesor, pero estas son más gruesas y tortuosas, y ocasionalmente quísticas.

C- GASTRITIS : CONCEPTO Y CLASIFICACION

GASTRITIS : CONCEPTO

Las gastritis constituyen una vasta agrupación de cuadros, que tanto clínica como histológicamente admiten una inicial diferenciación entre formas agudas y crónicas.

Las formas agudas se refieren a un complejo sintomático asociado a ingesta de alcohol y drogas varias, a sobreingesta alimentaria y a procesos infecciosos y sistémicos de muy variada entidad. La mucosa gástrica parece ser un órgano muy sensible al daño, si bien es igualmente pronta en recuperarse tras cesar el agente causal (30,31). Cuadros aislados de gastritis agudas no suelen seguirse de padecimientos crónicos, pero la repetición de formas agudas, sobre todo con componente hemorrágico, sí se reconoce como antecedente de algunas formas crónicas.

Sin embargo, el fundamento del presente trabajo está centrado en las formas crónicas de gastritis, siendo estas las que van a quedar reflejadas de forma más completa en lo que a su concepto y clasificación se refiere.

El concepto aceptado actualmente para las gastritis crónicas define a estas como un proceso inflamatorio más o menos extenso de la mucosa gástrica que puede o no estar asociado a úlcera péptica o a anemia perniciosa, y que puede o no destruir y modificar la arquitectura de la misma (3).

En 1876, Crous y Casellas, en su programa-sumario de patología médica (32), dedica un capítulo, la lección número 132, a la patología gástrica, en el que se hace una aislada

mención de la gastritis crónica como forma mal curada de la aguda, y ya la relaciona con los cuadros ulcerosos en su evolución. Años después, en 1894, Bedove y Renault, nos ofrecen ya un buen reconocimiento de los cuadros crónicos, también relacionándolos con la úlcera péptica (33), y proporcionando una excelente descripción histológica que me permito transcribir : " En las úlceras antiguas, los bordes y el fondo son asiento de una reacción inflamatoria bastante intensa. Unas veces se conserva el epitelio, que en otros casos aparece destruido en diferentes puntos. Los conductos glandulares están deformados, retorcidos y ensanchados; algunos han sufrido una transformación quística; las células principales están destruidas y en su lugar se encuentran células de epitelio cúbico o cilíndrico y las células de revestimiento. Los espacios interglandulares han aumentado de grosor, y están infiltrados por células embrionarias,....". No obstante, la gastritis crónica no emergió como entidad clinicopatológica hasta los trabajos de Faber en 1935 (34) y Magnus y Ungley en 1938 (35), sobre lesiones de la mucosa gástrica asociadas a anemia perniciosa. A partir de entonces, numerosos estudios valoraron sucesivamente las lesiones histológicas de la mucosa del estómago. La llegada del fibroscopio permitió la obtención de un material cuyo estudio determinó numerosas revisiones y clasificaciones que fueron calificadas con dudoso significado por McDonal y Rubin en 1967 (36), ante las significativas diferencias entre los autores y las limitaciones que los cortos y rígidos modelos de fibroscopio imponían. Los nuevos modelos flexibles permitieron la obtención de un material mucho más seleccionado, procedente de focos discriminados por el endoscopista.

El padecimiento es frecuente en la población, alcanzando hasta a un 87-90% de incidencia en japoneses mayores de 61 años (26). En el Norte de Europa, una población estudiada al azar mostró la existencia de gastritis superficiales en un 25% de la población revisada, gastritis crónicas atróficas en un 28 %, y formas graves de gastritis en un 3% de los casos (37). Un estudio holandés reveló patología en una muestra de población sin clínica digestiva, con media de edad de 33 años, en un 34 % de los estudios, de los que un 6% tenían la lesión circunscrita al antro (38). Las diferencias de incidencia se deben a razones epidemiológicas relacionadas con la dieta y a una predisposición genética aún por determinar en grado y tipo (39).

Es una patología inhabitual en la infancia, que aumenta en su incidencia con la edad, y que se torna francamente frecuente en el anciano, en el que además tiende a progresar, desde cuadros superficiales a atróficos (40), si bien esta evolución puede ser muy lenta (41).

Puede surgir en forma primaria, o bien secundaria a procesos locales, fundamentalmente úlceras y tumores, e incluso formando parte de cuadros mas sistémicos como la anemia perniciosa o asociada a cirrosis. La extensión del cuadro morfológico puede ser focal dentro de la mucosa , lo habitual en las formas secundarias a procesos locales, o presentar afectación difusa. En las formas localizadas la región antro pilórica suele ser la mas afecta.

Buena parte de su relevancia la debe a su relación con el riesgo de úlcera péptica (42,43,44), y con el desarrollo de neoformaciones malignas de la mucosa gástrica (3,37,39,45,46). Con respecto al proceso ulceroso, se sabe que las alteraciones

gástricas afectan marcadamente a la función de la mucosa gástrica, y así la patología inflamatoria, en sus grados de leve, moderada y grave, se correlacionan linealmente con un descenso en la secreción total de ácido y pepsina (47), al igual que disminuye en grado similar la formación de gastrina por parte de las células G antrales (48). La síntesis y el grosor de la capa de moco se reducen y las glicoproteínas de la mucosa presentan mayor acidez (49). Todas estas alteraciones modifican la homeostasis del estómago, y pueden jugar un papel en la génesis de la úlcera péptica. El seguimiento de pacientes con gastritis mostró casos con un nivel bajo de pepsinógeno que con el tiempo contrajeron la lesión ulcerosa, indicando alteraciones en la membrana-mucosa gástrica, previas a la formación de la propia úlcera (50). En lo que se refiere a las neoplasias gástricas, se sabe que la metaplasia intestinal que asienta sobre mucosas con cuadro inflamatorio es más extensa en pacientes con patología neoplásica maligna, que cuando se asocia a cuadros benignos como lo es la úlcera péptica. Es también conocido que muchos cánceres gástricos, especialmente los de tipo intestinal, se originan en áreas de metaplasia (51,52,53). Incluso pueblos cuya emigración ha determinado una menor incidencia en su tasa de padecimiento de cáncer gástrico, presentan paralelamente disminución en la incidencia de metaplasia intestinal. En total, se ha calculado que hasta un 10% de los pacientes con Gastritis Crónica pueden desarrollar un cáncer gástrico, y esta frecuencia va en concordancia directa con el grado de la gastritis padecida (3). Los trabajos, de Weiss y colaboradores (54) y de Koltsov y colaboradores (55), estudian el patrón de DNA y el ciclo celular en las gastritis.

observando diferencias significativas de la aneuploidia y de células en fase S, tanto entre los diferentes grados de gastritis como con la población normal, estableciendo así una aproximación a la comprensión de la evolución de estos cuadros hacia lesiones malignas. En esta misma línea, no es menos importante la relación que la gastritis crónica atrófica presenta con los tumores carcinoides. Desde que en 1952 Martin y Atkins (56) publicaron un caso de gastritis atrófica asociada a carcinóide gástrico, esta relación ha sido informada repetidamente (57,58,59,60), y en más de la mitad de los casos conlleva Anemia Perniciosa (61). De igual modo, en grado menor, se conoce la hiperplasia de células endocrinas en estos pacientes (58,62,63), lo que ha sido relacionado con la acción trófica de niveles de gastrina elevados, mantenidos en el tiempo (64).

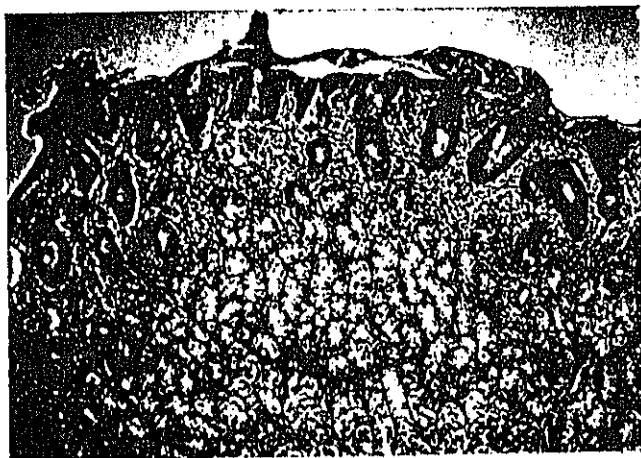


Figura 4.- Gastritis Crónica Superficial.

CLASIFICACION DE LAS GASTRITIS CRONICAS

Las sucesivas clasificaciones de las gastritis crónicas han sido realizadas atendiendo a muy diferentes aspectos, y aun hoy día siguen apareciendo nuevos enfoques que determinan nuevas propuestas de clasificación (65,66).

De una forma general sigo la ofrecida por Coca (8), levemente modificada.

- 1- Por su cuadro clínico
 - a- Asociada a Anemia Perniciosa : tipo A
 - b- Antral, asociada a úlcera duodenal-antral : tipo B
 - c- Es denominada "ambiental" : tipo AB
- 2- Por su aspecto macroscópico
 - a- Con superficie gástrica normal.
 - b- Con atrofia.
 - c- Con hipertrofia (pseudohipertrofia).
- 3- Por su extensión
 - a- Localizadas :
 - Alrededor de procesos locales
 - Pilórica-antral
 - Corporal
 - Cardial
 - b- Difusas
- 4- Por su cuadro histológico
 - a- Inespecíficas :
 - Crónica Superficial
 - Crónica Atrófica
 - Leve, Moderada y Grave
 - Con o sin Metaplasia
 - Crónica Hipertrofica
(Enfermedad de Menetrier)
 - Gastritis crónicas particulares
 - Folicular
 - Quística
 - Hemorrágico-erosiva
 - Antral eosinófila
 - b- Específicas :
 - Tuberculosa
 - Sifilítica
 - Micótica
 - Enfermedad de Crohn.

El contacto con el clínico obliga a conocer su postura y su lenguaje en este campo, para poder relacionar los cuadros

clínicos con los histológicos.

La forma asociada a Anemia Perniciosa, designada Tipo A por Sticklan y Mackay en 1973 (67), es también conocida como Gastritis Autoimmune. Suele corresponderse con una afectación difusa de la mucosa gástrica, con respeto habitual pero no constante del antro gástrico (68). El tercio medio de la mucosa se encuentra hiperplásico, por incremento de las células productoras de gastrina, lo que junto a pólipos mucosos de tipo hiperplásico o regenerativo, orienta al patólogo en su diagnóstico histológico (69,70). La progresiva pérdida glandular lleva a la atrofia de la mucosa y a la subsiguiente metaplasia pseudopilórica o intestinal. Además hay proliferación de los elementos endocrinos, con la ya mencionada predisposición a lesiones carcinoides (71,72,73). Se conocen formas de Anemia Perniciosa sin el correspondiente refrendo histológico, en casos en los que el factor intrínseco, formado y excretado adecuadamente, resulta bloqueado en su función, o en casos en que determinados factores bloquean la actividad de la propia vitamina B-12. La literatura sobre las implicaciones del sistema inmunitario en el cuadro es abundante, y con frecuencia contradictoria.

La denominada Gastritis Tipo B afecta habitualmente a la región pilórica, extendiéndose proximalmente en una extensión variable a través de la curvadura menor. Su relación con la úlcera péptica es estrecha (73,74,75,76), así como con hiperclorhidria y duodenitis. Correa en 1988 (77) apreció un denso infiltrado linfóide en este tipo de gastritis, que podía llegar a conformar folículos linfoides. Por otra parte Wyatt y

Dixon en 1988 (78) sugirieron una correlación entre este tipo de gastritis y la colonización de la mucosa gástrica por un agente denominado entonces *Campylobacter pyloris*.

Cuando una úlcera gástrica situada más alta que la región reconocida anatómicamente como píloro se acompaña de gastritis, a ésta se la denomina de Tipo AB. En estos casos, la afectación de la mucosa gástrica por la gastritis suele incluir píloro, extendiéndose además por encima de los límites de éste, si bien en forma parcheada (79). No obstante, la mucosa adyacente al nicho ulceroso, fuera del mencionado antro, si presenta histológicamente mucosa de tipo pilórico (80). También son denominadas formas AB, aquellas que Correa denominó Gastritis Crónicas Multifocales (74,77). No son cuadros que suelen asociarse a una deficiencia de vitamina B-12, pero sí se dan con más frecuencia en poblaciones con alto riesgo de padecer cáncer gástrico (6). El seguimiento histológico de estas formas indica muy escasa influencia de los antagonistas de los receptores H-2 de la Histamina en su evolución (41,79,81,82,83). Si bien se han apuntado factores genéticos en este tipo de gastritis (84), la elevada incidencia de ingesta de salazones y falta de frutas y vegetales frescos en los individuos de una muestra similar, orienta sobre factores medioambientales (85).

Hay, además, dos formas clínicas con entidad propia, que merecen una reseña. Son la Gastritis por Reflujo Biliar y la gastritis crónica erosiva. Respecto a la primera hay abundante literatura con divergencias que enfrentan el evidente hecho de que tanto el flujo biliar como el pancreático dañan la mucosa

(86,87,88,89,90,91), y el escaso daño que se observa en otros estudios (92,93). Desde el punto de vista histológico una tortuosidad glandular aumentada, con edema y vasodilatación, domina el cuadro. La respuesta inflamatoria es escasa. Una vacuolización subnuclear en el epitelio glandular ha sido apuntada como rasgo característico de estas gastritis (94), y también se ha señalado una menor participación de las células cebadas en las formas por reflujo que en Gastritis Crónicas Tipo D sin reflujo (95).

La Gastritis Crónica Erosiva corresponde a una nueva forma de gastritis invocada por los endoscopistas, y que ha sido denominada de forma variada. Así, se la ha llamado ulceración aftosa (96), gastritis verrucosa erosiva crónica (97,98), y gastritis varioliforme (99). Ya en los primeros estudios se hizo evidente la escasa correlación entre los "cuadros erosivos" de los endoscopistas y las imágenes histológicas (100,101,102,103, 104). Los hallazgos observados en mucosas con erosión son focos de infiltrado inflamatorio agudo, áreas de metaplasia, focos de hiperemia, o procesos con abundante infiltrado linfoide en la lámina propia. La evolución de este cuadro es de mantenimiento estático en un 50% de casos, y de mejoría en el otro 50%, llegando incluso a la curación. Los estudios realizados terminan considerándola como un cuadro dispéptico crónico asociado a una histología variada e inespecífica (105), que algunos autores incluyen en el espectro de la Dispepsia no Ulcerosa (101,106), con origen incierto, que parece relacionado con un trastorno de las defensas de la barrera mucosa (107).

Y por último, y aun dentro del capítulo clínico, un breve comentario referente a un nuevo factor etiológico que está determinando una amplia literatura relacionada con la gastritis crónica. En 1983, Warren y Marshall (108), describieron unas estructuras bacilares en el epitelio gástrico, y sugirieron su posible implicación en la patología gastroduodenal. En un principio se denominó al microorganismo *Campylobacter Pyloridis*, posteriormente *Campylobacter Pylori*, y actualmente, tras comprobar la inexactitud del género, Goodwin ha propuesto una nueva denominación de género : *Helicobacter Pylori* (109,110,111). El empeño puesto por los investigadores en demostrar su participación en la lesión de la mucosa gástrica llevó a aquellos a la experimentación personal siguiendo los postulados de Koch (112,113). Los diferentes estudios realizados al respecto han llevado a reconocer la participación de este agente en hasta un 90-100 % de los pacientes con úlcera gastroduodenal, un 70 % de los pacientes con úlcera gástrica, y un 50 % de pacientes con el cuadro denominado Dispepsia no Ulcerosa (114), comprobando incluso una elevación de la tasa de anticuerpos en suero acompañando la colonización gástrica (115). Los estudios realizados en nuestro país muestran tasas más bajas (116). Una vez que la relación entre este agente y la patología gástrica inflamatoria parece establecido (117,118,119,120), los trabajos histológicos de referencia apuntan rasgos característicos que se resumen en una prominente participación linfocitaria, llegando a la formación de folículos linfoides (121,122), que parece relacionada con una respuesta inmune por parte de la mucosa agredida. En contra de lo que en un principio se anunció, la participación de este agente no parece ser más

significativa en ningún tipo clínico o histológico de gastritis (123).

Las formas observadas desde el punto de vista macroscópico se relacionan muy poco con el cuadro clínico y no demasiado bien con la histología. Los tipos que obedecen a extensión resultan difíciles de evaluar en casos que conllevan metaplasia y atrofia, y si bien el endoscopista puede orientarnos con información sobre el lugar de la toma, las variaciones anatómicas y las modificaciones quirúrgicas rebajan la fiabilidad del método.

Pese a las anotaciones histológicas que acompañan los procesos clínicos vistos previamente, ha sido sucesivamente destacada la escasa relación existente entre la clínica y la histología (5,124), con notables divergencias que obligan al patólogo a definir sus propios cuadros. Las entidades inflamatorias definidas histológicamente sí muestran por contra resultados a largo plazo, en lo que se refiere a evolución del proceso y a implicaciones neoformativas, siendo por ello de gran importancia su reflejo en el historial de un paciente. Algunos autores proponen restringir el término de Gastritis a aquellos cuadros clínicos con refrendo histológico de proceso inflamatorio sobre la mucosa gástrica, resultando el resto de los casos, con clínica pero sin la histología consecuente, como "Dispepsias No Ulcerosas" (114,125).

