



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN LA CLASIFICACIÓN
HISTOPATOLÓGICA Y EN LA GRADUACIÓN DE DISPLASIA DE
LESIONES ELEVADAS DE COLON EN UN LABORATORIO
PRIVADO DE LA CIUDAD DE LIMA**

**INTEROBSERVER VARIABILITY IN THE HISTOPATHOLOGICAL
CLASSIFICATION AND GRADING OF DYSPLASIA IN ELEVATED
COLON LESIONS IN A PRIVATE LABORATORY IN THE CITY OF
LIMA**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORES:

GUIDO SAUL GALLEGOS SERRUTO

ALDO JESUS GUTIERREZ CASTILLO

ASESOR:

CESAR AUGUSTO CHIAN GARCIA

LIMA - PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dr. Francisco Gerardo Bravo Puccio

Vocal: Dra. Wendy Guisela Sotelo Diaz

Secretario: Dr. Eduar Alban Bravo Paredes

Fecha de la sustentación: 01 de Marzo del 2024

Calificación: APROBADO

ASESORES DE TESIS

ASESOR

DR. CESAR AUGUSTO CHIAN GARCIA

Especialista en Patología Clínica y Laboratorio Clínico

ORCID: 0000-0002-4550-8655

DEDICATORIA

A nuestros padres por su incondicional apoyo y cariño durante estos años de formacion academica.

AGRADECIMIENTOS

A nuestro asesor, por sus consejos y enseñanzas impartidas en el desarrollo de este trabajo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente proyecto fue autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

VARIABILIDAD INTEROBSERVADOR EN LA CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y EN LA GRADUACIÓN DE DISPLASIA DE LESIONES ELEVADAS DE COLON EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LA CIUDAD DE LIMA

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	2%
2	duict.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad de Monterrey Trabajo del estudiante	1%
5	www.ajtmh.org Fuente de Internet	1%
6	empiezoinformatica.wordpress.com Fuente de Internet	<1%
7	www.cnn.com Fuente de Internet	<1%
8	help.xlstat.com Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
I. Introducción.....	1
II. Objetivos.....	6
III. Materiales y Métodos.....	7
IV. Resultados.....	11
V. Discusión.....	14
VI. Fortalezas y Limitaciones.....	16
VII. Conclusiones.....	17
VIII. Referencias Bibliográficas.....	18
IX. Tablas, gráficas y figuras.....	22
Anexos.....	28

RESUMEN

Antecedentes: Pólipo colónico hace referencia a lesiones que presentan una protrusión de la mucosa, sin contar la histología. La clasificación más reciente de la OMS está basada en un mejor conocimiento de estas lesiones; sin embargo, su aplicación en la práctica diaria podría estar sujeta a sesgos de variabilidad interobservador que podrían tener implicancias clínicas.

Objetivos: Determinar la variabilidad interobservador en el reporte histopatológico y la graduación de displasia de muestras obtenidas de lesiones elevadas de colon en laboratorio privado de la ciudad de Lima.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo: Tipo serie de caso. Todas las biopsias de lesiones elevadas de colon recibidas en un periodo de 03 meses fueron evaluadas por dos observadores sin información clínica de los casos, a fin de diagnosticar las lesiones de acuerdo con la clasificación de la OMS. En los casos de diferencias diagnósticos, los casos fueron evaluados en conjunto a fin de llegar a un consenso.

Resultados: Se obtuvo un valor del coeficiente Kappa de 0.458 en la clasificación diagnóstica de lesiones elevadas de colon, mientras que un valor de Kappa de 0.416 en la evaluación de displasia; indicando una concordancia moderada.

Conclusiones: A pesar de lograr un acuerdo moderado entre los evaluadores, este trabajo demuestra la importancia de no solo recaer en criterios morfológicos para la clasificación diagnóstica; si no incluir criterios de localización y tamaño de estas lesiones para poder incrementar la precisión diagnóstica.

Palabras clave: Variabilidad interobservador, Pólipos aserrados, Displasia de Colon, Lesiones elevadas, Pólipos neoplásicos.

ABSTRACT

Background: Colonic polyp is a clinical definition that refers to lesions presenting a protrusion of the mucosa, without considering histology. The most recent classification by the WHO is based on a better understanding of these lesions; however, its application in daily practice may be subject to interobserver variability biases that could have clinical implications.

Objectives: To determine interobserver variability in the histopathological reporting and grading of dysplasia in samples obtained from elevated colon lesions in a private laboratory in the city of Lima.