Por lo que respecta a la clasificación histológica de las gastritis, esta atiende al grado de lesión del epitelio glandular y al infiltrado inflamatorio que ocupa la lámina propia. Las diferentes formas de lesión, más que entidades separadas parecen ser estadios sucesivos de un mismo proceso que no siempre cubre todas las etapas (126). La forma inicial o más leve corresponde a la Gastritis Crónica Superficial, en la que solo el epitelio de superficie y no las criptas muestran distorsión en su estructura e infiltrado de la lámina propia por numerosos elementos linfoides (Fig. 4). Macroscópicamente, la mucosa presenta un aspecto normal, o, en ocasiones, áreas pálidas que alternan con otras congestivas. Si bien la profundidad del epitelio no muestra alteraciones morfológicas, sí hay disminución pronunciada en la secreción ácida y del pepsinógeno siguiendo una estimulación con histamina.

La Gastritis Crónica Atrófica se observa macroscópicamente como una mucosa pálida con pliegues aplanados. Desde el punto de vista histológico los cambios afectan a todo el espesor de la mucosa. La luces tubulares se atrofian, permitiendo la condensación de las fibras de reticulina que las circundan. Dependiendo del número de luces perdidas hay una subclasificación en formas leves, moderadas y graves. En las formas Leves, solo uno o dos grupos glandulares han desaparecido. En las formas Graves son solo uno o dos los grupos glandulares que quedan. Entre los dos extremos, las formas Moderadas. En la valoración de la muestra se estableció que las luces de tipo metaplásico no debían ser consideradas. Conjuntamente, es posible observar un infiltrado inflamatorio de

tipo linfoplasmocitario en la lámina propia, de grado variable (2). (Fig. 5,6,7 y 8).

Un grado más sería para algunos autores, la Mucosa Gastrica Atrófica, en la que no se observarían restos de epitelio glandular y la lámina propia mostraría un notable infiltrado inflamatorio. Parece más acorde considerarla como un estado límite de la forma grave de la Gastritis Crónica Atrófica (127).

Figura 5.- Gastritis Crónica Atrófica Leve. Caso nº 22. 90.2.B.134.



Figura 6.- Gastritis Crónica Atrófica Moderada. Caso nº 27. 90.1.B.228.



Figura 7.- Gastritis Crónica Atrófica Grave.
Caso nº 31. 90.3.B.82.



Figura 8.- Caso precedente con positividad de
Azul-Alcián PAS, en luces de metaplasia.

Además del infiltrado inflamatorio en sí, es preciso valorar el carácter de éste. Las fases quiescentes vienen definidas por escasos linfocitos, y en el polo opuesto, fases activas están refrendadas por abundantes polimorfonucleares,

incluso con daño del epitelio y formación de abscesos crípticos (128) (Fig. 9).

Podemos resumir los hallazgos de las Gastritis Crónicas en el cuadro, tomado de Díaz Flores y colaboradores (129) que se expone en la tabla I.

TABLA I

GASTRITIS CRON.	SUPERF.	GRADO I	GRADO II	GRADO III
INFILTRADO	++	+++	+++	+++
ATROFIA GLAND.	--	LEVE	MODERADA	GRAVE
METAPLASIA	--	--	--	++
MITOSIS	--			
EDROSI	--			

Hay además otros cuadros caracterizados desde el punto de vista histológico, como es la Gastritis Crónica Hipertrófica, o enfermedad de Menetrier. Descrita por el autor del que toma el nombre en 1888 (130), con la denominación de poliadenomas en napas, afecta a cuerpo y cardias, respetando píloro. Los pliegues, engrosados, se encuentran recubiertos de moco. Histológicamente se observan foveas y glándulas alargadas, con epitelio normal o metaplásico. Son frecuentes las dilataciones quísticas en la base de las luces, que pueden llegar a protruir en la submucosa. El músculo liso que circunda las luces se encuentra hipertrófico. El componente inflamatorio suele ser escaso y parece ser reactivo (6). Es conocida su relación con tumores endocrinos locales como son los adenomas de los islotes pancreáticos, y el Síndrome de Zollinger-Ellison. Para algunos

autores está más considerado como un hamartoma que como una verdadera gastritis (114).

Y existen dos formas catalogadas desde el punto de vista histológico como entidades particulares, y que realmente corresponden a formas de la Gastritis Crónica Atrófica. Me refiero a la Gastritis Crónica Folicular, en la que el infiltrado linfoide llega a la formación de folículos linfoides, y la Gastritis Crónica Quística, en la que las luces glandulares se encuentran distendidas y tapizadas por un epitelio aplanado. Igualmente, la mal llamada Gastritis Erosivo-hemorrágica, es una Gastritis Crónica Atrófica en la que ha habido extravasación hemática procedente de los vasos locales.

Un cuadro raro, la Gastritis Antral Eosinofílica, afecta a antro gástrico y porción proximal del duodeno, cursando con una mucosa engrosada que refleja edema estromal y vasodilatación capilar y linfática. El infiltrado inflamatorio, que puede alcanzar la muscular de la mucosa y submucosa, incluye abundantes eosinófilos. Hay, además, formas localizadas, aun más inusuales, en forma de pequeños pólipos con eosinofilia local y elevado grado de fibrosis.

Termino la exposición de los diferentes tipos de gastritis, recordando las formas específicas que suelen reflejar un proceso más sistémico, y que, ocasionalmente, afectan a la mucosa gástrica, determinando en ésta un cuadro inflamatorio más o menos definido según el proceso y su grado de afectación. Así, encontramos tuberculosis, enfermedad de Crohn, sarcoidosis,

sífilis terciaria y congénita, actinomicosis, y candidiasis, como más habituales.



Figura 9.- Gastritis Crónica en fase aguda.
Exocitosis de polimorfonucleares.

D- ANATOMIA PATOLOGICA DE LAS GASTRITIS CRONICAS

Las gastritis crónicas se caracterizan por un cuadro histológico complejo en el que se observa afectación de todos y cada uno de los componentes de la mucosa gástrica en mayor o menor grado (131). El adecuado informe histopatológico de una biopsia gástrica debe atender a cuatro puntos : tipo de mucosa afectada, tipo del infiltrado inflamatorio con el grado y la actividad del mismo, y la presencia y tipo de metaplasia (128).

El epitelio de superficie, inicialmente, muestra una disminución de la mucina intracitoplasmática en un epitelio con núcleos aumentados de tamaño, en los que aparecen uno o más nucleólos, y que presenta incremento en su actividad mitótica (132). Posteriormente las células se aplanan, con pérdida progresiva de la mucina, que se corresponde con un incremento en la basofilia citoplasmática. La hiperchromasia nuclear es más marcada y la actividad mitótica se observa ya en estratos altos. La polisieriación celular se asocia a límites celulares poco netos, con simulación de sincitios y fácil exfoliación celular.

La actividad degenerativa viene reflejada por una invasión del epitelio por polimorfonucleares y ocasionales linfocitos, que ocupan espacios vacuolados entre las células glandulares (133). En las criptas, la invasión por polimorfonucleares llega a conformar abscesos (Fig. 9).

Los túbulos glandulares pueden permanecer poco alterados pese a la lesión de criptas y superficie, aunque suelen sufrir

reducción e incluso desaparición más o menos extensa , con cambios del epitelio similares a los reflejados en superficie y criptas.

Las fases de regeneración se reflejan en tortuosidad y elongación de las luces , con incremento prominente de la actividad mitótica en un epitelio característicamente basófilo.

Esta regeneración puede conllevar una metaplasia del epitelio de forma que el epitelio glandular original quede sustituido por un tipo de epitelio glandular vecino. Así, las lesiones del área corporal pueden mostrar unas luces metaplásicas, de tipo antral, y las lesiones de antro, al igual que las de cuerpo, pueden mostrar metaplasia por luces de tipo intestinal.

En lo que se refiere a la metaplasia pilórica, hay sustitución del epitelio enzimoscretor propio del cuerpo gástrico por glándulas mucosecretoras propias del antro gástrico. Parece ser una fase de diferenciación aun deficiente, que posteriormente se modifica por una progresiva aferencia de células principales y parietales. La mucosa metaplásica antral, a diferencia de la propia antral, carece de células parietales y de células productoras de gastrina, o tiene éstas en muy escasa cantidad, por lo que se la denomina más apropiadamente metaplasia pseudopilórica (134).

La metaplasia intestinal, capaz de afectar a cualquier parte del estómago y en cualquier punto de la glándula, desde superficie a cripta, puede llegar a sustituir a la mucosa gástrica en su totalidad, constituyendo la " intestinalización

de la mucosa gástrica". El resultado puede reflejar una mucosa indiferenciable de la que tapiza las asas de intestino delgado, tanto desde el punto de vista de la microscopía óptica, incluso con histoquímica, como con microscopía electrónica (135,136,137,138,139). Cuando este grado de diferenciación tiene lugar estamos ante lo que se denomina metaplasia intestinal completa o Tipo I. Incluye elementos caliciformes y globulosos y células con ribete en cepillo. En el fondo de las criptas es posible observar células de Paneth y células argentafines. Las células globulosas muestran reacción positiva con la tinción de PAS y con el Azul-Alcián a pH 2,5, debido a las sialomucinas (140) (Fig. 8). Por otra parte, hay formas incompletas, o Tipo II, de las que se hace una diferenciación entre las que muestran células remanentes con mucinas neutras : Tipo II-A; y las que presentan un epitelio con mezcla de mucinas neutras y ácidas, esta vez sulfomucinas, que reaccionan con el Azul-Alcián a Ph 0,5 y que son denominadas de Tipo II-B. Estas formas incompletas muestran antígenos de histocompatibilidad similares a los observados en el duodeno fetal, cuando se los estudia con inmunohistoquímica (141). Ha sido señalado un mayor potencial de malignización de los cuadros con formas incompletas de metaplasia (142,143,144,145,146,147,148), pero por contra también se ha apuntado la posibilidad de que en estos casos la metaplasia pudiera ser más un efecto paraneoplásico que preneoplásico (149,150,151,152). Una nueva forma de metaplasia ha sido identificada por Thomson y colaboradores (153), en forma de elementos mucosecretores anormalmente desarrollados, con vacuolas subnucleares cuando se observan con microscopía óptica, y que no toman la tinción de PAS. Hasta ahora no ha sido

relacionada con ninguna causa específica , y aparece tanto en patología duodenal como gástrica. Además se ha señalado una variación del epitelio metaplásico intestinal en forma de elementos ciliados que se pueden observar en estratos bajos en las mucosas cardial y pilórica, con la particularidad de ser más habitual en pacientes orientales (japoneses) ancianos, y con especial afinidad en torno a patología neoplásica (154).

En cualquier caso, la metaplasia, muy común en una biopsia gástrica, nunca debe ser considerada como normal, ya que casi siempre refleja algún grado de lesión gástrica, habitualmente una gastritis crónica. Ocasionalmente, una metaplasia intestinal puede observarse en una mucosa digestiva, por otra parte, aparentemente normal, pero la metaplasia pseudopilórica, tiene lugar invariablemente sobre una gastritis atrófica.

Alrededor de un 1% de los pacientes muestran algún grado de displasia del epitelio, valorada según criterios de la O.M.S. (155), muy relacionada con el desarrollo del cáncer gástrico (156).

En las formas graves se observa un incremento de las células endocrinas, con participación no solo de la celularidad habitual, sino también de formas nuevas (157), hasta el punto de que resultan aceptablemente visibles, en algunos casos, con microscopía óptica. Ya se comentó anteriormente la relación existente entre cuadros de gastritis crónica atrófica, más aun si hay anemia perniciosa, y las hiperplasias y tumores carcinoides.

El infiltrado de la lámina propia incluye plasmáticas, linfocitos , eosinófilos y polimorfonucleares, que pueden mostrar exocitosis en el epitelio glandular. Las fases activas, ricas en polimorfonucleares, se asocian a dilatación vascular y edema serofibrinoide. Los infiltrados "crónicos", de intensidad muy variable, muestran de forma preferente y no exclusiva a las células plasmáticas en estratos altos del epitelio, y a los linfocitos en los bajos, donde pueden constituir grupos foliculares con o sin centros germinales. Entre los elementos inflamatorios es posible observar adipocitos metaplásicos. La población linfoide es tanto de tipo B como T, si bien hay predominio de los primeros.

El dibujo reticulínico se ve distorsionado por el edema y engrosado por su reactividad a los productos relacionados con la respuesta inflamatoria local (128), además de que la pérdida de luces glandulares determina un apelmazamiento de sus fibras, con lo que su presencia es notoria. Con el tiempo se desvanece la interfase con la muscular de la mucosa , muy borrada en las formas atróficas. Pequeños haces de fibra muscular lisa enclavados en la lámina propia son un hallazgo común en estos cuadros, resultando más fácilmente visibles en cortes tangenciales (27).

Cuando el cuadro asienta sobre un estómago operado, la distorsión de la mucosa proporciona un fondo complicado por dilataciones quísticas glandulares y pólipos hiperplásicos y regenerativos (158,159), sobre el que inciden los fenómenos degenerativos y regenerativos ya comentados. Además, islotes de

elementos lipídicos, xantelasmas, son frecuentes en el estómago operado, y su tamaño y número aumentan con el tiempo transcurrido desde la intervención. El seguimiento de estos pacientes es, por otra parte, obligado ante el conocido riesgo de desarrollar adenocarcinomas en las anastómosis y su vecindad (160,161,162), siendo precisa la toma de biopsia ante la insuficiencia del control exclusivamente endoscópico (163).

E- MORFOMETRIA EN LA MUCOSA GASTRICA

La posibilidad de realizar valoraciones geométricas mediante un sistema analizador de imágenes, sobre las que posteriormente efectuar mediciones estadísticas es una adquisición relativamente reciente en los estudios histológicos (164). Su aplicación incluye desde valoraciones anatómicas a otras que discriminen rasgos de malignidad, como continuación de los trabajos morfométricos iniciales, sobre plantillas, mucho menos sofisticados y exactos (165). En el campo de las gastritis crónicas se ha utilizado para conocer y valorar el daño y el grado de infiltrado de la mucosa gástrica (166) y duodenal (167) en pacientes alcohólicos; para realizar estudios cuantitativos de la presencia del *Helicobacter Pylori* en la mucosa gástrica de pacientes con dispepsia (168); o para valorar el componente inflamatorio en dispepsias no ulcerosas (169).

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este trabajo se ha seleccionado material existente en el Hospital del Aire, de Madrid, de los años 1988 a 1991, y en el Hospital Naval del Mediterráneo, de Cartagena, de los años 1989 a 1991, correspondiente a biopsias procedentes de antro gástrico. Se seleccionó preferentemente material obtenido con fibroscopio, al mostrar menor distorsión anatómica que el procedente de piezas quirúrgicas, y se rechazaron las piezas obtenidas en autopsia por la habitual autolisis que suele presentar la mucosa de estos casos. Las tomas se realizaron bajo control endoscópico, sobre zonas sospechosas de lesión, que cuando fueron suficientemente amplias permitieron tomas múltiples. Se empleó la pinza "sacabocados", o el asa de diatermia en las formas macroscópicamente hipertróficas. Las piezas fueron remitidas siempre en formol al 10 %, y fueron procesadas con inclusión en parafina. Los cortes, de 5 micrometros de espesor, con los límites de error de un microtomo convencional, fueron teñidos con Hematoxilina y Eosina, PAS, y PAS-Azul Alcían.

Las preparaciones histológicas obtenidas fueron valoradas mediante microscopía óptica y encuadradas en cuatro grupos :

Antro Gástrico histológicamente Normal,

Gastritis Crónica Atrófica Leve,

Gastritis Crónica Atrófica Moderada,

Gastritis Crónica Atrófica Grave,

según los criterios histológicos establecidos (2).

De 157 casos existentes, solo se valoraron aquellos cuyas muestras eran susceptibles de quedar adecuadamente incluidas en

el panel de mediciones. Con frecuencia, un mismo paciente tenía varias tomas de biopsia útiles para observación, y en estos casos se valoraron las muestras separadamente. En total se realizaron 197 mediciones procedentes de 136 pacientes, que respectivamente corresponden a 25 mediciones de estómagos normales correspondientes a 15 pacientes, 52 mediciones de 40 pacientes con Gastritis Crónica Antral de Grado Leve, 64 mediciones de 42 pacientes con Gastritis Crónica Atrófica Antral Moderada, y 56 mediciones de 39 pacientes con Gastritis Crónica Atrófica Antral Grave. Todas las muestras fueron valoradas por cuatro patólogos, según los criterios de valoración expuestos por Whitehead (2), quien clasifica las gastritis crónicas en leves, moderadas y graves, según falten uno o dos grupos glandulares: Leves; queden uno o dos grupos glandulares; Graves; o se observen cuadros intermedios: Moderadas. Solo fueron valoradas morfométricamente aquellas tomas en las que al menos tres de los cuatro patólogos coincidieron en el grado de lesión, en lo que se refiere a las lesiones con grado leve y moderado de afectación; y en las que coincidieron los cuatro patólogos, en observación independiente, cuando se trató de muestras sin alteración o cuadros con afectación grave. Las muestras calificadas como normales fueron obtenidas de pacientes sin sintomatología gástrica en el momento de su estudio, efectuado este por protocolos de anemia y seguimiento de patología gástrica precedente, con endoscopia normal, MAO, DAO y niveles de gastrina normales. Las muestras con lesión atrófica grave fueron así diagnosticadas por los cuatro patólogos, en estudio ciego, además de corresponder a pacientes con cuadro digestivo dispéptico y endoscopia con rasgos de atrofia.

Posteriormente, cada grupo fue valorado con un analizador semiautomático de imágenes, que tras recibir la información la transforma en valores numéricos susceptibles de cálculo. El analizador semiautomático de imágenes utilizado, modelo ASM 68 K de la casa Leitz, dispone de una pantalla en la que es posible observar una imagen histológica que le llega mediante un circuito cerrado de videoimagen desde un microscopio. Sobre esa pantalla, con la correspondiente imagen histológica, es posible sobreimpresionar un panel del programa de medidas del analizador. Es decir, que según el programa que nos interese, sobre esa imagen histológica podemos valorar trayectos, distancias, superficies,...que se encuentren dentro de una determinada porción de la imagen que el propio programa nos marca con un recuadro sobreimpreso (Fig. 10). En el caso que nos ocupa, el marco de mediciones fue acomodado a un campo de mucosa gástrica antral normal, de forma que la base del rectángulo fuese la capa muscular de la mucosa y las luces superficiales tocaran el techo de ese rectángulo. Las biopsias con cuadros inflamatorios fueron dispuestas de forma similar, con la muscular de la mucosa en la base del recuadro, si bien en estos casos la parte superior del recuadro quedaba vacía u ocupada por alguna luz metaplásica.

El área glandular de cada caso se obtuvo bordeando con un cursor las luces que se veían en el recuadro sobreimpreso señalado. El área total del recuadro se denominó "área de referencia", sobre la que posteriormente realizar un porcentaje del área encerrada en las luces glandulares, que diera valores numéricos fácilmente comparables. El cursor fue delimitando los núcleos del epitelio glandular, y en el caso de las luces



Figura 10.- Analizador Semiautomático de Imágenes.
Leitz ASM 68 K, utilizado en este trabajo.

abiertas de la superficie, éstas se cerraron con una recta que unía sus bordes superiores. Con frecuencia se aprecia en las gráficas de las mediciones la existencia de "rosarios glandulares", encerrados en un único trazo, con el fin de no sobrepasar las veinte mediciones que admite cada pantalla. Ocasionalmente se observan trazos que sobrepasan los límites del campo de medidas o área de referencia, y que el sistema admite en su gráfica, pero no en lo que se refiere a incluir ese área extra en sus cálculos. Por este último motivo, por fuera del recuadro hay luces bien terminadas, al igual que sin completar o completadas con rectas. En las formas patológicas son ostensibles zonas en blanco, en lo que corresponde a focos de metaplasia intestinal, que no se deben valorar como área glandular residual. Casos representativos han sido fotografiados en sus propios campos de medición, lo que proporciona buena correlación iconográfica, pero mala calidad fotográfica.

Todos los parámetros barajados y obtenidos fueron posteriormente sometidos a estudio estadístico. Se utilizó un paquete informático, estadístico, para las ciencias sociales, el SPSS.PC. V 2.0.

Los datos contrastados proceden de los cuatro grupos histológicamente delimitados, y corresponden a la edad y al sexo de los pacientes cuyas biopsias fueron estudiadas, y al área glandular encerrada en las luces de la mucosa gástrica de estas biopsias. Las cifras obtenidas son valores aleatorios, variables cuantitativas discontinuas en el caso de la edad, continuas en el caso de los porcentajes de área y variables cualitativas en el caso del sexo. Los valores del área glandular siguen una distribución normal.

Del total de la población estudiada se calcularon la edad media y los porcentajes de cada sexo y de cada grupo muestral.

De cada muestra se obtuvo la edad media, el porcentaje de sexo y los identificadores estadísticos de la muestra en lo que se refiere a los datos del porcentaje de área glandular residual: media, porcentaje máximo y mínimo, varianza y desviación típica.

Dentro de cada muestra se estudiaron las relaciones existentes entre la edad y el porcentaje de área y entre el sexo y el porcentaje de área, mediante índices de relación en el primer caso y con análisis de varianzas en el segundo, al ser el sexo variable cualitativa. De cada muestra se calculó la media poblacional con riesgo de error del 5 %, es decir, un valor numérico con intervalos de confianza por alto y por bajo, que se va a repetir en el 95 % de las muestras obtenidas de la

poblacion general para cada grupo histológico.

Entre las diferentes muestras se realizaron, en fin, estudios comparativos, que en primer lugar se encaminaron a contrastar la similitud de edad y sexo de los grupos y posteriormente se enfocaron a demostrar la diferencia existente entre los parámetros relacionados con el área glandular para los diferentes grupos, para poder establecer con criterio matemático la supuesta diferencia existente entre ellos. Esta diferencia se contrastó de dos formas: una diferencia simple de medias poblacionales, con grados de significación de 0,05 y 0,01, y un estudio de decisión estadística con rango de significación de 0,001. La diferencia simple de medias estudia la desviación típica de la diferencia de las medias de las muestras poblacionales. Los estudios de decisión estadística hacen la comparación de muestras a través de las varianzas, y responden a una hipótesis de trabajo previa, que en el caso que nos ocupa fue que las muestras comparadas eran procedentes de una misma población, de modo que el resultado de la comparación viene dado por el grado de similitud en forma de la probabilidad de que las medias de las muestras comparadas coincidan.

RESULTADOS

A continuación se ofrecen los datos obtenidos, primero en forma de cuadro resumen y posteriormente en detalle. Por cada muestra, la información detallada incluye el número de orden de los casos, número de biopsia, edad, sexo, área glandular, primero en valor absoluto y luego en porcentaje de ese área referido al panel de mediciones, y el perímetro total de las luces glandulares (Tablas II, III, IV y V). Posteriormente figuran ejemplos de un caso por cada grupo de estudio en el que se observan los datos logrados con la morfometría. En la parte superior de cada "panel" de datos queda reflejada la filiación. Debajo, un listado de cada luz, con su área y perímetro, y otros datos que varían con cada grupo y que fueron elaborados por su posible valor estadístico, si bien no mostraron ninguna utilidad. Por último, los parámetros estadísticos de los valores obtenidos: media, desviación típica, varianza, covarianza, valor máximo y valor mínimo (Figuras 11, 12, 13 y 14). Por último, la imagen gráfica de los ejemplos seleccionados y de los que previamente se ha mostrado la información numérica: un gráfico muestra el dibujo de las luces medidas, y a su izquierda el perímetro y área de la última medición, su clase, y las medias de ambas referidas al caso; se observa asimismo el valor del área total del campo de medidas: área de referencia. Figura también el número de luces delimitadas. A ambos lados del gráfico principal quedan dos gráficos de barras que indican la clasificación por clases de las luces medidas, tanto en su perímetro como en su área (Figuras 15, 16, 17 y 18).

CUADRO RESUMEN DE LAS MUESTRAS VALORADAS

ESTOMAGO NORMAL

25 MEDICIONES

15 CASOS: 8 HOMBRES Y 7 MUJERES

EDAD MEDIA DEL GRUPO: 56 A. Y 4 M.

AREA GLANDULAR MEDIA: 37,56 %.

GASTRITIS CRONICA ATROFICA DE GRADO LEVE

52 MEDICIONES

40 CASOS: 28 HOMBRES Y 12 MUJERES

EDAD MEDIA DEL GRUPO: 55 A. Y 1 M.

AREA GLANDULAR MEDIA: 22,26 %.

GASTRITIS CRONICA ATROFICA DE GRADO MODERADO

64 MEDICIONES

42 CASOS: 31 HOMBRES Y 11 MUJERES

EDAD MEDIA DEL GRUPO: 59 A. Y 7 M.

AREA GLANDULAR MEDIA: 17,82 %.

GASTRITIS CRONICA ATROFICA DE GRADO GRAVE

56 MEDICIONES

39 CASOS: 28 HOMBRES Y 11 MUJERES

EDAD MEDIA DEL GRUPO: 57 A. Y 7 M.

AREA GLANDULAR MEDIA: 5,90 %.

Tabla II - ANTRO GASTRICO NORMAL

ORDEN	Nº INFORME	EDAD	SEXO	AREA GLANDULAR	% AREA REFERENCIA	PERIMETRO GLANDULAR
1	88.5.D.239	70	V	139145,55	31,45	11083,57
2	" (2)	"	"	193352,40	43,71	17955,65
3	89.2.D.226	19	V	175207,20	39,61	8873,22
4	90.6.D.053	38	H	185154,60	41,86	6640,98
5	" (2)	"	"	117948,80	26,66	9389,42
6	" (3)	"	"	151082,96	34,33	9968,99
7	88.12.D.69	73	V	171336,24	38,73	18124,76
8	" (2)	"	"	164480,91	37,18	14965,86
9	89.5.D.117	23	V	220460,80	49,84	22919,32
10	" (2)	"	"	188863,20	42,69	17067,32
11	89.12.D.226-2	19	V	183200,09	41,41	14054,55
12	90.8.D.013	22	V	145049,04	32,79	9441,71
13	" (2)	"	"	165160,73	37,34	10777,41
14	" (3)	"	"	125785,89	28,43	8909,02
15	" (4)	"	"	183907,84	41,57	10290,21
16	D.89.419	61	H	153167,55	34,62	14479,23
17	D.89-217	56	V	156538,72	35,39	12187,02
18	" (2)	"	"	205348,20	46,42	11904,75
19	" (3)	"	"	132304,41	29,91	12909,30
20	88.4.D.06	69	H	174804,56	39,52	10197,26
21	88.9.D.94	62	H	155916,09	35,25	8169,96
22	89.2.D.155	21	H	165469,86	37,41	12569,34
23	88.4.B.183	61	H	157549,71	35,61	14538,91
24	88.5.B.190	85	H	153421,96	34,68	8659,74
25	90.1.D.040	76	V	188583,00	42,63	18499,40

TABLA III - GASTRITIS CRONICA ATROFICA ANTRAL LEVE

ORDEN	Nº INFORME	EDAD	SEXO	AREA GLANDULAR	% AREA REFERENCIA	PERIMETRO GLANDULAR
1	D 88 190	62	V	88967,8	22,10	6044,08
2	" (2)	"	"	99775,4	22,54	7464,60
3	" (3)	"	"	99538,1	22,49	6697,46
4	D 89 216	58	V	123452,1	27,89	6856,70
5	" (2)	"	"	95775,6	21,64	5130,23
6	" (3)	"	"	105921,4	23,93	6179,69
7	D 90 124	44	H	85679,5	19,36	7665,63
8	" (2)	"	"	115832,2	26,17	10664,77
9	D 90 203	65	V	145752,6	32,93	7581,74
10	" (2)	"	"	120588,4	27,24	8255,04
11	" (3)	"	"	135375,0	30,59	10392,37
12	" (4)	"	"	74091,4	17,93	5410,57
13	D 88 91	41	V	127188,0	28,73	6882,01
14	88.6.B.85	27	V	69714,0	15,75	5526,11
15	88.11.D.10	62	V	140724,6	31,79	5961,33
16	89.4.D.5	42	V	98352,7	22,22	6785,60
17	89.1.D.142	48	V	135935,7	30,71	7535,68
18	89.4.B.47	53	V	109883,5	24,83	6619,56
19	89.11.D.72	86	H	120111,0	27,14	7761,44
20	90.1.D.193	53	V	114346,2	25,83	11723,91
21	90.1.D.227	51	H	71869,8	16,24	6764,57
22	90.2.D.134	74	V	92543,1	20,91	7562,13

TABLE III - GASTRITIS CRONICA ATROFICA ANTRAL LEVE (CONT.)

ORDEN	Nº INFORME	EDAD	SEXO	AREA GLANDULAR	% AREA REFERENCIA	PERIMETRO GLANDULAR
23	90.2.D.221	59	II	91449,3	20,66	8250,22
24	90.3.D.18	79	V	107281,2	24,24	9338,06
25	" (2)	"	"	131165,0	29,63	10955,08
26	" (3)	"	"	97541,7	22,04	5559,29
27	90.3.D.20	61	V	130804,4	29,55	6079,61
28	" (2)	"	"	71359,9	16,12	6147,00
29	90.3.D.21	69	II	80015,5	18,08	5526,02
30	90.3.D.24	20	V	106814,4	24,13	8678,14
31	90.3.D.48	83	V	108322,0	24,47	6994,03
32	90.3.D.86	49	V	98915,1	22,35	5740,13
33	90.3.D.130	54	II	71196,4	16,08	5781,34
34	90.3.D.136	70	II	76399,4	17,26	7191,35
35	90.3.D.240	18	V	88467,6	19,99	8880,87
36	90.3.D.242	42	V	67765,8	15,31	6015,65
37	90.4.D.40	61	II	111756,1	25,25	9294,00
38	90.4.D.41	57	V	76482,4	17,28	6562,69
39	90.4.D.136	74	V	110249,8	24,91	6700,60
40	" (2)	"	"	73691,3	16,65	6709,98
41	90.5.D.61	46	V	106629,5	24,09	8502,14
42	90.5.D.62	57	II	90001,5	20,33	8758,60
43	90.5.D.103	76	V	78787,1	17,80	6716,23
44	90.5.D.117	25	V	87385,2	19,74	8099,22
45	90.5.D.128	26	V	77691,0	17,55	8581,46
46	90.6.D.75	67	II	72898,4	16,47	6443,85
47	90.9.D.67	48	V	83928,7	18,96	6983,79
48	90.9.D.119	66	V	103795,5	23,45	6430,47
49	90.10.D.28	67	V	95450,7	21,56	5099,81
50	90.11.D.81	36	II	77976,9	17,61	5311,91
51	91.1.D.97	66	V	91750,0	20,73	7009,95
52	91.2.D.16	65	II	80340,0	18,15	9011,38

TABLE IV - GASTRITIS CRONICA ATROFICA ANTRAL MODERADA

ORDEN	Nº INFORME	EDAD	SEXO	AREA GLANDULAR	% AREA REFERENCIA	PERIMETRO GLANDULAR
1	D 89 499	65	V	72982,42	16,39	5412,32
2	" (2)	"	"	77122,71	17,32	5409,47
3	" (3)	"	"	70192,80	15,77	4720,26
4	" (4)	"	"	76940,88	17,28	5582,26
5	D 90 369	64	V	57410,02	12,90	5241,22
6	" (2)	"	"	84184,06	18,91	5713,72
7	D 90 723	57	II	81255,02	18,25	5843,73
8	" (2)	"	"	89257,35	20,05	4537,21
9	D 91 163	58	V	59079,17	13,27	4972,62
10	" (2)	"	"	81670,17	18,35	5716,85
11	88.4.D.60	72	V	65514,47	14,72	4607,63
12	" (2)	"	"	75511,32	16,96	4938,69
13	88.5.D.36	65	V	82855,20	18,61	5224,41
14	" (2)	"	"	53237,03	11,96	3740,80
15	88.6.D.19	73	V	68805,84	15,46	5123,46
16	" (2)	"	"	60335,07	13,55	5035,36
17	88.6.D.181	70	II	64262,37	14,44	8217,84
18	88.8.D.56	72	II	90323,91	20,29	5826,35

TABLE IV - GASTRITIS CRONICA ATROPICA ANTRAL MODERADA (CONT.)