Materials and Methods: Observational, descriptive, and prospective study: Case series type. All biopsies of elevated colon lesions received within a period of 03 months were evaluated by two observers without clinical information on the cases, to diagnose the lesions according to the WHO classification. In cases of diagnostic differences, the cases were evaluated together to reach a consensus.

Results: A Kappa coefficient value of 0.458 was obtained in the diagnostic classification of elevated colon lesions, while a Kappa value of 0.416 in the evaluation of dysplasia, indicating moderate agreement.

Conclusions: The study demonstrates that, despite achieving moderate agreement among evaluators, it emphasizes the importance of not relying solely on morphological criteria for diagnostic classification but also including criteria related to the location and size of these lesions to increase diagnostic accuracy.

Keywords: Interobserver variability, Serrated polyps, Colon dysplasia, Elevated lesions, Neoplastic polyps

I. INTRODUCCIÓN

Pólipo es una definición clínica que hace referencia a lesiones elevadas, protruyentes de la mucosa, sin tener en cuenta su naturaleza histológica. (1) En el colon, los pólipos pueden ser agrupados en: inflamatorios, hamartomatosos, hiperplásicos y neoplásicos. (2) Previamente se consideraban como neoplásicos a los pólipos adenomatosos y no neoplásicos a los pólipos hiperplásicos; sin embargo, con el pasar del tiempo se observó que estos conllevan cierto grado de potencial de malignidad, por lo que era necesaria una nueva clasificación. (3)

Actualmente los pólipos neoplásicos se agrupan de manera general en pólipos aserrados y pólipos adenomatosos.

Los pólipos adenomatosos incluyen a los tubulares, vellosos y tubulovellosos; mientras que, los pólipos aserrados agrupan a los pólipos hiperplásicos, lesión aserrada sésil y adenomas aserrados tradicionales. (4)

En cuanto a los registros acerca de la prevalencia de estos pólipos aserrados en nuestro país, la data parece ser que es similar a la de otras regiones del mundo. (5) Hay que tener en cuenta que un mismo paciente puede tener distintos tipos de pólipos aserrados. (6)

La lesión aserrada sésil representa aproximadamente el 20% de los pólipos aserrados. (7) Se encuentra con más frecuencia en el colon derecho y su progresión hacia la malignidad ha sido poco estudiada, se refiere que puede ser en 1 año; sin embargo, de todas formas, es menor en comparación con la progresión del adenoma. (8)

El adenoma aserrado tradicional representa hasta el 3% de los pólipos aserrados, siendo estos más comunes en colon izquierdo. (9)

El pólipo hiperplásico es el más común de los pólipos aserrados siendo el 80% de los mismos. (10) Habitualmente se encuentran en el colon distal y recto y existen dos subtipos: Microvesicular y rico en células caliciformes. (9)

Epidemiología:

En nuestro país, el cáncer colorrectal ocupó la cuarta posición en cuanto a su incidencia el año 2018; teniendo una tasa ajustada de mortalidad de 6.4 defunciones por 100000 habitantes en el año 2016, siendo así un problema de salud pública en la población peruana. (11)

Una de las principales causas del desarrollo de dicho cáncer, es la presencia de pólipos colorrectales. Estos cuentan con distintas clasificaciones de acuerdo con su estudio; sin embargo, de manera general, actualmente se dividen en pólipos adenomatosos y pólipos aserrados. Los pólipos adenomatosos, se suelen subclasificar en pólipos tubulares, pólipos vellosos y pólipos tubulovellosos. (12) Por otro lado, los pólipos aserrados se subclasifican en pólipos hiperplásicos, lesiones aserradas sésiles y los adenomas aserrados tradicionales. (4)

En cuanto a su relación con el desarrollo de cáncer colorrectal, los pólipos adenomatosos son los que científicamente más se han relacionado (13). Sin embargo, un estudio ha demostrado que los pólipos aserrados también se relacionan con el desarrollo de cáncer colorrectal (14), los cuales anteriormente no contaban con ninguna relación.

Clasificación de la OMS:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2019 presentó la quinta edición de la clasificación de los tumores del aparato digestivo, en la cual se reconocen 4 subtipos de pólipos aserrados, se encuentran en este grupo los pólipos hiperplásicos (HPs), lesión aserrada sésil (SSLs), lesión aserrada sésil con displasia (SSLsD) y los adenomas aserrados tradicionales (TSAs). (15) Cabe resaltar que, si la morfología de la lesión no corresponde a alguno de los pólipos aserrados mencionados, se denomina adenoma aserrado no clasificado.