ORDEN	Nº INFORME	EDAD	SEXO	AREA GLANDULAR	% AREA REFERENCIA	PERIMETRO GLANDULAR
19	88.9.B.63	61	V	82516,81	18,54	6174,51
20	88.11.B.119	25	V	82517,19	18,53	5955,80
21	88.11.B.156	21	V	73081,98	16,42	5530,37
22	89.2.B.56	53	V	82731,42	18,58	5150,55
23	89.4.B.13	62	V	98388,65	22,10	6514,11
24	" (2)	"	"	81306,32	18,26	7199,59
25	87.7.B.72	42	V	59425,60	13,34	v 4359,95
26	90.1.B.165	69	V	81401,32	18,29	6046,20
27	90.1.B.228	66	H	80569,12	18,10	10334,48
28	90.2.B.104	76	V	99305,97	22,31	8920,44
29	" (2)	"	"	84246,00	18,92	8722,84
30	90.2.B.171	83	H	67269,76	15,11	5811,23
31	" (2)	"	"	68700,91	15,43	5399,22
32	" (3)	"	"	104579,99	23,49	7525,23
33	90.3.B.19	68	V	50628,54	11,37	4254,63
34	" (2)	"	"	52767,75	11,85	5379,81
35	" (3)	"	"	64258,47	14,43	5236,39
36	90.3.B.55	63	V	85881,12	19,29	7088,96
37	" (2)	"	"	106162,79	23,85	7451,66
38	90.3.B.81	68	V	92505,30	20,78	5896,50
39	" (2)	"	"	130189,90	29,25	5922,14
40	90.3.B.85	72	V	59386,02	13,34	4396,35
41	" (2)	"	"	80722,83	18,13	5789,00
42	90.3.B.90	62	V	100456,61	22,57	6487,02
43	90.3.B.92	51	H	99029,92	22,25	8758,77
44	" (2)	"	"	66220,56	14,88	4698,61
45	90.3.B.238	74	V	68970,36	15,49	6812,38
46	90.3.B.42	28	V	74950,63	16,84	5812,10
47	" (2)	"	"	86301,99	19,39	6300,82
48	90.4.B.73	58	H	55336,55	12,43	4458,22
49	90.4.B.79	35	V	57036,80	12,81	6157,12
50	90.4.B.115	74	V	144742,40	32,51	5719,13
51	" (2)	"	"	94658,76	21,26	6140,29
52	90.4.B.137	41	V	88878,77	19,97	5176,51
53	90.5.B.64	75	V	61421,30	13,80	5976,34
54	90.5.B.83	78	V	89974,17	20,21	4995,72
55	90.5.B.104	52	V	89857,26	20,19	8329,91
56	90.6.B.37	38	V	72723,26	16,34	5564,87
57	90.6.B.76	49	H	111045,12	24,95	7951,23
58	90.6.B.78	59	V	111707,00	25,09	7094,39
59	90.10.B.27	62	V	51125,94	11,48	5268,89
60	90.11.B.149	55	H	97308,88	21,86	8131,73
61	91.1.B.58	73	H	77230,56	17,35	5479,04
62	91.2.B.93	52	H	57627,40	12,94	4846,02
63	" (2)	"	"	80452,60	18,07	5550,04
64	91.1.B.59	62	V	61639,23	13,85	4070,71

TABLA V - GASTRITIS CRONICA ATROFICA ANTRAL GRAVE

ORDEN	Nº INFORME	EDAD	SEXO	AREA	% AREA	PERIMETRO
1	D 88.134	70	H	13099,90	2,92	1444,72
2	" (2)	"	"	5772,28	1,28	668,96
3	D 91.180	66	V	7191,37	1,60	713,63
4	88.4.D.115	47	V	44191,60	9,84	1978,81
5	" (2)	"	"	26604,10	5,92	1870,28
6	88.5.D.20	73	V	28167,20	6,27	1534,08
7	" (2)	"	"	29742,00	6,62	1743,13
8	88.5.D.26	52	V	22303,70	4,97	1733,10
9	88.5.D.281	18	V	21064,50	4,69	1613,12
10	88.6.D.58	41	V	11177,40	2,49	904,93
11	" (2)	"	"	7940,30	1,77	684,42
12	88.6.D.80	51	V	18540,00	4,13	918,38
13	" (2)	"	"	11837,60	2,64	1117,83
14	89.9.D.93	81	V	40053,20	8,92	2191,29
15	89.4.D.190	62	V	33364,90	7,43	2122,57
16	" (2)	"	"	31114,30	7,00	1984,25
17	" (3)	"	"	62798,80	13,99	2367,12
18	89.7.D.87	88	H	24648,60	5,49	1524,63
19	" (2)	"	"	17263,20	3,84	2046,39
20	89.12.D.112	63	V	13091,20	2,91	1017,75
21	90.1.D.167	73	V	2866,72	0,64	226,80
22	90.2.D.103	55	H	7105,83	1,58	815,01
23	" (2)	"	"	14469,60	3,22	1334,19
24	90.2.D.105	85	H	39308,90	8,75	2589,63
25	" (2)	"	"	26583,00	5,92	1661,80
26	90.2.D.121	80	H	27410,80	6,10	2367,41
27	" (2)	"	"	30298,70	6,75	2826,75
28	90.2.D.131	35	V	28392,30	6,32	2378,01
29	90.2.D.172	76	V	32838,10	7,31	2153,21
30	" (2)	"	"	52439,20	11,68	3099,66
31	90.3.D.82	68	V	4704,22	1,05	523,48
32	90.3.D.91	63	H	35924,40	8,00	2545,53
33	90.3.D.94	74	V	42188,60	9,40	3360,54
34	" (2)	"	"	42048,30	9,36	3283,79
35	" (3)	"	"	42926,70	9,56	3558,99
36	90.3.D.188	75	V	18694,70	4,16	1171,82
37	90.4.D.71	49	V	17954,30	4,00	1224,80
38	90.4.D.72	73	V	7370,84	1,64	1022,62
39	90.4.D.132	70	V	32467,30	7,23	2272,62
40	90.4.D.135	43	V	13848,50	3,08	819,87
41	90.5.D.114	41	H	33518,50	7,46	1653,49
42	90.5.D.116	43	V	16325,90	3,64	1515,75
43	90.6.D.77	78	V	30170,70	6,72	2430,43
44	90.6.D.109	23	V	30648,50	6,83	2538,66
45	90.6.D.181	35	V	31428,90	7,00	2569,01
46	90.6.D.183	47	V	38309,90	8,53	2863,98
47	90.7.D.2	76	H	16364,30	3,64	1739,12
48	" (2)	"	"	36930,60	8,22	2663,26
49	90.9.D.20	56	H	20207,50	4,50	1663,52
50	" (2)	"	"	38192,80	8,51	2341,64
51	" (3)	"	"	41554,90	9,25	3670,39
52	90.9.D.36	60	V	24612,90	5,48	1487,40
53	90.11.D.94	67	V	47966,40	10,68	2535,51
54	90.12.D.4	72	H	14860,30	3,31	846,22
55	91.1.D.103	56	H	36128,40	8,05	2264,60
56	91.1.D.131	50	V	37417,10	8,33	2880,01

ANTRO GASTRICO NORMAL 8
 HOMBRE, 73 A.
 88.12.B.069 (2).
 AREA GLANDULAR : 37,18

PARAMETER-LISTING

		A: D:	B: E:	C:			
OBJECT	AREA	REF. AREA	AREA %	PERIMET.	MAX. -FER	MIN. -FER	
A9	1	5722	442359	1,29352	407,902	178,748	54,6057
A9	2	16904	442359	3,82133	1153,21	260,698	121,851
A9	3	3247,72	442359	,734183	220,58	94,2941	44,7524
A9	4	10171	442359	2,29926	797,895	288,488	61,9453
A9	5	22089,8	442359	4,99363	1005,12	340,891	110,375
A9	6	8255,29	442359	1,8662	353,325	143,092	68,9357
A9	7	8071,84	442359	1,82473	669,413	272,024	81,5539
A9	8	2817,91	442359	,637019	390,278	134,781	46,0949
A9	9	6558,39	442359	1,48259	770,039	201,448	92,339
A9	10	8581,04	442359	1,93984	994,882	212,739	112,89
A9	11	10639,2	442359	2,40511	1085,56	224,443	107,667
A9	12	5475,76	442359	1,23785	828,31	225,266	83,1198
A9	13	203,614	442359	,460291E-01	60,8299	27,4713	11,0557
A9	14	22788,7	442359	5,15164	2544,34	321,891	156,339
A9	15	13431,1	442359	3,03624	1434,05	213,19	145,835
A9	16	5335,74	442359	1,2062	725,695	209,958	65,4769
A9	17	8782,31	442359	1,98533	498,294	216,822	64,241
A9	18	3301,05	442359	,746238	488,629	172,499	65,0937
A9	19	2104,54	442359	,475753	537,521	155,749	63,6958
SUM	:	164481	,840482E+07	37,1827	14965,9	3894,49	1557,87
MEAN	:	8656,89	442359	1,95698	787,677	204,973	81,993
ST. DV.	:	6317,09	0	1,42805	548,361	76,192	36,4828
VAR.	:	,399057E+08	0	2,03932	300700	5805,22	1331
VAR. C.	:	16,7409	0	16,7409	15,9713	8,52777	10,2079
MAX.	:	22788,7	442359	5,15164	2544,34	340,891	156,339
MIN.	:	203,614	442359	,460291E-01	60,8299	27,4713	11,0557

Totalnumber of objects: 19

GASTRITIS CRONICA ATROFICA ANTRAL LEVE 16

89.4.B.05

HOMBRE, 42 A.

% DEL AREA DE REFERENCIA: 22,22%

PARAMETER-LISTING

PARAMETER-LISTING		A: AGGCAL D:	B: E:	C:		
OBJECT AREA	PERIMET.	F-FACTOR	MAX. -FER	MIN. -FER	R.EQ.PER	
A16 1	17172.3	930.338	.249319	281.49	114.494	148.068
A16 2	6554.5	338.641	.718242	120.96	77.5704	53.8964
A16 3	6828.85	405.175	.522724	173.546	79.329	64.4856
A16 4	5048.23	266.42	.893753	106.359	67.9556	42.4021
A16 5	2462.47	206.71	.724197	86.8101	38.6622	32.899
A16 6	8468.92	637.191	.262119	221.91	87.9059	101.412
A16 7	2822.07	219.221	.737927	78.8698	58.2422	34.8901
A16 8	3439.28	245.38	.717796	97.4066	49.4492	39.0534
A16 9	14767.7	1175.72	.134251	295.407	162.923	187.121
A16 10	2005.09	197.043	.648965	79.8592	38.1862	31.3604
A16 11	6747.48	472.277	.380152	178.428	71.1041	75.1653
A16 12	6649.94	452.09	.408863	161.91	71.5644	71.9523
A16 13	2010.1	155.53	1	55.4532	48.9053	24.7534
A16 14	2779.83	205.004	.831193	85.8371	46.0719	32.6274
A16 15	1766.51	151.834	.962917	58.7757	39.9798	24.1651
A16 16	2489.8	181.973	.94484	73.317	45.1157	28.9619
A16 17	2564.74	199.318	.811263	67.1257	56.3093	31.7224
A16 18	1917.33	162.07	.917279	60.9101	46.4143	25.7942
A16 19	1857.67	183.679	.691922	59.2875	47.8436	29.2335
SUM	: 98352.8	6785.61	12.5577	2343.66	1248.03	1079.96
MEAN	: 5176.46	357.137	.660933	123.351	65.6856	56.8402
ST.DV.	: 4378.45	280.837	.262802	75.0528	30.7868	44.6967
VAR.	: .191708E+08	78869.6	.690652E-01	5632.92	947.824	1997.79
VAR.C.	: 19.4049	18.0403	9.12211	13.9588	10.7527	18.0403
MAX.	: 17172.3	1175.72	1	295.407	162.923	187.121
MIN.	: 1766.51	151.834	.134251	55.4532	38.1862	24.1651

Totalnumber of objects: 19

GASTRITIS CRONICA ATROFICA MODERADA 16

88.06,B.019 (2)

HOMBRE, 76 A.

* AREA DE REFERENCIA : 13,55*

PARAMETER-LISTING		A: AGGCAM D:	B: E:	C:		
OBJECT AREA	PERIMET.	F-FACTOR	MAX.-FER	MIN.-FER	R.EQ.PER	
A16 1	7112,01	410,037	,531565	186,96	54,3875	65,2594
A16 2	11185,5	663,815	,318987	209,434	88,3946	105,649
A16 3	4176,18	431,423	,281957	107,797	85,1825	68,6631
A16 4	2581,58	180,211	,998925	66,6336	53,4648	28,6815
A16 5	3056,25	249,501	,616957	102,937	43,8301	39,7093
A16 6	3519,74	265,184	,628965	93,0006	59,5868	42,2053
A16 7	2777,29	212,147	,775455	82,9855	50,4705	33,7643
A16 8	5047,42	565,441	,198384	109,5	79,1514	89,9927
A16 9	1869,74	179,07	,732728	71,0009	37,9515	20,4999
A16 10	1738,35	197,89	,557826	75,2911	33,5709	31,4952
A16 11	1135,78	120,616	,981058	43,0622	31,9361	19,1966
A16 12	1945,27	158,54	,972551	58,7847	43,2375	25,2324
A16 13	1329,09	141,431	,834971	48,6002	38,8252	22,5095
A16 14	1126,43	118,62	1	43,1882	32,2213	18,8789
A16 15	2590,48	269,746	,447384	99,4534	46,3941	42,9314
A16 16	2914,7	272,313	,493933	104,869	45,9726	43,3399
A16 17	2954,37	209,866	,84293	74,7231	58,1092	33,4012
A16 18	1538,25	237,81	,341803	97,7964	31,8551	37,8487
A16 19	1736,6	151,697	,948325	61,5569	39,6518	24,1433
SUM	: 60335,1	5035,36	12,5047	1737,57	954,194	801,402
MEAN	: 3175,53	265,019	,658142	91,4513	50,2207	42,1791
ST.DV.	: 2438,91	150,135	,265945	43,5686	17,451	23,8948
VAR.	: ,594827E+07	22540,6	,707266E-01	1898,23	304,537	570,96
VAR.C.	: 17,6199	12,9966	9,27032	10,9297	7,97187	12,9966
MAX.	: 11185,5	663,815	1	209,434	88,3946	105,649
MIN.	: 1126,43	118,62	,198384	43,0622	31,8551	18,8789

Totalnumber of objects: 19

GASTRITIS CRONICA ATROFICA GRAVE 26

90.2, B.121

MUJER, 80 A

% DEL AREA DE REFERENCIA: 6,10 %

.....
 PARAMETER-LISTING

A: AGGCAG
 D:

B:
 E:

C:

OBJECT AREA	PERIMET.	F-FACTOR	MAX.-FER	MIN.-FER	R.EQ.PER	
A26 1	4600.44	261.455	.845699	105.402	64.5856	41.6118
A26 2	5093.22	325.601	.603712	149.362	56.4427	51.8211
A26 3	3520.81	245.132	.736298	94.51	51.9502	39.0139
A26 4	1933.6	178.408	.763396	68.6884	43.4467	28.3945
A26 5	2554.89	235.395	.579411	77.6675	49.2735	37.4643
A26 6	911.632	106.816	1	40.2073	30.4989	17.0002
A26 7	976.131	111.97	.978392	44.9184	29.5991	17.8206
A26 8	532.841	83.047	.970868	31.9476	22.5776	13.2173
A26 9	1509.18	158.362	.75622	57.4044	40.7861	25.2041
A26 10	2327.94	220.218	.603221	75.2337	59.5679	35.0487
A26 11	1102.71	135.739	.752077	59.7214	26.2194	21.6035
A26 12	554.532	81.6151	1	30.4339	24.447	12.9895
A26 13	997.576	115.979	.931953	45.4579	27.5997	18.4587
A26 14	795.305	107.675	.862018	38.9049	30.8903	17.137

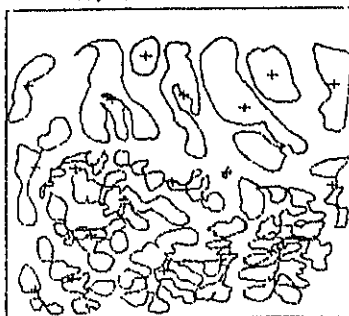
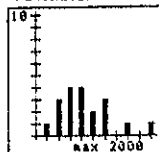
SUM	: 27410.8	2367.41	11.3833	919.86	557.885	376.785
MEAN	: 1957.91	169.101	.81309	65.7043	39.8489	26.9132
ST.DV.	: 1493.97	76.4212	.151273	33.2192	14.3292	12.1628
VAR.	: .223193E+07	5840.2	.228836E-01	1103.51	205.327	147.934
VAR.C.	: 20.3931	12.0783	4.97232	13.5124	9.61042	12.0783
MAX.	: 5093.22	325.601	1	149.362	64.5856	51.8211
MIN.	: 532.841	81.6151	.579411	30.4339	22.5776	12.9895

Totalnumber of objects: 14

PERIM. = 537.521
 CLASS = 3
 MEAN = 787.677
 AREA = 2104.54
 CLASS = 1
 MEAN = 8656.89
 REF-PR = 442359
 TOTALNUMBER: 19
 CHANNEL: 1 1

01, 91-04-09 11:14:19

PERIMETER



calibr.units

AREA

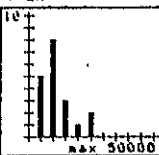
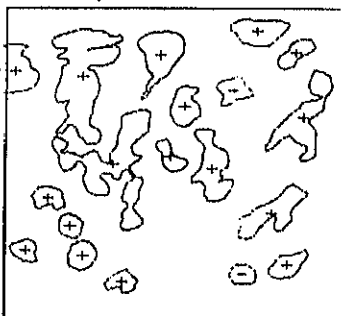
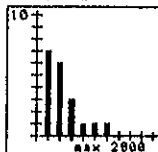


Figura nº 15.- Gráfica del caso nº 8 de Antro Gástrico Normal.

PERIM. = 183.679
 CLASS = 1
 MEAN = 357.137
 AREA = 1857.67
 CLASS = 1
 MEAN = 5176.46
 REF-PR = 442611
 TOTALNUMBER: 19
 CHANNEL: 1 1

01, 91-04-17 12:12:10

PERIMETER



calibr.units

AREA

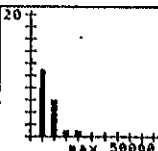


Figura nº 16.- Gráfica del caso nº 16 de las Gastritis Crónica Atróficas Leves.

PERIM. = 151.697
 CLASS : 1
 MEAN = 265.019

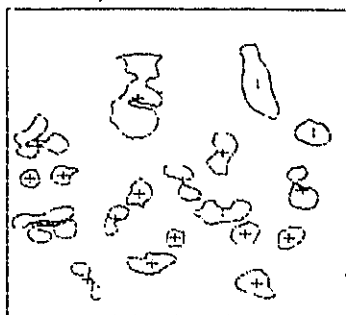
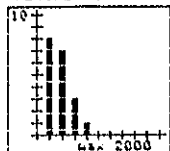
AREA = 1736.6
 CLASS : 1
 MEAN = 3173.53

REF-AR= 445139

TOTALNUMBER: 19
 CHANNEL: 1 1

D1, 91-04-23 12:26:45

PERIMETER



calibr.units

AREA

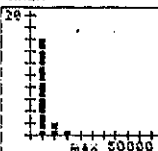


Figura nº 17 .- Gráfico del caso nº 16 de las Gastritis Crónicas Atróficas Moderadas.

PERIM. = 107.675
 CLASS : 1
 MEAN = 169.101

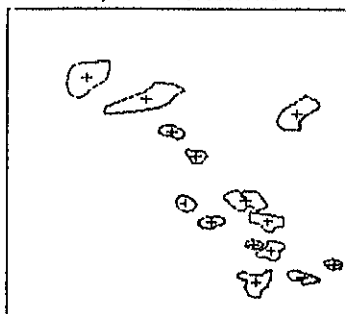
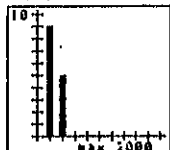
AREA = 795.305
 CLASS : 1
 MEAN = 1957.91

REF-AR= 448971

TOTALNUMBER: 14
 CHANNEL: 1 1

H0, 91-04-29 13:13:52

PERIMETER



calibr.units

AREA

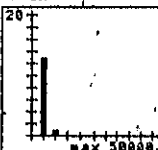


Figura nº 18 .- Gráfico del caso nº 26 de las Gastritis Crónicas Atróficas Graves

El perfil estadístico genérico de las muestras estudiadas muestra 197 mediciones, correspondientes a 136 pacientes, con edad media de 57 años y 7 meses, entre un máximo de 88 años y un mínimo de 18. Respecto a la distribución por sexo, fueron 95 hombres y 41 mujeres, pertenecientes a cuatro grupos cuyas proporciones relativas son de un 13 % de muestras procedentes de Antro Gástrico Normal, 26 % procedentes de Gastritis Crónicas Atróficas con grado Leve, 42% con grado Moderado y 28% con una forma Grave.

Individualmente, la muestra procedente de estómagos con mucosa antral normal presenta 25 mediciones, que corresponden a 15 pacientes, 8 varones y 7 mujeres, con edad media del grupo de 56 años y 4 meses. El área glandular media del grupo es de un 37,56 % del área de referencia o campo de medidas.

La muestra procedente de pacientes con un Grado Leve de Gastritis Crónica Atrófica es de 52 mediciones efectuadas sobre biopsias de 40 pacientes: 28 varones y 12 mujeres con edad media de 55 años y 1 mes. El área glandular media de este grupo es de un 22,26 % del panel de mediciones.

En las muestras con Grado Moderado de lesión, las 64 mediciones efectuadas proceden de 42 pacientes, 31 varones y 11 mujeres, con edad media conjunta de 59 años y 7 meses, en los que el área glandular residual mostró un valor medio del 17,82 % del área de referencia.

Por último, las Gastritis Crónicas Atróficas de Grado Grave se valoraron sobre una muestra de 56 mediciones realizadas sobre las biopsias de 39 pacientes, 28 varones y 11 mujeres, con edad media del grupo de 57 años y 7 meses, dando un área media de sus

lucos glandulares del 5,90 % del área de referencia.

La edad de los pacientes de los cuatro grupos es muy homogénea, entre los 55 años y 1 mes de los pacientes con un grado leve de su Gastritis Crónica Atrófica, y los 59 años y 7 meses de los pacientes con un grado moderado de lesión, entre un amplio rango que va de los 18 a los 88 años (tabla VI).

TABLA VI
DISTRIBUCION DE MUESTRAS POR EDADES AGRUPADAS

EDAD	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE
18-22	3	2	1	1
23-27	1	3	1	1
28-32	-	-	1	-
33-37	-	1	1	2
38-42	1	3	3	2
43-47	-	2	-	4
48-52	-	4	4	4
53-57	2	3	3	3
58-62	1	6	8	2
63-67	-	8	5	4
68-72	2	2	7	4
73-77	2	3	6	7
78-82	-	1	1	3
83-88	1	2	1	2
TOTAL	15	40	42	39

La edad se agrupó en intervalos de 5 años salvo el último grupo, de 6 años.

Esta similitud etaria da fiabilidad a la comparación estadística entre los grupos. De forma llamativa resulta un prominente incremento en la casuística entre los 55 y los 75 años de edad, en todos los grupos muestrales valorados.

Respecto al sexo, el predominio masculino se repite en los cuatro grupos, si bien el grado de prevalencia varía. En términos generales, la tercera parte de la población estudiada son mujeres, y las dos terceras partes varones. Esta proporción de varones

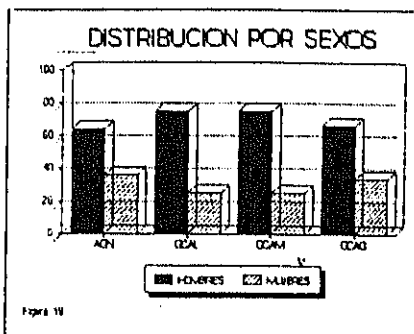


Figura IV

aumenta en dos grupos, que casualmente corresponden a los que muestran un área glandular media más similar (Fig. 19), las muestras con Grados Leves y Moderados de afectación en su Gastritis Crónica Atrófica, en los que los varones son un 75 % de la muestra y las mujeres el 25 %, lo que permite una comparación de muestras no influenciada por el factor sexo .

El estudio intragrupo de la relación entre edad y área presentó índices de relación bajos. En las muestras procedentes de estómagos normales el índice de relación entre las variables edad y área de referencia es de 0,3066, con una probabilidad de que a una determinada edad le corresponda un valor determinado de área menor de 0,1. En la muestra de Gastritis Crónicas Atróficas de Grado Leve, el índice de relación edad-área es de 0,2089, y la probabilidad menor de 0,1. Con las formas moderadas la relación muestra un valor de 0,0515 con una probabilidad de interrelación menor de 0,4, y en las Gastritis Crónicas Atróficas de Grado Grave el índice de relación es de 0,003, y la probabilidad de interrelación entre esas variables menor de 0,5 (Tabla VII). La representación gráfica de esta comparación

entre la edad y el porcentaje de área, con la edad en el eje de abscisas y el porcentaje de área en ordenadas, se puede observar en la figura 20. La escasa inclinación de las líneas de correlación expresan el bajo índice de relación arriba señalado.

TABLA VII
RELACION DE LA EDAD MEDIA CON EL AREA

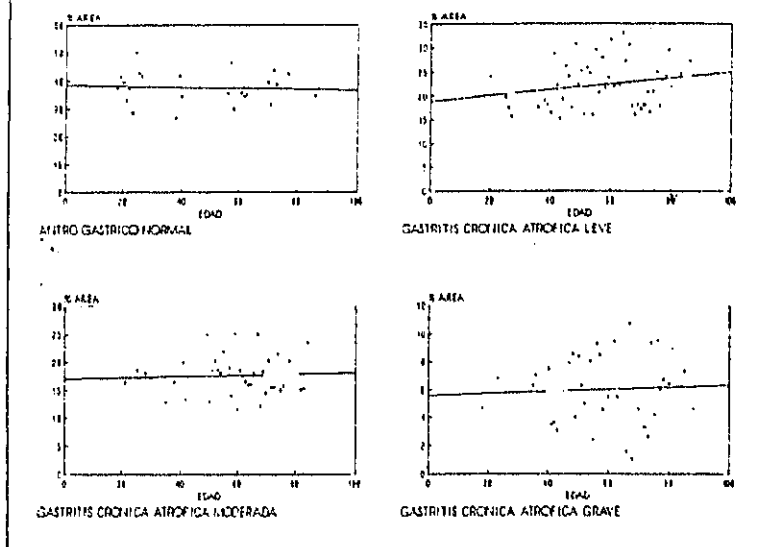
VARIABLES	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE	TOTAL
EDAD MEDIA	52,57	55,18	59,60	59,87	57,64
DESV. ST.	23,17	16,96	14,74	16,99	17,07
AREA MEDIA	37,61	22,25	17,82	5,90	18,12
DESV. ST.	5,60	4,70	4,21	2,98	10,65
r	0,3066	0,2089	0,0515	0,0030	
p	0,143	0,098	0,373	0,493	

r: coeficiente de correlación. Su valor es de 0 (No correlación a 1).

p: probabilidad de que a determinada área le corresponda un determinado valor de área.

Cuando se estudia la relación entre el área de referencia y el sexo, tampoco se observa una dependencia significativa. Ambas variables fueron comparadas a través del análisis de varianzas, resultando que en ántros gástricos normales, con área media de grupo de un 37,61 % del área de referencia, los varones, aisladamente, mostraban media de 38,77 % y las mujeres de 35,55%, lo que determina que la probabilidad de que el área se vea influenciada por el sexo es menor de 0,17. En Gastritis Crónicas Atróficas de grado Leve, el área media es de 22,25 %, correspondiendo a los varones un 23,03 % y a las mujeres un 19,91%, con probabilidad de interrelación área-sexo menor de 0,04. Las Gastritis Crónicas Atróficas de grado Moderado tienen

Figura 20. Relación de la edad con el área



un área glandular residual media de 17,82 % del área de referencia, que cuando se calcula separadamente para cada sexo es de 17,72 % para varones y 18,12 % para mujeres. La probabilidad de influencia del sexo en ese área es, en este caso, menor de 0,74. Las Gastritis Crónicas Atróficas de grado Grave, con área media de 5,90 %, tiene distribución por sexos de 6,04 % para hombres y 5,62 % para mujeres, determinando una probabilidad de interrelación menor de 0,61. En su conjunto, todas las muestras agrupadas presentan un área media del 18,12 % del panel de medidas, correspondiendo el 18,52 % a los varones y el 17,11 % a las mujeres, lo que implica una probabilidad de interrelación menor de 0,4 (Tabla VIII). Aunque la interrelación, como se ha demostrado, no es significativa, resalta que, salvo en el grupo de Gastritis Crónicas Atróficas

Moderadas, el área que corresponde al varón es mayor que la que le corresponde a la mujer en un pequeño grado.

TABLA VIII
RELACION ENTRE AREA Y SEXO

VARIABLES	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE	TOTAL
AREA HOMBRE	39,77%	23,03%	17,72%	6,04%	18,52%
DESV. ST.	6,06	4,74	4,37	3,20	10,66
AREA MUJER	35,55%	17,91%	18,12%	5,62%	17,11%
DESV. ST.	4,20	3,97	3,79	2,54	10,64
TOTAL GRUPO	37,61%	22,25%	17,82%	5,90%	18,12%
DESV. ST.	5,48	4,55	4,24	2,99	10,66
REL. VARIANZAS	1,99	4,62	0,10	0,27	0,71
F DE SNEDECOR	4,28	4,04	4,00	4,02	3,80
p menor de	0,17	0,04	0,74	0,61	0,42

p: probabilidad de que haya correlación entre la variable sexo y el área glandular.

El área glandular de cada grupo fue evaluada estadísticamente para su posterior estudio ofreciendo unos valores que en el Antro Gástrico Normal son de un área media del 37,61 % del área de referencia, entre un máximo del 49,84 % y un mínimo del 26,66 %, con desviación típica de 5,6 y varianza de 31,31. Las muestras de Gastritis Crónica Atrófica con Grado Leve de lesión tiene un porcentaje de área con media del 22,25 %, entre un valor máximo de 32,93 % y mínimo de 15,31 %, con desviación típica de 4,70 y varianza de 22,13. Las Gastritis Crónicas Atróficas Moderadas tienen un área media de 17,82 % del panel de medidas, con máximo de 32,51 % y mínimo de 11,37 %, que presentan desviación típica 4,21 y varianza 17,72. Las formas Graves de Gastritis Crónica Atrófica tienen un área glandular reducida, con media de 5,90% del campo de referencia, entre un

máximo de 13,99 % y un mínimo de 0,64 %; su desviación típica es de 2,08 y la varianza de 8,86 (Tabla IX). La representación gráfica de estas medias a través de esquema de "barras" (Fig. 21), ofrece una primera impresión de diferencia entre esas medias, con progresiva disminución de en ellas. De forma similar, la representación en

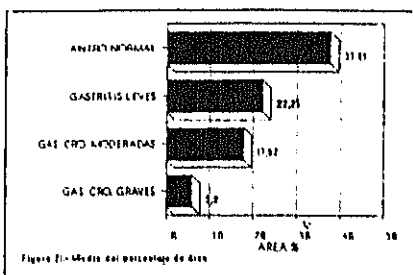
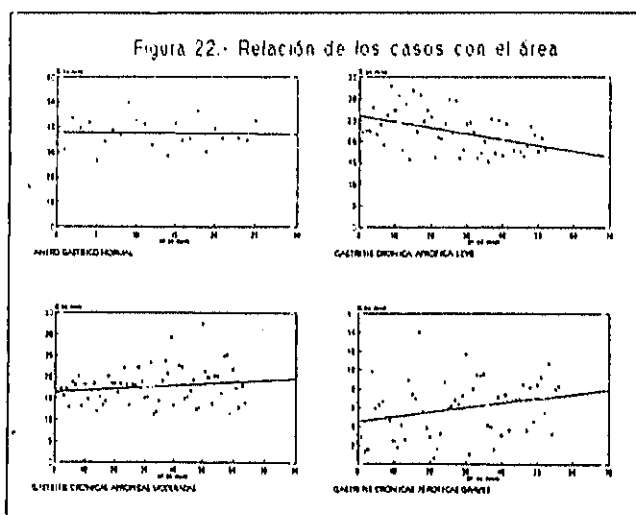


Figura 21.- Media del porcentaje de área

en ejes de coordenadas de la relación entre cada caso y su área glandular refleja una progresiva bajada de la línea de relación (Fig. 22), más ostensible cuando se agrupan todos los datos en una misma gráfica (Fig. 23), con el porcentaje de área de referencia en ordenadas y casos evaluados en abscisas.



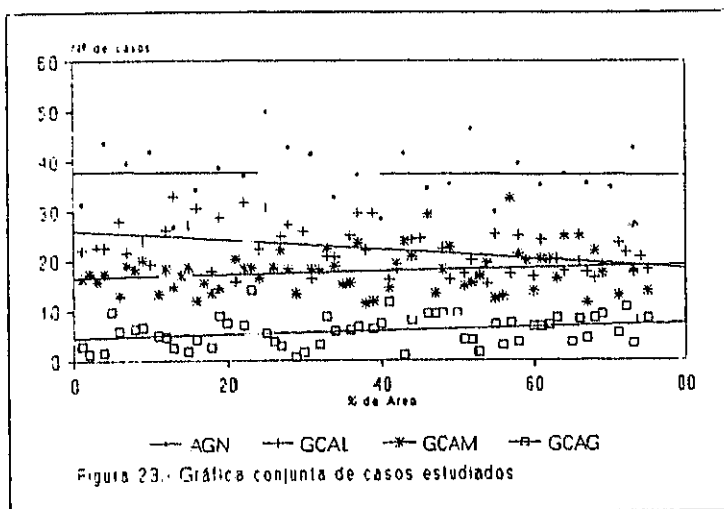


TABLA IX
AREA: CUADRO GENERAL DE DATOS

VARIABLE	NORMAL	LEVE	MODERADA	GRAVE
AREA MEDIA	37,61	22,25	17,82	5,90
DESV. ST.	5,60	4,70	4,21	2,98
MAXIMO	49,84	32,93	32,51	13,99
MINIMO	26,66	15,31	11,37	0,64
VARIANZA	31,31	22,13	17,72	8,86

A partir de la media muestral, y con las limitaciones derivadas del tamaño muestral, se obtuvo una media poblacional a fin de conocer el valor medio del porcentaje de área glandular respecto al espesor de la mucosa, que identificara cada grupo histológico. La media poblacional se buscó con un nivel de confianza del 95 %. Es decir, que para cada grupo histológico el 95 % de las muestras que se obtengan tendrán una media cuyo valor estará incluido en el rango de la media poblacional

calculada. Para las mucosa gástricas con Antro Normal, la media da un valor de $37,61 \pm 2,35$ % del panel de mediciones, lo que indica que el 95% de las muestras de antro gástrico valoradas como normales según los criterios histológicos habituales, tendrán un área glandular media que se encontrará entre el 39,96 % y el 35,26 % del espesor de la mucosa gástrica antral. Las Gastritis Crónicas Atróficas de Grado Leve muestran un área glandular poblacional media de $22,25 \pm 1,35$ % del espesor de la mucosa, entre un máximo de 23,60% y un mínimo de 20,90 %. Las Gastritis Crónicas Atróficas de Grado Moderado tienen media poblacional de $17,82 \pm 1,04$ %, con valores extremos de 18,86 % y 16,78%. Las Formas Graves de Gastritis Crónica Atrófica tiene un área glandular reducida, en torno al $5,90 \pm 0,79$ % con límites entre el 5,11 % y el 6,69 % (Tabla X).