La lesión aserrada sésil para su diagnóstico requiere de la presencia inequívoca de al menos una cripta aserrada arquitectónicamente distorsionada, esta distorsión comprende el crecimiento horizontal de la cripta a lo largo de la muscularis mucosa, dilatación de la base críptica, morfología aserrada a lo largo de la cripta o proliferación asimétrica de la cripta. (16)

El adenoma aserrado tradicional se caracteriza por presentar células típicamente eosinofílicas con núcleos elongados, morfología de la serración en forma de hendidura y focos crípticos ectópicos. (17)

El pólipo hiperplásico tiene dos subtipos, el HP microvesicular y el HP de células caliciformes. Histológicamente se caracteriza por presentar morfología aserrada en los dos tercios superiores de la cripta con apariencia de embudo y ausencia de anomalías en la base. En los HP de células caliciformes la mayoría de las células de la superficie y epitelio críptico son células caliciformes con núcleos pequeños, uniformes y basales. Las criptas pueden presentar ramificaciones o mostrarse tortuosas. (17)

Fisiopatología molecular:

Los pólipos aserrados se diferencian de los pólipos adenomatosos por contar con una vía molecular distinta que origina el cáncer colorrectal (CRC). (18) La secuencia adenoma-carcinoma presente en los pólipos adenomatosos se creía como la única capaz de originar CRC (19); sin embargo, se ha demostrado que en la última década el 15%-30% de todos los casos de CRC provenían de una vía alternativa, también llamada vía aserrada. (17)

La secuencia adenoma-carcinoma ocurre por inestabilidad cromosomal, mientras que la vía aserrada combina tres mecanismos moleculares, hipermetilación de islas CpG, inestabilidad de microsatélites y mutaciones en MAPK. La hipermetilación de islas CpG es uno de los mecanismos más relevantes en la inactivación epigenética de genes, siendo afectado en un 75% el MLH1 (20), aunque puede afectar a distintos genes. La inestabilidad de microsatélites es consecuencia de la pérdida o disminución de actividad de MMR, proteínas encargadas de la reparación del ADN, un ejemplo sería la proteína codificada por el gen MLH1. (21)

La vía de señalización MAPK modula señales encargadas del crecimiento, proliferación, diferenciación y apoptosis. La activación descontrolada de MAPK puede originarse tanto en mutaciones de BRAF como en KRAS. (22) Las mutaciones en BRAF se observan casi exclusivamente en los pólipos aserrados, a diferencia de KRAS que está presente en la vía clásica y en la vía aserrada. (23)

Se sugiere que el inicio de la vía aserrada comienza con mutaciones en BRAF o KRAS que activan la vía de señalización de MAPK, esto originaría proliferación celular y el desarrollo de pólipos hiperplásicos que dependiendo de la mutación predominante se diferenciará en microvesicular (BRAF) o de células caliciformes (KRAS). El pólipo

hiperplásico microvesicular desarrollará lesiones aserradas sésiles una vez que se haya conseguido el silenciamiento de genes mediante la hipermetilación de islas CpG. El silenciamiento de MLH1 originará inestabilidad de microsátélites por acúmulo de mutaciones aberrantes no corregibles y desencadenará lesiones aserradas sésiles con displasia. Por otro lado, los pólipos hiperplásicos de células caliciformes desarrollarán adenomas aserrados tradicionales si la mutación predominante es en KRAS. (23)

El presente trabajo se enfocará en estudiar la variabilidad interobservador que existe al evaluar biopsias de pólipos colónicos en un laboratorio de anatomía patológica de Lima, Perú. En la actualidad, no se han realizado estudios de variabilidad interobservador en nuestro país que evalúen los pólipos colorrectales de acuerdo con la clasificación más reciente de la OMS (2019). Esta investigación es relevante si consideramos que, de acuerdo con la nueva clasificación de la OMS, lesiones previamente clasificadas como de naturaleza benigna, requerirían un seguimiento más estrecho. Además, es importante reconocer las principales características que determinan la variabilidad en el diagnóstico histopatológico y en el grado de displasia, con el fin de proveer información de relevancia para que los anatomopatólogos puedan optimizar su apreciación diagnóstica.

II. OBJETIVOS

Objetivo primario:

Determinar la variabilidad interobservador en la clasificación histopatológica y graduación de displasia de muestras obtenidas de lesiones elevadas de colon en un laboratorio privado de la ciudad de Lima.

Objetivo secundario:

Reconocer las características histopatológicas que determinan la variabilidad interobservador entre dos evaluadores al realizar el reporte histopatológico y la graduación de displasia de muestras obtenidas de lesiones elevadas de colon en un laboratorio privado de la ciudad de Lima.