TABLA X
 MEDIA POBLACIONAL CON RIESGO DE ERROR DEL 5%

FORMA	MEDIA	MAXIMO	MINIMO
A.G. NORMAL	$37,61 \pm 2,35$	39,96	35,26
G.C.A. LEVE	$22,25 \pm 1,35$	23,60	20,90
G.C.A. MOD.	$17,82 \pm 1,04$	18,86	16,78
G.C.A. GRA.	$5,90 \pm 0,79$	6,69	5,11

La comparación de muestras a través de la diferencia de medias se efectúa, estadísticamente, a través de la desviación típica de la diferencia de las medias de las muestras enfrentadas. Progresivamente, se comparó la media del porcentaje de área obtenida de la muestra de estómagos normales, con las medias de las muestras de antros gástricos con Gastritis Crónicas Leve, Moderada y Grave, dando como resultados los

valores de 15,36; 19,79 y 31,71 respectivamente, que determinan desviaciones típicas de 1,31; 1,26 y 1,21, con valores de la "t" de Student de 2,64; 2,51 y 2,42 para significación de $p < 0,05$; y con "t" de 3,51; 3,33 y 3,22 para una $p < 0,01$, lo que traduce diferencias significativas en ambos casos, para los tres grupos comparados. Entre las Gastritis Crónicas Atróficas de grado Leve y las formas Moderadas y Graves, la diferencia de medias es respectivamente de 4,43 y 16,35, con desviación de la diferencia de medias de 1,21 y 0,83; determinando valores para la "t" de Student para niveles de significación de 0,05 y 0,01 de 1,65 y 1,52, y 2,19 y 2,00, respectivamente. Al igual que entre los grupos anteriores, la diferencia es significativa. Los últimos grupos comparados, la Gastritis Crónica Atrófica Moderada con la Grave, muestran diferencia de medias de 11,92, con desviación típica de esta diferencia de 0,6599, un valor menor que los tabulados para la "t" en los repetidos rangos de diferenciación de 0,05 y 0,01, que son respectivamente 1,31 y 1,73, confirmando de nuevo la diferencia existente entre las muestras e indicando su procedencia de poblaciones diferentes entre sí (Tabla XI).

TABLA XI
DIFERENCIA SIMPLE DE MEDIAS

GRUPOS ENFRENTADOS	DIF. MEDS.	DESV.	SIGNIF. A 0,05	DIF.	SIGNIF. A 0,01	DIF.
NORMAL/LEVE	15,36	1,3158	2,64	SI	3,51	SI
NORMAL/MODERADA	19,79	1,2583	2,51	SI	3,33	SI
NORMAL/GRAVE	31,71	1,2100	2,42	SI	3,22	SI
LEVE/MODERADA	4,43	0,8376	1,65	SI	2,19	SI
LEVE/GRAVE	16,35	0,7638	1,52	SI	2,00	SI
MODERADA/GRAVE	11,92	0,6599	1,31	SI	1,73	SI

DIF. MEDS.: Diferencia entre las medias de los grupos.

DESV.: Desviación típica de la diferencia de medias.

Signif. a 0,05 y 0,01: Valores tabulados de la distribución teórica para grados de significación del 95 y del 99 % respectivamente.

DIF.: Indicación de si existe o no diferencia entre las medias comparadas, conforme a reglas estadísticas.

Otra forma de reconocer la diferencia existente entre grupos se realizó con estudios de decisión estadística, que enfrenta las varianzas de las muestras a valorar. En este caso, el estudio estadístico respondía sobre la probabilidad de que las muestras enfrentadas pertenecieran a la misma población. Las muestras procedentes de Antro Gástrico Normal, Gastritis Crónica Atrófica Leve, Gastritis Crónica Atrófica Moderada, y Gastritis Crónica Atrófica Grave, tienen varianzas de 31,31; 22,13; 17,72 y 3,86, respectivamente. Los grupos enfrentados: Antro Gástrico Normal con las Gastritis Crónicas Atróficas Leve, Moderada y Grave, Gastritis Crónica Atrófica Leve con las Moderada y Grave, y las Gastritis Crónica Atrófica Moderada con la Grave, muestran una relación entre varianzas de 1,41; 1,77; 3,54; 1,25; 2,50 y 2,90 respectivamente. Esa relación entre varianzas se traduce en que de todos los grupos enfrentados, solo el que enfrenta el Antro Gástrico Normal con las formas Leve y Moderada de lesión, y el que enfrenta las formas de Leve y Moderada, son homogéneos, siendo los otros tres no homogéneos, lo que a su vez determina un cálculo matemático diferente para conocer los grados de libertad con que entrar en las tablas de probabilidad. Los grados de libertad hallados son 75; 87; 30,23; 114; 85,05 y 113,21, respectivamente para cada grupo comparado. Los valores hallados para la "t" son de 12,60; 18,11; 26,70; 5,35; 21,40 y 18,07, mucho más altos que los que se obtienen en las tablas de la distribución teórica de esa "t": 3,47; 3,48; 3,64; 2,37; 3,47 y 2,37, todo lo cual se resume en decir que cualquiera de las muestras enfrentadas presenta una probabilidad de pertenecer a una misma población menor del 0,001 ($p < 0,001$), o lo que es lo mismo, menor de un 1 por mil (Tabla XII).

TABLA XII
DECISION ESTADISTICA ENTRE GRUPOS MUESTRALES

GRUPOS COMPARADOS:	NO/LE	NO/MO	NO/GR	LE/MO	LE/GR	MO/GR
VARIANZAS GRUPO 1	31,31	31,31	31,31	22,13	22,13	17,72
VARIANZAS GRUPO 2	22,13	17,72	8,86	17,72	8,86	8,86
F INTERVARIANZAS	1,41	1,77	3,54	1,25	2,50	2,00
F SNEDECOR A 0,05	1,74	1,78	1,72	1,58	1,58	1,59
DIVERGENCIAS DE F	0,296	0,075	0,000	0,400	0,001	0,009
HOMOGENEIDAD	SI	SI	NO	SI	NO	NO
GRADOS LIB.	75	87	30,23	114	85,05	113,21
t a 0,001	12,60	18,11	26,70	5,35	21,40	18,97
t tabulada	3,47	3,48	3,64	2,37	3,47	2,37
p menor de	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

NO: NORMAL; LE: LEVE; MO: MODERADA; GR: GRAVE

F intervarianzas: Relación F entre las varianzas

F Snedecor 0,05: Valor de la F de Snedecor tabulada para un grado de significación de 0,05

GRADOS LIB.: Grados de libertad de la diferencia de las muestras comparadas.

t a 0,001: valor hallado, real, de la "t", para las muestras comparadas.

t tabulada: valor teórico de la "t", de las tablas de probabilidad, con los grados de libertad referidos, para un grado de significación de 0,001.

p menor de: Indicación de que la probabilidad de que las muestras comparadas pertenezcan a la misma población es menor de 0,001.

DISCUSSION

Con frecuencia, nuevas técnicas aparecen en el campo de la medicina, para dar mayor precisión en la evaluación de rasgos clínicos y analíticos. En ocasiones permiten diferenciar formas que hasta ese momento se consideraban agrupadas, y más comúnmente proporcionan un dato objetivo que permite delimitar grados de lesión.

En el campo de la histología, el tamaño ha sido un dato sucesivamente contrastado, y el análisis del mismo a través de una "máquina de medir" resulta en la actualidad un trabajo factible. La evaluación matemática corrobora en muchos casos las impresiones mantenidas hasta ese momento con la sola observación morfológica, si bien los cada vez más sofisticados medios de estudio deben ser utilizados con fines demostrativos que revaliden conceptos clásicos.

La utilización de esos medios en el presente trabajo permite medir el área que corresponde a las luces glandulares de la mucosa gástrica, referido en tanto por ciento del espesor total de la mucosa: lo que pudiéramos denominar "área funcional". Cuando los cuadros inflamatorios asientan en la mucosa, el daño queda reflejado en una disminución funcional que se corresponde con una merma en el número de luces, algo que ya fue reconocido desde el punto de vista histopatológico hace tiempo (33). La importancia de la patología inflamatoria gástrica creció cuando se la consideró un factor de riesgo en el desarrollo de neoformaciones malignas de la mucosa gástrica (36,56), precisándose además una correlación entre el grado de alteración de la mucosa y el riesgo de padecimiento canceroso (3). Este último punto obligó a definir unos rasgos histológicos

de gradación del daño, que permitieran unificar criterios de valoración (2). Aun así, la subjetividad del método nos obliga a preguntarnos si la impresión óptica se corresponde con una realidad cuantificada. De los resultados ofrecidos se desprende que sí, existe una buena correlación entre la valoración microscópica y la medición analítica mediante sistemas mecanizados. En su conjunto, todas aquellas muestras clasificadas con un grado leve de lesión, presentan una área glandular significativamente mayor que las clasificadas como moderadas, y éstas, a su vez, mayor que las graves, además de diferenciarse todas ellas, claramente, de las mucosas císticas antrales consideradas como normales. La comparación de las muestras a través de sus medias, pone de relieve que sí existe una diferencia entre las poblaciones de las que esas muestras proceden, indicando que sí existe un significativo grado de divergencia entre los grupos estudiados, los cuales han sido clasificados atendiendo a criterios histológicos y evaluados con microscopía óptica convencional.

No obstante, aunque esa diferencia resulta estadísticamente clara cuando se comparan los grupos de estudio, la observación individualizada de cada caso dentro de su propia muestra revela que algunas de las mediciones presentan valores muy alejados de la media de su grupo. La representación gráfica sobre sistema de coordenadas de todos los casos valorados (fig. 23), proporciona un informe visual de este comentario, de forma que si bien es posible identificar cuatro bandas diferenciadas que agrupan cada una de las cuatro muestras, hay un importante número de casos que se imbrican entre los campos que contactan, lo que

resulta especialmente llamativo entre las muestras con Gastritis Crónica Atrófica Leve y Moderada. Así, a modo de ejemplo, hay casos con Gastritis Crónica Atrófica Leve con área glandular elevada, más propia de una mucosa gástrica normal. Para poder revisar los casos con un área glandular desviada de la correspondiente a la media de su grupo, se definió el concepto de "límites de banda" como aquellos que cerraran por alto o por bajo los porcentajes de área que corresponden a cada grupo. Las muestras de mucosa gástrica normal y de Gastritis Crónica Atrófica Grave, especialmente seleccionadas con criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos, fueron "encerradas" en unos límites de banda que, estadísticamente, incluyeran al 95% de los valores del grupo. De esta forma, el límite inferior de área glandular en las mucosas gástricas con histología normal se sitúa en un 28,74% del espesor de la mucosa y el superior de las Gastritis Crónicas Atróficas es de 11,74 del área residual. La banda limítrofe entre las lesiones con grados leve y moderado de lesión, fue calculada como el valor medio de la suma de las medias de los campos que contactarían. Con este cálculo el valor obtenido fue de $(22,26+17,82)/2 = 20,03$. La utilización de este cálculo entre las mucosas normales y las Gastritis con grado de lesión Leve, y las Gastritis Crónicas Atróficas Graves con las Moderadas, da valores muy próximos a los obtenidos por resolución estadística que encierra al 95% de la muestra. Para limitar el número de casos que hacen "interfase", se amplió el "límite de banda" a un más-menos un 1% del redondeo a un número entero del valor de limítrofe obtenido. El resultado de estos últimos cálculos resultaron excelentes por lo que se refiere a obtener unos valores fácilmente

identificables que delimitaran los grupos de estudio, y que aparecen en la columna de "redondeo" de la tabla XIII.

TABLA XIII
VALORES LIMITE ENTRE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

MUESTRA	NEDIA	"INTERFASE"	"REDONDEO"	LIMITE S. V. I
NORMAL	37.56		30	20%
LEVE	22.26	29.03	20	31%-19%
MODERADA	17.82	20.03	20	21%-11%
GRAVE	5.90	11.86	12	13%

Se revisaron por tanto las muestras de Antro Gástrico Normal con áreas glandulares menores del 20% del espesor de la mucosa, y muestras de Gastritis Crónicas Atroficadas Leves con un porcentaje de área glandular superior al 31% del espesor de su mucosa. Con similares cálculos, la "interfase" entre Gastritis Crónicas Atroficadas de grado Leve y de grado Moderado se queda situada entre el 19 y el 21%, y la existente entre Gastritis Crónica Atrofica Moderada y Gastritis Crónica Atrofica Grave en el 11-13%.

La aplicación de esas normas obliga a revisar la muestras gástricas normales de los casos números 5 y 14, con un 26,66% y un 28,43% de área glandular, respectivamente. Estas dos muestras suponen el 8% del total del grupo. De las mucosas con grado leve de lesión, presentan áreas elevadas para su grupo los casos números 9 y 15, con un 32,93% y 31,79% de área glandular residual, respectivamente, lo que supone, aproximadamente, un 5% de las muestras. La revisión por área escasa obliga a

reconsiderar un importante número de mediciones, el 30% de las muestras con Gastritis Crónica Atrófica de grado Leve, tienen un área glandular que pudiera corresponder a Gastritis Crónicas Atróficas de Grado Moderado, que corresponde a los casos números 12, 14, 21, 28, 29, 33, 34, 36, 38, 40, 43, 45, 46, 47, 50, y 52; con áreas glandulares respectivas de 17,83%; 15,75%; 16,24%; 16,12%; 18,08%; 16,08%; 17,26%; 15,31%; 17,28%; 16,65%; 17,80%; 17,85%; 16,47%; 18,96%; 17,61%; y 18,15%. Las Gastritis Crónicas Atróficas de grado Moderado también presentan un elevado número de casos con área glandular de valor incluíble entre las muestras con Gastritis Crónica Atrófica Leve, alrededor de un 20% de las mediciones, que se corresponden con los números 23, 28, 32, 37, 39, 42, 43, 50, 51, 57, 58, y 60, de áreas glandulares respectivas 22,10%; 22,31%; 23,49%; 23,85%; 29,25%; 22,57%; 22,25%; 32,51%; 21,26%; 24,95%; 25,09% y 21,86%. No hay ninguna muestra de Gastritis Crónica Atrófica Moderada con área menor del 11% del área de referencia, y solo hay un caso de Gastritis Crónica Atrófica Grave con área superior al 13%, el caso número 17, con un área de 13,99%.

La revisión de los datos puso de manifiesto dos causas inmediatas de error: casos mal clasificados y lesiones con un rasgo histológico particular en la dilatación quística de algunas luces glandulares. Ambos grupos, no obstante, constituían un porcentaje pequeño del total de los casos revisados. Así, la dilatación quística de las luces glandulares determinó un incremento en el área glandular de las muestras correspondientes a los casos número 15 de las Gastritis Crónicas Atróficas de grado Leve, número 50 de Gastritis Moderadas, y

numero 17 de lesiones Graves, cuya imagen histológica se ofrece en la figura nº 24. Estos tres casos suponen, aproximadamente, un 1.5% de las mediciones realizadas. Casos mal clasificados fueron seis, tres con identificación inicial como Gastritis Crónicas Atróficas de grado Leve, los numeros 12, 36 y 46, que realmente cubren criterios de lesión Moderada, y otros tres con clasificación inicial de Moderada, numeros 28, 39 y 43, que admiten integración entre casos Leves. El caso numero 39 de las lesiones de grado Moderado, se puede observar en la figura nº 25. Los casos mal clasificados suponen alrededor de un 3% de las biopsias. Sin embargo, el grueso de los casos revisados no ofrecían error en la interpretación histológica, ni rasgos morfológicos determinantes de equívoco. Llevando a la conclusión de que uno de los rasgos que caracterizan a las Gastritis Crónicas Atróficas, la disminución de las luces glandulares, resulta mejor valorado con el empleo de sistemas mecanizados, que evitan la subjetividad de la valoración con microscopía óptica convencional. Uno de estos últimos casos, el número 9 de la muestra de Gastritis Crónicas Atróficas de grado leve, se observa en la figura nº 26. En total, alrededor del 15.5% de los casos estudiados, resultaron mejor evaluados, en lo que al área glandular se refiere, utilizando los sistemas automáticos de medición, aunando el 12,5% debido a error de subjetividad y un 3 % de error de diagnóstico propiamente dicho, y que resulta igualmente anulado con sistemas mecanizados.

En términos generales, por tanto, es posible enunciar que si bien los rasgos histológicos permiten valorar adecuadamente una biopsia, solo los sistemas automáticos mecanizados permiten una tasación exacta del área glandular residual, y a través de

ella una adecuada clasificación del material procedente de la mucosa gástrica antral, en lo que se refiere a su clasificación en los grados de lesión de Leve, Moderada y Grave que corresponden a las Gastritis Crónicas Atróficas.

Los valores obtenidos al calcular el porcentaje de área residual a considerar como limítrofe entre cada grupo estudiado, resultan, por otra parte, muy apropiados para tomarlos como patrón. Así, las mucosas con Gastritis Crónica Atrófica de Grado Grave, serían aquellas cuya área glandular residual fuera menor del 12%. Serían clasificadas como Gastritis con Grado Moderado de lesión aquellas cuya área glandular residual se encontrara entre el 10 y el 20% del espesor de la mucosa, y serían consideradas como Gastritis con un Grado de lesión Leve las muestras gástricas que presentaran un área glandular de un 20 a un 29% del espesor de la mucosa. Por encima del 29%, y siempre que otros rasgos histológicos, de infiltrado inflamatorio o metaplasia, no participen en una muestra de mucosa gástrica, nos encontraríamos ante una mucosa antral normal. De esta forma podemos responsabilizar a un sistema automático de la adecuada tasación de muestras gástricas con gastritis crónica atrófica difíciles de clasificar, y que a la vista de los casos evaluados en este trabajo suponen una notable proporción de biopsias, siempre sin olvidar los otros rasgos histológicos que es preciso evaluar en una gastritis: tipo y grado del infiltrado, actividad del mismo y tipo y grado de metaplasia si la hay.