III. MATERIALES Y MÉTODOS:

Diseño de estudio: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo: Estudio tipo serie de caso.

Muestra: Todas las biopsias de las lesiones elevadas de colón que fueron recibidas de Unilabs Pathology – Instituto de Patología y Biología Molecular Arias-Stella a partir del 1 de octubre del 2021, una vez iniciado el proyecto, la recolección duró 3 meses, es decir hasta el 1 de enero del 2022, siendo un total de 567 laminas.

Población blanco: Pacientes con lesiones elevadas de colon provenientes de Lima, Perú.

Población accesible: Biopsias de pacientes con lesiones elevadas de colon recibidas de Unilabs Pathology – Instituto de Patología y Biología Molecular Arias-Stella en Lima, Perú.

Criterios de inclusión de la muestra: Biopsias de pacientes con lesiones elevadas de colon identificadas como pólipos hiperplásicos, adenomas tubulares, adenomas túbulo vellosos, adenomas vellosos, lesión aserrada sésil, adenoma aserrado tradicional, adenoma aserrado no clasificado.

Criterios de exclusión de la muestra: Pseudopólipos inflamatorios, cánceres, lesiones no epiteliales, hiperplasias nodulares linfoides y otro tipo de lesiones que se presenten como lesiones elevadas de colon y no cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de selección de los evaluadores: Especialista en anatomía patológica, 20 años de experiencia y que laboren en el mismo centro.

Tipo de muestreo: Por conveniencia y no probabilístico, se incluye todas las muestras anatomopatológicas obtenidas por el examen de colonoscopia, obteniendo los diagnósticos de pólipos hiperplásicos, adenomas tubulares, adenomas túbulo vellosos, adenomas vellosos, lesiones aserradas sésiles, adenomas/pólipos aserrados tradicionales; recibidas en el laboratorio durante el periodo de tiempo del estudio.

Definición operacional de variables: (Ver Anexo 1)

Procedimientos y técnicas: Una vez obtenida la base de datos con las láminas de lesiones elevadas de colon, se procedió a verificar que cada lamina contenga únicamente un solo diagnóstico histopatológico, así excluyendo de la muestra aquellas laminas que presentaban más de un diagnóstico.

La muestra obtenida al final fue de 567 laminas, las cuales fueron evaluadas por los dos observadores sin información clínica. Antes de iniciar el estudio, los dos evaluadores se reunieron y revisaron conjuntamente los criterios diagnósticos de la OMS (15) para las lesiones elevadas de colon, así como las definiciones operacionales de variables.

Cada observador llenó la ficha de recolección de datos sobre la clasificación y graduación de displasia de modo independiente. Al completar el periodo de recolección de datos, una vez verificado que el número de casos evaluados permite elaborar conclusiones de relevancia estadística, se separaron las láminas de los casos en que existió discordancia entre ambos observadores y ellos se reunieron para reevaluar cada caso en un microscopio multicabestal para establecer un consenso diagnóstico, el mismo que fue registrado en la base de datos.

Instrumento de recolección de datos: (Ver Anexo 2)

Manejo de datos:

- **Construcción de base de datos:** A partir de los datos obtenidos de la ficha de recolección, se creó una base de datos en formato hoja de cálculo de Excel.
- **Validación de datos:** Se verificó la precisión y confiabilidad de los datos en la hoja de cálculo de Excel.
- **Edición de datos:** Los datos fueron codificados y posteriormente transferidos a un software de análisis estadístico mediante software STATA versión 17.

Financiamiento: (Ver Anexo 3)

Aspectos Éticos:

El presente trabajo de investigación fue presentado al comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia previo a su ejecución. No se ha recolectado ninguna información personal de los pacientes que pueda identificarlos.

Plan de Análisis:

- **Estadística descriptiva:** Mediante el coeficiente Kappa (κ) resultado de la concordancia entre dos patólogos. De no haber acuerdo en alguna biopsia, ambos patólogos evaluarán la muestra de manera conjunta con el fin de llegar a un consenso. Para la interpretación del coeficiente Kappa (κ), los valores de corte utilizados en este estudio fueron:

$\kappa= 0,21-0,40$: Acuerdo razonable.

$\kappa= 0,41-0,60$: Acuerdo moderado.

$\kappa= 0,61-0,80$: Acuerdo sustancial.

$\kappa= 0,81-1,00$: Concordancia casi perfecta.

- **Estadística inferencial:** Los datos serán analizados con el software Stata ver. 17. y se considerará como p estadísticamente significativo cuando el valor de p sea menor a 0.05.