Respecto a las variables de edad y sexo, resulta evidente un incremento de la casuística entre los 60 y 80 años de edad, confirmando cuantos estudios se han hecho (126), y una mayor

incidencia en varones, en proporción de 2 a 1 para las muestras leves y moderadas, y de 2 a 1 para las graves, indicando una disminución en el predominio del sexo masculino conforme aumenta el grado de daño a la mucosa gástrica. No se observó correlación significativa entre el grado de lesión y la edad o el sexo de los pacientes.

v



Figura nº 24.- Gastritis Crónica Atrofica Grave. Dilatación glandular. 30.3.D.199(3).

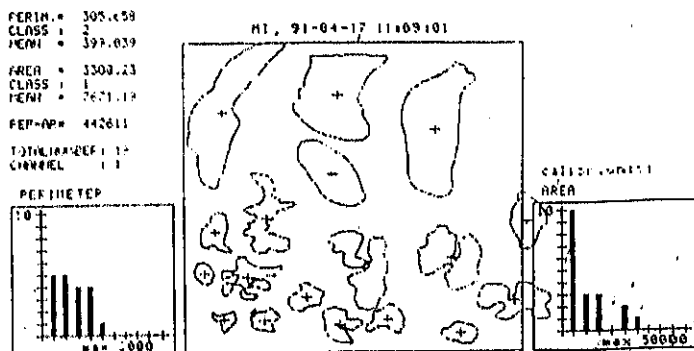


Figura nº 25.- Gastritis Crónica Atrofica Antral Moderada. Error en clasificación inicial. caso 39 30.3.D.81



Figura nº 26.- Gastritis Crónica Antral Leve. Conforme a morfometría, es Moderada. caso 9. D.90.203

Figura nº 27.- Gráfico morfométrico de la figura 26.



Por último, me parece obligado comparar los datos ofrecidos con los obtenidos por el Dr. Juan Martínez, que me precedió en

la elaboración de un trabajo de tesis similar, y cuyo fallecimiento impidió su conclusión. Él, trabajando con unas muestras parcialmente iguales a las mías, valoró con el mismo método cuatro grupos de muestras. Su enfoque clínico le llevó a comparar el antro gástrico normal, la gastritis crónica superficial y las gastritis crónicas atroficas de grados moderado y grave. Los valores obtenidos (tabla XIV), admiten una comparación interesante.

TABLA XIV
COMPARACION AREAS GLANDULARES

VARIABLE	NORMAL	GCS	GCAM	GCAE
MEDIA	35,96	27,39	16,94	9,10
DESV. ST.	3,51	7,53	4,46	2,87
MAXIMO	40,51	47,05	25,39	16,15
MINIMO	29,15	12,41	7,67	5,05

En primer lugar resalta que, al igual que en mis grupos, los valores máximos se encuentran más alejados de la media que los valores mínimos. Respecto al antro gástrico normal, donde no concursan criterios histológicos demasiado variables, la correlación de ambos estudios parece notable, entre el 35,96% y el 37,61% de área glandular residual, valor, el primero, que se encuentra incluido en la media poblacional de mi trabajo. La forma superficial no ha sido valorada en mis grupos y la forma leve no lo ha sido en los suyos. Las formas moderadas muestran de nuevo una aceptable similitud, entre 16,94% y 17,82%, que de nuevo se encuentra incluido en la media poblacional del presente estudio. Finalmente, las formas graves muestran discordancia, pero, el valor obtenido por él como mínimo en su serie me inclina a pensar que aún consideraba un grado más de lesión en

LA ATROFIA GASTRICA, que yo, siguiendo a otros autores, he incluido en las GASTRITIS CRONICAS ATROFICAS GRAVES (127), ya que no es infrecuente en mi muestra, obtener valores por debajo de ese minimo de un 5,05% de mucosa gástrica residual.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA.-

Con un grado de significación del 95% de probabilidad, el área glandular media que ocupan las luces del Antro Gástrico Normal, es de un 37,61 mas-menos 2,35 % del espesor total de la mucosa.

SEGUNDA.-

El Antro Gástrico Normal, tiene, en el 95 % de las muestras, un área ocupada por las luces glandulares superior al 28,74 % del espesor de la mucosa gástrica.

TERCERA.-

La disminución del área glandular de las luces de la mucosa gástrica antral con un proceso inflamatorio crónico es progresiva, correspondiéndose con los grados de lesión leve, moderado y grave, en un porcentaje de área que respectivamente es del 22,25 mas-menos 1,35 % , 17,82 mas- menos 1,04 % y 5,90 mas-menos 0,79 % del espesor de la mucosa.

CUARTA.-

Las medias muestrales del área ocupada por las luces glandulares, medida esta con morfometría, en estómagos Normales y en cuadros de Gastritis Crónica Atrófica de grados Leve, Moderada y Grave, presentan diferencias significativas entre sí, validando la microscopía óptica y la morfometría como sistemas adecuados para la valoración y clasificación de biopsias de antro gástrico, atendiendo a criterios histológicos establecidos.

QUINTA.-

La patología inflamatoria crónica de la mucosa gástrica antral, reduce el número total de luces glandulares, a la vez que reduce el porcentaje de área glandular residual con respecto al espesor total de la mucosa.

SEXTA.-

El 17 % de las muestras valoradas con un sistema morfométrico, presenta diferencias en la gradación realizada con la clasificación subjetiva mediante microscopía óptica convencional.

SEPTIMA.-

En un 1,5 % de las muestras revisadas se observó dilatación quística de las luces glandulares, lo que determinó mediciones morfométricas del área glandular residual sobreelevadas respecto a la media de su grupo, limitando así el valor de los analizadores semiautomáticos para valorar el área glandular residual de las mucosas gástricas con dilatación quística de sus luces glandulares.

OCTAVA.-

Como criterio diferencial de los grados de lesión de las Gastritis Crónicas Atróficas, consideramos válidos los porcentajes de área glandular de 0 a 11,74 % para Gastritis Crónicas Atróficas de grado Grave, 11,74% a 20,03% para las lesiones de grado Moderado, y de 20,03% a 28,74% para las de grado Leve.

NOVENA.-

Como conclusión final, para diferenciar las muestras gástricas con Gastritis Crónica Atrófica en los grados de lesión de Leve, Moderada y Grave, consideramos como método más fiable que la microscopía óptica, y compatible con ella, la utilización de un Analizador Semiautomático de Imágenes que evalúe las luces glandulares y valore el porcentaje de área que estas ocupan con relación al espesor total de la mucosa.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1- Myren J. and Serck-Hanssen A.: Gastroscopic observations related to biopsical histology in healthy medical students. *Scand. J. Gast.* 10: 353-355, 1975.
- 2- Whitehead R.: Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. En Dennington J.L. ed.: Major Problems in Pathology, vol. 3. Third edition. Philadelphia, WD Saunders, 1985, p 56.
- 3- Sipponen P.: Atrophic gastritis as a premalignant condition. *Annals of Med.* 21: 287-290, 1989.
- 4- Owen D.A.: Normal Histology of the Stomach. *Am. J. Surg. Pathol.* 10 (1): 48-61, 1986.
- 5- Morson D.C. and Dawson J.M.: Gastrointestinal Pathology. En Blackwell Scientific Publications, Third edition. Oxford, 1990, pp 77-87.
- 6- Whitehead R.: Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. En Virginia A. Livolsi consulting ed.: Major Problems in Pathology, vol 3. Fourth edition. Philadelphia, WD Saunders, 1990, pp 41-158.
- 7- Joffe S.N., Lee F.D. and Blumgart L.H.: Duodenitis. En K.P.R. Shiler Ed.: Clínica gastroenterológica. *Endoscopia.* v. 6/3. Salvat, 1981, pp 82-99.
- 8- Coca Manchero S.: Anatomía Patológica de las Gastroduodenitis. *Encuentros en Gastroenterología* 4: 9-13, 1986.
- 9- Filipe M.I.: Mucins in the gastrointestinal epithelium: A review. *Invest. Cell. Pathol.* 2: 195-216, 1979.
- 10- Gad A.: A histochemical study of human alimentary tract mucosubstances in health and disease. *Br. J. Cancer.* 23: 52-63, 1969.
- 11- Spierer S.S., Katsuyama T., and Sannes P.I.: Ultrastructural carbohydrates cytochemistry of gastric epithelium. *Histochem.* 10: 309-319, 1978.
- 12- Levine J.S., Nakane P.K. and Allen R.H.: Immunocytochemical localization of human intrinsic factor in the nonstimulated stomach. *Gastroenterology.* 79: 493-499, 1980.
- 13- Day D.W. and Morson D.C.: Structure and infrastructure. *Gastrointestinal Res.* 6: 1-10, 1980.
- 14- Gossat A. et Masson P.: Tumeurs endocrines de l'appendice. *Presse Med.* 22: 237-241, 1914.
- 15- Dawson I.: The endocrine cells of gastrointestinal tract. *Histochemical Journal.* 2: 527-549, 1970.
- 16- Pearse A.G.E., Coulling I, Weabers D. and Friesen S.: The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum and jejunum. *Gut.* 11: 649-658, 1970.
- 17- Stachura I., Krause W.J. and Ivey K.J.: Ultrastructure of endocrine-like cells in lamina propria of human gastric mucosa. *Gut.* 22: 534-541, 1981.
- 18- Matsuo Y. and Seki A.: The coordination of gastrointestinal hormones and the autonomic nerves. *Am. J. Gastroenterol.* 69: 21-50, 1978.
- 19- Bishop A.E., Folak J.M. and Facer F.: Neuron specific enolase: a common marker for the endocrine cells and innervation of the gut and pancreas. *Gastroenterology.* 83:

- 902-915, 1982.
- 20- Johnson J.R. and Young D.A.I.: Undifferentiated cells in gastric mucosa. *Anest.* 102: 5541-5549, 1968.
 - 21- Selby W.S., Janossy G. and Jewell D.P.: Immunohistochemical characterisation of intraepithelial lymphocytes of the human gastrointestinal tract. *Gut.* 22: 169-179, 1981.
 - 22- Cannon B., Browning J., O'Drien P. and Rogers P.: Mucosa microvascular architecture of the fundus and body of human stomach. *Gastroenterology.* 86: 866-875, 1984.
 - 23- Lstrom M. D. and Fenoglio-Freiser C.M.: Lymphatic distribution of the stomach in normal, inflammatory, hyperplastic, and neoplastic tissue. *Gastroenterology.* 93: 506-514, 1987.
 - 24- Pearse A.G.E., Polak J.M. and Bloom S.R.: The newer gut hormones. Cellular sources, physiology, pathology and clinical aspects. *Gastroenterology.* 72: 746-752, 1977.
 - 25- Tomimaga K.: Distribution of parietal cells in the antral mucosa of human stomachs. *Gastroenterology.* 69: 1201-1207, 1975.
 - 26- Kimura K.: Chronological transition of the fundic pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Cancer.* 63: 594-592, 1972.
 - 27- Day D.W. and Husain O.A.N.: Biopsy Pathology of the oesophagus, stomach and duodenum. In L.S. Gottlieb, A.M. Neville and F. Walker eds.: *Biopsy Pathology Series.* London, Chapman and Hall, 1986, pp 75-120.
 - 28- Krause W.J., Ivey K.J., Daskin W.V. and Mackercher F.A.: Morphological observations on the normal human cardiac glands. *Anat Rec.* 192: 59-63, 1978.
 - 29- Suganuma T., Katsuyama T., Tsukahara M., Tatematsu M., Sakamura Y., and Murata F.: Comparative histochemical study of alimentary tracts with special reference to the mucus neck cells of the stomach. *Am. J. Anat.* 161: 219-230, 1981.
 - 30- Allen A., Hutton D.A., Leonard A.J., Pearson J.P. and Sellers L.A.: The role of mucus in the protection of the gastroduodenal mucosa. *Scand. J. Gastroenterology.* 21: Suppl. 125: 71-80, 1986.
 - 31- Bennett A., Stamford I.F. and Unger W.G.: Prostaglandin E2 and gastric acid secretion in man. *J. Physiol.* 229: 349-360, 1973.
 - 32- Crous y Casellas J. En Programa-Sumario de Patología Médica. Pascual Aguilar Ed. Valencia, 1876. Lecc.132, pp 435-439.
 - 33- Debove G.M. and Renault J.: Ulcera de estómago. En Biblioteca consultiva del Médico Práctico. Espasa y C^o Eds. Barcelona. pp 15 y 16.
 - 34- Faber K.: Gastritis and its consequences. In Oxford University Press, London 1935.
 - 35- Magnus H.A. and Ungley C.C.: The gastric lesion in pernicious anaemia. *Lancet.* 1: 420-421, 1938.
 - 36- MacDonald W.C. and Rubin C.E.: Gastric biopsy - a critical evaluation. *Gastroenterology.* 53: 143-170, 1967.
 - 37- Siurala M., Isokoski M., Varis K. and Kekki M.: Prevalence of gastritis in a rural population. Biopptic study of subjects selected at random. *Scand. J. Gastroenterol.* 3: 211-223, 1968.
 - 38- Kreuning J., Bosman F.F., Kuiper G., Van der Waal A.M. and

- Brodeur J.J.: Gastric and duodenal mucosa in "healthy" individuals. An endoscopic and histopathological study of 50 volunteers. *J. Clin. Pathol.* 31: 69-77, 1978.
- 10- Imai T., Kubo T. and Watabe H.: Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 47: 179-195, 1971.
- 40- Gheli R., Santi L., Ciancamerla G. and Canciani G.: A clinical and statistical follow-up study of atrophic gastritis. *Dig. Dis.* 18: 1061-1066, 1973.
- 41- Ormiston M.C., Geer M.W.L. and Codling B.W.: Five years follow-up study of gastritis. *J. Clin. Pathol.* 35: 757-760, 1982.
- 42- Sipponen P.: Gastritis crónica y riesgo de úlcera. *Scand. J. Gf. Gastroenterology (Ed. Esp.)* 8: 527-530, 1990.
- 43- Mackay I.R. and Hislop G.: Chronic gastritis and gastric ulcer. *Gut* 7: 228-233, 1966.
- 44- Earian R.J., Amerigo J., Kakavoulis T. and Pollock D.J.: Histological appearances of oesophagus, antrum and duodenum and their correlation with symptoms in patients with duodenal ulcer. *Gut* 26: 95-100, 1985.
- 45- Meister H., Balubarsch Ch., Haferkamp O., Schlag P. and Herfarth Ch.: Gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia versus benign ulcer in stomach and duodenum and gastric carcinoma: a histotopographical study. *Pathol. Res. Pract.* 164: 259-269, 1979.
- 46- Roca B., Ferrando J. y Pérez-Piqueras J.: La gastritis crónica como condición precancerosa. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 73: 479-481, 1988.
- 47- Viris K., Hamaki T., Harkónem M., Samloff I.M. and Siurala M.: Gastric morphology function and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scand. J. Gastroenterol.* 14: 129-139, 1979.
- 48- Jensen J.D., Schaardenburg D.J., Lamferts E.J., Boomgaard H.M. and Lammers G.B.: Low antral gastrin content and impaired bombesin stimulated gastric secretion in the intestinal type of gastric cancer. *Dig. Dis. Sci.* 31 (Suppl. 10): 48., 1986.
- 49- Frisante H.: Evaluation of the epithelial gastric mucosal barrier in gastric disease using supravital staining of mucosal biopsies. *Wien Med. Wochenschr.* 134: 1-15, 1984.
- 50- Samloff I.M., Stemmermann N., Heilbrun L.K. and Nomura A.: Elevated serum pepsinogen I and II levels differ as a risk factor for duodenal and gastric ulcer. *Gastroenterology*, 90: 570-576, 1986.
- 51- Morson B.C.: Intestinal Metaplasia of the gastric mucosa. *Br. J. Cancer*, 9: 365-376, 1955.
- 52- Sipponen P., Kekki M and Siurala M.: Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a gastric carcinoma. Comparison with a representative population sample. *Cancer* 52: 1062-1068, 1983.
- 53- Correa P.: Precursors of gastric and esophageal cancer. *Cancer*, 50: 2554-2565, 1982.
- 54- Weiss H., Gutz H.J., Schroter J. and Wildner G.P.: DNA distribution pattern in chronic gastritis. I. DNA ploidy and cell cycle distribution. *Scand. J. Gastroenterol.* Aug. 24 (6): 643-648, 1989.
- 55- Kol'tsov P.A., Argunova YuP, Toquzov R.T.: Nucleic acids of the mucosa in chronic gastritis and cancer. *Vopr. Onkol.* 35