IV. RESULTADOS

Descripción de la población de estudio

De acuerdo con el periodo de recolección de muestras iniciado el 01 de octubre del 2021 hasta el 01 de enero del 2022 se obtuvieron 567 láminas aptas en relación con los criterios de inclusión contemplados en el estudio.

Resultados del Observador 1:

De las 567 láminas evaluadas por el observador 1, 164 láminas (28.92%) fueron catalogadas como pólipo hiperplásico, 85 (14.99%) como lesión aserrada sésil, 7 (1.23%) corresponden a adenoma aserrado tradicional, 246 (43.39%) adenoma tubular, 24 (4.23%) adenoma vellosa, 25 (4.41%) adenoma túbulo vellosa y finalmente 16 (2.82%) clasificados como adenoma aserrado no clasificado.

A su vez, se determinó el grado de displasia. En adenomas tubulares y túbulo vellosos, 298 láminas (52.56%) fueron catalogadas de bajo grado, 10 (1.76%) alto grado; mientras que, en lesiones sésiles aserradas y adenomas aserrados tradicionales, 83 casos (14.64%) presentaron displasia y 176 (31.04%) no presentaron displasia. (Ver Tabla 1)

Resultados del Observador 2:

De las 567 láminas evaluadas por el observador 2, 127 láminas (22.4%) fueron catalogadas como pólipo hiperplásico, 34 (6%) como lesión aserrada sésil, 6 (1.06%) corresponden a adenoma aserrado tradicional, 323 (56.97%) adenoma tubular, 10 (1.76%) adenoma vellosa, 55 (2.7%) adenoma túbulo vellosa y finalmente 12 (2.12%) clasificados como adenoma aserrado no clasificado.

A su vez, en adenomas tubulares y adenomas túbulo vellosos 384 láminas (67.72%) fueron catalogadas con displasia de bajo grado, 117 (3%) displasia de alto grado; mientras que en lesiones sésiles aserradas y adenomas aserrados tradicionales 9 casos (1.59%) presentaron displasia y 157 casos (27.69%) no presentaron displasia (Ver Tabla 1)

Resultados del Consenso:

Del total de láminas con diagnósticos discordantes (215), el observador 1 catalogó en mayor cantidad pólipo hiperplásico y lesión aserrada sésil; mientras que el observador 2 catalogó en mayor medida adenoma tubular y adenoma túbulo velloso. En 19 casos (8.8%) se catalogó como adenoma aserrado no clasificado como nuevo diagnóstico. (Ver Tabla 2)

En el caso de graduación de displasia (157), se evidenció que el observador 2 catalogó en mayor medida no presentar displasia (44.58%). (Ver Tabla 3)

Resultados de datos demográficos:

De las 567 láminas obtenidas en el estudio, 300 (52.91%) pertenecen a pacientes del género masculino; mientras que 267 (47.08%) pertenecen al género femenino. En ambos grupos el adenoma tubular y el pólipo hiperplásico fueron los 2 diagnósticos más frecuentes. El diagnóstico menos frecuente fue el Adenoma aserrado tradicional. (Ver Tabla 4)

Resultados de datos de localización en el Colon:

Con respecto a los datos de localización el pólipo hiperplásico se encontró en mayor medida en el colon sigmoides (14.64%) y en menor frecuencia en el colon ascendente (3.53%).

La lesión aserrada sésil fue más frecuente en el colon ascendente (4.94%) y menos frecuente en el colon descendente (0.88%).

El adenoma tubular contó con un porcentaje de 16.58% en la localización del colon sigmoides, siendo la ubicación menos frecuente el colon transversal (7.76%).

En el caso del Adenoma veloso no se encontraron láminas pertenecientes al colon transversal, descendente. El (0.71%) se encontró en el colon sigmoides y (0.52%) en colon ascendente.

El adenoma tubulovelloso se encontró con mayor frecuencia en el colon sigmoides (4.59%).

Finalmente, el adenoma aserrado no clasificado se halló en igual porcentaje (1.05%) tanto en el colon ascendente como en el colon sigmoides. (Ver Tabla 5).

Estadística inferencial:

Se obtuvo un valor del coeficiente Kappa de 0.458 en la evaluación de diagnósticos de lesiones elevadas de colon, contando con un porcentaje de acuerdo del 63.49% y un intervalo de confianza del 95% de (0.45-0.46)

En la evaluación de displasia se halló un valor de Kappa de 0.416 con un intervalo de confianza del 95% (0.36-0.48) (Ver Tabla 6)

Estos valores de Kappa indican una concordancia moderada.