- (4) 433-436, 1989. (Abstract).
- 58- Martin J.D. and Atkins E.C.: Carcinoid of the stomach. Review of reported cases. *Surgery*, 31: 698-704, 1951.
 - 59- Wilander E.: Achylia and the development of gastric carcinoids. *Virchow Archiv. A. Pathological Anatomy and Histopathology*, 194: 151-160, 1981.
 - 58- Black W.C. and Haffner H.E.: Diffuse hyperplasia of gastric argentophil cells and multiple carcinoid tumors. An historical and ultrastructural study. *Cancer*, 21: 1089-1099, 1968.
 - 59- Borch K., Renvall H., Kullman E. and Wilander E.: Gastric carcinoid associated with the syndrome of hypergastrinemic atrophic gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 11: 435-444, 1987.
 - 60- Siobhon S.M., Sipponen P., Miettinen M., Karonen S.L. and Järvinen H.J.: Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anaemia. *Endoscopy*, 20: 52-56, 1988.
 - 61- Borch K.: Atrophic gastritis and gastric carcinoid tumors. *Annals of Medicine*, 21: 291-297, 1989.
 - 62- Goldman H., French S. and Burbidge E.: Kulchitsky cell hyperplasia and multiple metastasizing carcinoids of the stomach. *Cancer*, 47: 2680-2686, 1981.
 - 63- Hodges S.R., Isaacson P. and Wright R.: Diffuse enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia and multiple gastric carcinoids: a complication of pernicious anaemia. *Gut*, 22: 237-241, 1981.
 - 64- Tsuno M., Watanabe H., Iwafuchi M., Ito S., Yamahara N., Sato K., Fukuchi M. and Akiyama N.: Multiple carcinoids and endocrine cell micronest in type A gastritis. Their morphology histogenesis and natural history. *Cancer*, 63: 887-890, 1980.
 - 65- De Lusa V.A. Jr.: No acid, no Polyps-no "active" gastritis, no dyspepsia. A proposal. *J. Clin. Gastroenterol.*, 11: 127-131, 1989. (Abstract).
 - 66- Fusch W.: Should Chronic Gastritis be re-defined? *Fortschr. Med.*, 107, 56 y 59-60, 1989.
 - 67- Strickland R.G. and Mackay I.R.: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *Am. J. Dig. Dis.*, 18: 426-440, 1973.
 - 68- Rekki M., Varis K., Pohjanpelto H., Isokoski M., Ihamaki T. and Siurala M.: Course of antrum and body gastritis in pernicious anaemia families. *Dig. Dis. and Sci.*, 28: 698-704, 1983.
 - 69- Lewin K.J., Dowling P., Wright J.P. and Taylor K.D.: Gastric morphology and serum gastrin levels in pernicious anaemia. *Gut*, 17: 551-560, 1976.
 - 70- Elsborg L., Andersen D., Myhr-Jansen O. and Bastrup-Madsen P.: Gastric mucosal polyps in pernicious anaemia. *Scan. J. Gastroenterol.*, 12: 49-52, 1977.
 - 71- Dordi C., Ravazzola M. and De Vita G.: Pathology of endocrine cells in gastric mucosa. *Annals of Pathology*, 3:19-28, 1983.
 - 72- Mueller J., Kirchner T. and Mueller-Hermelink H.K.: Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in atrophic gastritis type A. *Am. J. Surg. Pathol.*, 11: 909-917, 1987.
 - 73- Ritchie W Jr. and Delaney J.: Gastric ulcer: an experimental model. *Surg. Forum*, 19: 312-313, 1968.
 - 74- Correa P.: The epidemiology and pathogenesis of chronic

- gastritis: three etiologic entities. *Frontiers of Gastrointestinal Research*, 6: 98-108, 1980.
- 75- Kekki M. and Villako K.: Dynamic behaviour of gastritis in various populations and subpopulations. *Annals of Clinical Research*, 13: 119-122, 1981.
- 76- Varis K.: Famili behaviour of chronic gastritis. *Annals of Clinical Research*, 13: 123-129, 1981.
- 77- Correa P.: Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Amer. J. Gastroenterol.* 83: 504-509, 1988.
- 78- Wyatt J.I. and Dixon M.P.: Chronic gastritis - a pathogenetic approach. *Journal of Pathology*, 154: 113- 124, 1988.
- 79- Gear M.W.L., Truelove S.C. and Whithead R.: Gastric ulcer and gastritis. *Gut*, 12: 639-645, 1971.
- 80- Oi M., Oshida K. and Sugimura S.: The location of gastric ulcer. *Gastroenterology*, 36: 45-46, 1959.
- 81- Auken S. and Krohn K.: Occurrence and progression of gastritis in patients operated on for peptic ulcer. *Scand. J. Gastroenterol.* 7: 541-546, 1972.
- 82- Kekki M., Hakkiluoto A. and Siurala M.: Dynamics of a trophic gastritis in male and female subjects after partial gastric resection: an evaluation by stochastic analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 11: 597-601, 1976.
- 83- Pulliam D.B., Knudsen A. and Coghlin N.F.: Gastric mucosa after partial gastrectomy. *Gut*, 17: 463-470, 1976.
- 84- Conney A.H., Eiston R.E., Correa P., Haenszel W., Zavala D.D., Sarano G., Collazos T. and Cuello C.: Genetic etiology of gastric carcinoma. *Genetic Epidemiology*, 3: 213-224, 1986.
- 85- Pontham E., Zavala D., Correa P., Rodriguez E., Hunter F., Haenszel W., Tannenbaum S.R.: Diet and chronic atrophic gastritis: a case control study. *J. Nat. Cancer Inst.* 76: 621-627, 1986.
- 86- Davenport H.W.: Destruction of gastric mucosal barrier by detergents and ure. *Gastroenterology*, 54: 175-181, 1968.
- 87- Brooks W.S, Wenger J. and Hersh T.: Bile reflux gastritis. Analysis of fasting and postprandial gastric aspirates. *Am. J. Gastroenterol.* 64: 286-291, 1975.
- 88- Eastwood G.L.: Effect of pH on bile salt injury to mouse gastric mucosa. A light and electronmicroscopic study. *Gastroenterology*, 68: 1456-1465, 1975.
- 89- Maan H.S.: Bile-induced acute erosive gastritis. Its prevention by antacid cholestiramine, and prostaglandin E. *Am. J. Dig- Dis.* 21: 89-92, 1976.
- 90- Orchard R., Reynolds K., Fox B., Andrews R., Parkins R.A. and Johnson A.G.: Effect of lysolecithin on gastric mucosal structure and potential difference. *Gut*, 18: 457-461, 1977.
- 91- Cheli R. and Giacosa A.: Chronic atrophic gastritis and gastric atrophy - one and the same. *Gastrointest. Endoscopy* 29 : 23-25, 1983.
- 92- Niemela S., Karttunen T., Heikkila J. and Lehtola J.: Characteristics of reflux gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 22: 349-354, 1987.
- 93- Nasrallah S.M., Johnston G.S., Gadacz F.R. and Kim K.M.: The significance of gastric bile reflux seen al endoscopy. *J. Clin. Gastroenterol.* 9: 514-517, 1987.
- 94- Rubio C.A. and Slezak P.: Foveolar cell vacuolization in

- operated stomachs. *Am. J. Surg. Pathol.* 12: 773-776, 1988.
- 95- Mantham D.C. and Newbold K.M.: Mucosal mast cells in reflux gastritis and chronic (type B) gastritis. *Histopathology*, 15: 541-535, 1989.
- 96- Morgan A.G., McAdam W.A.P., Fyrah R.D. and Tinsley E.G.F.: Multiple recurring gastric erosions (aphthous ulcers). *Gut*, 17: 633-639, 1976.
- 97- Green P.H.R., Fevre D.L., Barrett F.J., Hunt J.H., Gillespie P.E. and Raby G.S.: Chronic erosive (verrucous) gastritis. A study of 108 patients. *Endoscopy*, 9: 74-78, 1977.
- 98- Grace H.E., Karim A.F., Yogeshwar D., Alison M.M., Ervin Philipps, Stephen M.B., Robert E.P. and Marshall M.F.: Chronic erosive gastritis - A recently recognized disorder. *Dig. Dis. and Sci.* 28:7-12, 1983.
- 99- Lambert R., Andre C., Moulinier D. and Duqnon B.: Diffuse varioliform gastritis. *Digestion*, 17: 159-167.
- 100- Karvonen A.L., Sipponen P., Lehtola J. and Ruokonen A.: Gastric mucosal erosions. *Scand. J. Gastroenterol.* 18: 1051-1056, 1983.
- 101- Nesland A.A. and Berstad A.: Erosive prepyloric changes in persons with and without dyspepsia. *Scand. J. Gastroenterol.* 20: 222-229, 1985.
- 102- Gad A.: Erosions: a correlative endoscopic histopathological multicenter study. *Endoscopy*, 18: 76-79, 1986.
- 103- Nesland A.A., Berstad A. and Serck-Hanssen A.: Histological findings in erosive prepyloric changes. *Scand. J. Gastroenterol.* 21: 239-245, 1986.
- 104- Berstad A. and Nesland A.A.: Erosive prepyloric changes (EPC): A new entity. *Scand. J. Gastroenterol.* 22: 94-100, 1987.
- 105- Stene-Larsen G., Nesland A.A. and Berstad A.: Follow-up study of erosive prepyloric changes. *Scand. J. Gastroenterol.* 24: 430-433, 1989.
- 106- Gasland M.: Chronic erosions of the gastroduodenal tract. *Ital. J. Gastroenterol.* 19: 334-336, 1987.
- 107- Gasland M., Ballarin L. and Tittobello A.: Trastornos en la secreción gástrica de moco en los cánceros prepilóricos erosivos. *Scand. J. Gastroenterol. (Ed. Esp.)*, 9: 67-69, 1990.
- 108- Warren J.R. and Marshall B.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (letter). *Lancet* 1 (8336): 1273-1275, 1983.
- 109- Goodwin C.S., Armstrong I.A., Chilvers T, Peters M., Collins M.D., Sly L., McConnell W. and Harper W.E.: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter Pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 39: 397-405, 1989.
- 110- Editorial: *Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. *Lancet* 2(8670): 1019-1020, 1989.
- 111- López Brea M.: *Helicobacter pylori* versus *Campylobacter pylori* en patología gastroduodenal. *Rev. Esp. Microbiol. Clín.* 4: 679-680, 1989.
- 112- Marshall B.J., Armstrong J.A., McGeachie D.B. and Glancy R.J.: Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Medical J. Australia*. 142: 436-444, 1985.
- 113- Morris A. and Nicholson G.: Ingestion of campylobacter

- 132- Orft D.N., Pollock D.J. and Cahill N.F.: Cell loss from human gastric mucosa measured by the estimation of deoxyribonucleic acid (DNA) in gastric washings. *Gut*, 7: 333-343, 1966.
- 133- Gibbs D.D.: The permeation of gastric epithelial cells by leucocytes. *Gut*, 5: 160-164, 1964.
- 134- Sloan J.M., Duchanan K.D. and McFarland R.J.: A Histological study of the effect of chronic gastritis on gastric cell distribution in the human stomach. *J. Clin. Pathol.* 32: 201-207, 1979.
- 135- Lev R.: The mucin histochemistry of normal and neoplastic gastric mucosa. *Lab. Invest.* 14: 2080-2100, 1966.
- 136- Goldman H. and Ming S.C.: Fine structure of intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the human stomach. *Lab. Invest.* 18:203-210, 1968.
- 137- Mingazzini F., Carlei F. and Malchioldi-Albedi F.: Endocrine cells in intestinal metaplasia of the stomach. *J. Pathol.* 144: 171-178, 1984.
- 138- Rubin W.: Proliferation of endocrine-like (enterchromaffin) cells in atrophic gastric mucosa. *Gastroenterology*, 57: 641-648, 1969.
- 139- Shinamoto C., Weinstein W.M. and Boland C.R.: Glycoconjugate expression in normal, metaplastic, and neoplastic human upper gastrointestinal mucosa. *J. Clin. Invest.* 89: 1679-1678, 1987.
- 140- McEdden D.E., Owen D.A., Red F.E. and Jones E.A.: The histochemical assessment of sulphated and nonsulphated sialomucin in intestinal epithelium. *Histopathology*, 7: 1129-1137, 1985.
- 141- Gardelli J., Dara J., Rosa U. and Durcin P.: Intestinal metaplasia and carcinomas of the human stomach. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 31: 366-375, 1983.
- 142- Filipe M.I.: Histochemistry in Pathology. In M.I. Filipe and B.D.Lake eds. Churchill-Livingstone, New-York, 1983, p.128.
- 143- Silva S. and Filipe M.I.: Intestinal metaplasia and its variants in the gastric mucosa of Portuguese subjects: a comparative analysis of biopsy and gastroctomy material. *Hum. Pathol.* 17: 988-995, 1986.
- 144- Jass J.R. and Filipe M.I.: Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology*, 4: 271-279, 1980.
- 145- Jass J.R.: Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 33: 801-810, 1980.
- 146- Segura D.I. and Montero C.: Histochemical characterization of different types if intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Cancer*, 52: 498-503, 1983.
- 147- Jass J. and Filipe M.I.: A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study. *Histopathology*, 3: 191-199, 1979.
- 148- Filipe M.I., Potet F. and Bugomoletz W.V.: Incomplete sulphomucin-secreting intestinal mataplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centers. *Gut*, 26: 1319-1326, 1985.
- 149- Bedossa P., Lemaigre G. and Martin E.O.: Histochemical study of mucosubstances in carcinoma of the gastric cement. *Cancer*, 60: 2224-2227, 1987.

- 150- Ramasar K.C.R.D., Sanders D.S.A. and Hopwood D.: Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 40: 1287- 1290, 1987.
- 151- Rubio C.A., Kato Y., Sugano H. and Kitagawa T.: Intestinal metaplasia of the stomach in the Swedish and Japanese patients without ulcers or carcinoma. *Japan. J. Cancer Research (Gann)*, 78: 467-272, 1987.
- 152- Ectors N. and Dixon J.F.: The prognostic value of sulphomucin positive intestinal metaplasia in the development of gastric cancer. *Histopathology*, 10: 1271-1277, 1986.
- 153- Thompson I.W., Day D.W. and Wright N.A.: Subnuclear Vacuolated mucous cells: a novel abnormality of simple mucin-secreting cells of non-specialized gastric mucosa and Brunner's glands. *Histopathology*, 11: 1067-1081, 1987.
- 154- Terakata Ch., Mukai M. and Kawakita H.: Ciliated cells in the human gastric mucosa. Evidence of metaplastic change. *Acta Path. Jap.* 40: 98-106, 1990.
- 155- Hørsen B.C., Soban L.H., Grundmann E., Johansen A., Nagayo T. and Serck-Hanssen A.: Precancerous condition and epithelial dysplasia in the stomach. *J. Clin. Pathol.* 33: 711-721, 1980.
- 156- Martínez Alcalá F., Rivera Hueto F., Galera Davidson H. y Martínez Pérez F.: Gastritis crónica inespecífica, ¿Cuál es su valor clínico?. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 76: 545-548, 1989.
- 157- Rubin W., Ross R.H., Jeffries G.H. and Sleisinger M.H.: Intestinal heterotopia - A fine structural study. *Lab. Invest.* 15: 1024-1049, 1966.
- 158- Janunger K.G. and Demellof L.: Gastric polyps and precancerous mucosa changes after partial gastrectomy. *Acta Chir. Scand.* 144: 292-298, 1978.
- 159- Savage A. and Jones S.: Histological appearances of the gastric mucosa 15-27 years after partial gastrectomy. *J. Clin. Pathol.* 32: 179-186, 1979.
- 160- Demellof L. and Janunger K.G.: The risk for gastric carcinoma after partial gastrectomy. *Am. J. Surg.* 134: 581-584, 1977.
- 161- Corcoran G., Ware J., Day D. and Dexter J.N.: Gastric cancer developing after operations for benign peptic ulcer. *Gut*, 25: 1183-1184, 1984.
- 162- Giarelli L., Melato M. and Stanta G.: Gastric resection. A cause of high frequency of gastric carcinoma. *Cancer*, 52: 113-116, 1983.
- 163- Schrupf E., Serck-Hanssen A., Stadaas J., Auune S., Myren J. and Osnes M.: Mucosal changes in the gastric stump, 20-25 years after partial gastrectomy. *Lancet* ii 467-469, 1977.
- 164- Baak J.P.A., Kurver P.H.J. and Doon M.E.: Computer-aided application of quantitative microscopy in diagnostic pathology. *Pathol. Ann.* 17: 287-306, 1982.
- 165- Ehrlich W.E.: Nuclear sizes in growth disturbances: with special reference to the tumour cell nucleus. *Am. J. Med. Sci.* 192: 772-790, 1936.
- 166- Parl F.F., Lev R., Thomas E. and Pitchumoni C.S.: Histologic and morphometric study of chronic gastritis in alcoholic patients. *Hum. Pathol.* 10: 45-56, 1979.

- 167- Lev R., Thomas E., Earl F.F. and Pitchumoni C.S.:
Histological and histomorphometric study of the effects of
alcohol on the human duodenum. *Digestion*, 20: 207-213,
1980.
- 168- Collins J.S.A., Hamilton P.W., Watt P.C.H., Sloan J.M. and
Lowe A.H.G.: Superficial gastritis and *Campylobacter Pylori*
in dyspeptic patients - a quantitative study using
computer-linked image analysis. *J. Pathol.* 158: 303-310,
1980.
- 169- Toukan A.V., Komal M.F., Amr S.S., Arnout M.A. and Abu-
Ramiyah A.S.: Gastroduodenal inflammation in patients with
non-ulcer dyspepsia. A controlled endoscopic and
morphometric study. *Int. Dig. Sci.* 30: 314-320, 1985.