V. DISCUSIÓN

En cualquier procedimiento existe un cierto grado de error intrínseco, sobre todo cuando la apreciación subjetiva es el componente principal de la medición. Los errores raramente pueden ser eliminados en su totalidad; sin embargo, el conocimiento de su origen, causas y evaluaciones cuantitativas pueden contribuir decisivamente a mejorar la calidad de la práctica.

Existen diversas formas de medir la variabilidad, mediante el presente estudio se determinó la variabilidad interobservador utilizando el índice de Kappa debido a que las variables contempladas son nominales. (24)

No está de más comentar que el índice de Kappa cuenta con limitaciones a la hora de interpretar sus resultados. Uno de ellos es debido a la prevalencia de la anomalía, tanto si la prevalencia es reducida como si es predominante causará como resultado un índice de Kappa infravalorado. Una limitación adicional es el incremento de categorías que se relaciona con valores disminuidos de Kappa. (25)

Dentro de la búsqueda bibliográfica, no se encontraron estudios similares al nuestro que comparen la variabilidad interobservador en las lesiones elevadas de colon en nuestro país. Sin embargo, en un trabajo realizado en Estados Unidos se comparó la reproducibilidad de diagnóstico utilizando 3 criterios propuestos, los cuales son la morfología, localización y tamaño del pólipo. Dado que la lesión aserrada sésil y el pólipo hiperplásico pueden tener morfologías superpuestas, recaer únicamente en el diagnóstico morfológico conlleva a mayor grado de error. El empleo de estos 3 criterios (morfología, localización y tamaño) confirieron un índice de Kappa de 0.88 (Acuerdo casi perfecto). (26) Resultado comparable al expuesto en este trabajo, índice de Kappa 0.458 (Acuerdo moderado).

Nuestros criterios empleados se basaron en la clasificación de la OMS 2019, los cuales no contemplan características importantes como localización y tamaño de pólipo. (15) Es de importancia introducir estos criterios para un mejor acuerdo entre evaluadores y evitar el error diagnóstico.

De igual manera, en este proyecto se buscó hallar la variabilidad interobservador en la graduación de displasia, hallándose un índice de Kappa 0.416 (acuerdo moderado). Encontrándose un resultado similar de un estudio que evaluó el acuerdo interobservador entre 5 anatomopatólogos y la graduación de displasia con un índice de Kappa 0.415 (acuerdo moderado) donde se basaron en la evaluación de pseudoestratificación nuclear, actividad mitótica, polaridad nuclear, pleomorfismo nuclear, nucleolo, forma nuclear.

El menor acuerdo para la graduación de displasia se observó en la evaluación de la forma nuclear, nucleolo y actividad mitótica. (27)

Cabe resaltar que en nuestro estudio hemos contado con la participación de dos anatomopatólogos, los cuales fueron seleccionados en base a los años de experiencia (20 años) y actualmente laborando en un mismo laboratorio.

VI. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Existen ciertas restricciones que deben tenerse en cuenta al analizar los resultados obtenidos. En primer lugar, tener en consideración las limitaciones del índice de Kappa como por ejemplo el tamaño de la muestra que fue relativamente reducido, y se necesitaría un estudio más amplio y multicéntrico para validar los hallazgos.

En segundo lugar, debido a motivos prácticos, no se evaluó el acuerdo intraobservador dentro del estudio. Finalmente, no contamos con datos demográficos completos (Edad) e información sobre el tamaño de las biopsias lo cual fue una limitante para poder obtener datos concisos.

VII. CONCLUSIONES

A pesar de lograr un acuerdo moderado entre evaluadores al momento de determinar la variabilidad interobservador y graduación de displasia en lesiones elevadas de colon, este trabajo demuestra la importancia de no solo recaer en criterios morfológicos para la clasificación diagnóstica; si no incluir criterios de localización y tamaño de estas lesiones para poder incrementar la precisión diagnóstica.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arévalo F, Aragón V, Alva J, Perez Narrea M, Cerrillo G, Montes P et al . Pólipos colorectales: actualización en el diagnóstico. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2012 Abr [citado 2021 Mar 25] ; 32(2): 123-133.
2. Brunnicardi FC, editor. Schwartz's principles of surgery [Internet]. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2014 [cited 2021 Jan 2].
3. East JE, Vieth M, Rex DK. Serrated lesions in colorectal cancer screening: detection, resection, pathology and surveillance. Gut. 2015 Jun;64(6):991-1000.
4. F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, and N. D. Theise, "WHO classification of tumours of the digestive system," in International Agency for Research on Cancer, vol. 3p. 417, World Health Organization, 4th edition, 2010.
5. Siccha-Sinti Christian, Lewis-Trelles Ricardo, Romaní-Pozo Diego, Espinoza-Ríos Jorge, Cok Jaime. Prevalencia de tipos histológicos de pólipos gástricos en pacientes adultos de un hospital público de Lima-Perú, en el periodo 2007 al 2016. Rev. gastroenterol. Perú; 39(1): 12-20.
6. Álvarez C, Andreu M, Castells A, Quintero E, Bujanda L, Cubiella J et al. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. Gastrointestinal Endoscopy. 2013;78(2):333-341.e1.
7. N. S. Goldstein, P. Bhanot, E. Odish, and S. Hunter, Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas, The American Journal of Clinical Pathology, vol. 119, no. 6, pp. 778–796, 2003.

8. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*. 2006;131:1400–1407.
9. Thorlacius H, Takeuchi Y, Kanesaka T, Ljungberg O, Uedo N, Toth E. Serrated polyps - a concealed but prevalent precursor of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Jun-Jul;52(6-7):654-661.
10. Tadepalli US, Feihel D, Miller KM, et al. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:1360–1368.
11. Perú, Ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018. Lima: Dirección General de Epidemiología, MINSA; 2018.
12. Kanth P, Grimmer J, Champine M, Burt R, Samadder NJ. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Oct;112(10):1509-1525.
13. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: Estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56:1585-9.
14. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, Frøslev T, Vyberg M, Hamilton SR, Sørensen HT. Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps. *Gastroenterology* 2016; 150: 895-902.e5
15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. 5th ed. Lyon CEDEX 08, France: World Health Organization; 2019.

16. Kim J, Kang G. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2020;54(4):276-289.
17. Pai R, Bettington M, Srivastava A, Rosty C. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Modern Pathology*. 2019;32(10):1390-1415.
18. Sacco M, De Palma FDE, Guadagno E, Giglio MC, Peltrini R, Marra E, Manfreda A, Amendola A, Cassese G, Dinuzzi VP, Pegoraro F, Tropeano FP, Luglio G, De Palma GD. Serrated lesions of the colon and rectum: Emergent epidemiological data and molecular pathways. *Open Med (Wars)*. 2020 Nov 9;15(1):1087-1095.
19. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065.
20. Bettington M, Walker N, Rosty C, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. *Gut* 2017; 66:97-106
21. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998;396:643-649.
22. Satorres C, García-Campos M, Bustamante-Balén M. Molecular Features of the Serrated Pathway to Colorectal Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *Gut Liver*. 2021 Jan 15;15(1):31-43.
23. Fang M, Ou J, Hutchinson L, Green MR. The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFK to mediate the CpG Island Methylator phenotype. *Mol Cell* 2014;55:904-915.

24. Hernandez, I., Porta Serra, M. and Garcia Benavidez, F. (1990) 'La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas', *Instituto Valenciano de Estudios de Salud Publica*, 21.
25. Thompson WD, Walter SD. A reappraisal of the kappa coefficient. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 949-958.
26. Boylan, K.E. *et al.* (2023) 'Three pathologic criteria for reproducible diagnosis of colonic sessile serrated lesion versus hyperplastic polyp', *Human Pathology*, 137, pp. 25–35. doi:10.1016/j.humpath.2023.04.002.
27. Mollasharifi, T. *et al.* (2020) 'Interobserver agreement in assessing dysplasia in colorectal adenomatous polyps: A multicentric Iranian study', *Iranian Journal of Pathology*, 15(3), pp. 167–174. doi:10.30699/ijp.2020.115021.2250.

IX. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1: Resultados de clasificación histopatológica y graduación de displasia de ambos observadores.

	Observador 1		Observador 2	
	N	%	N	%
Diagnóstico:				
Pólipo hiperplásico	164	28.92	127	22.40
Lesión aserrada sésil	85	14.99	34	6.00
Adenoma aserrado tradicional	7	1.23	6	1.06
Adenoma tubular	246	43.39	323	56.97
Adenoma vellosos	24	4.23	10	1.76
Adenoma túbulo vellosos	25	4.41	55	2.70
Adenoma aserrado no clasificado	16	2.82	12	2.12
Total:	567	100.00	567	100.00
Displasia:				
Bajo grado	298	52.56	384	67.72
Alto grado	10	1.76	17	3.00
Displasia presente	83	14.64	9	1.59
No grado displasia	176	31.04	157	27.69
Total:	567	100.00	567	100.00

Tabla 2: Resultados de clasificación histopatológica de ambos observadores con respecto al consenso

	Pólipo Hiperplásico	Lesión Aserrada Sésil	Adenoma Aserrado Tradicional	Adenoma Tubular	Adenoma Velloso	Adenoma Túbulo Velloso	Adenoma Aserrado no Clasificado	Total:
Ratifico Diagnóstico de observador 1	36	26	0	10	0	4	1	77
Ratifico Diagnóstico de observador 2	12	7	1	50	0	19	3	92
Propuso un nuevo diagnostico	6	9	5	2	0	5	19	46
Total:	54	42	6	62	0	28	23	215

Tabla 3: Resultados de graduación de displasia de ambos observadores con respecto al consenso.

	No Displasia	Si Displasia	Bajo Grado de Displasia	Alto Grado de Displasia	Total:
Ratifico Diagnóstico de observador 1	17	3	18	13	51
Ratifico Diagnóstico de observador 2	70	3	2	14	89
Propuso un nuevo diagnostico	1	2	10	4	17
Total:	88	8	30	31	157

Tabla 4: Resultados de clasificación histopatológica con respecto a género.

Diagnóstico:	Masculino		Femenino	
	N	%	N	%
Pólipo hiperplásico	92	16.23	66	11.64
Lesión aserrada sésil	34	6.00	24	4.23
Adenoma aserrado tradicional	1	0.18	6	1.05
Adenoma tubular	144	25.39	132	23.28
Adenoma vellosa	2	0.35	5	0.88
Adenoma túbulo vellosa	18	3.18	28	4.94
Adenoma aserrado no clasificado	9	1.59	6	1.06
Total:	300	52.92	267	47.08

Tabla 5: Resultados de clasificación histopatológica con respecto a ubicación anatómica.

Diagnostico:	Colon ascendente		Colon transverso		Colon descendente		Sigmoides		Total:	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pólipo hiperplásico	20	3.53	28	4.93	27	4.76	83	14.65	158	27.87
Lesión aserrada sésil	28	4.94	7	1.23	5	0.88	18	3.18	58	10.23
Adenoma aserrado tradicional	5	0.87	2	0.36	0	0.00	0	0.00	7	1.23
Adenoma tubular	90	15.86	44	7.77	48	8.48	94	16.58	276	48.69
Adenoma Velloso	3	0.52	0	0	0	0.00	4	0.71	7	1.23
Adenoma tubulovelloso	15	2.64	5	0.89	0	0.00	26	4.59	46	8.12
Adenoma aserrado no clasificado	6	1.05	1	0.18	2	0.35	6	1.05	15	2.63
Total:	167	29.41	87	15.36	82	14.47	231	40.76	567	100.00

Tabla 6: Resultados del coeficiente Kappa de clasificación histopatológica y graduación de displasia.

Variable:	Relación:	Coficiente Kappa:	Error Estándar:	Porcentaje de Acuerdo:	IC95%:
Diagnóstico:	Obs 1 / Obs 2	0.458	0.002	63.49	0.45-0.46
	Obs 1 / Consenso	0.167	0.031	32.52	0.11-0.23
	Obs 2 / Consenso	0.29	0.033	45.63	0.23-0.35
Grado de Displasia:	Obs 1 / Obs 2	0.416	0.031	67.55	0.36-0.48
	Obs 1 / Consenso	0.168	0.044	41.08	0.08-0.25
	Obs 2 / Consenso	0.169	0.042	49.19	0.09-0.25

ANEXOS

Anexo 1: Definición operacional de variables

Variable:	Definición operacional de la variable:
Pólipo hiperplásico microvesicular	Epitelio aserrado en los dos tercios superiores con forma de embudo y criptas uniformemente espaciadas. Debe estar ausente una arquitectura anormal de las criptas.
Pólipo hiperplásico alto en células caliciformes	La mayor cantidad de células en la superficie y epitelio críptico corresponde a células caliciformes. Las aserraciones se encuentran disminuidas y las criptas son elongadas.
Lesión aserrada sésil:	Pólipo aserrado con al menos inequívocamente 1 cripta aberrante definida como aquella cripta con crecimiento horizontal a lo largo de la muscularis mucosae, dilatación asimétrica y/o extensión del aserramiento hasta la base de la cripta.
Lesión aserrada sésil con displasia	Una porción del pólipo se muestra como una lesión aserrada sésil, que abruptamente presenta una transición con un área displásica, caracterizada por presencia de células alargadas con núcleos penicilados e hiper cromáticos pseudoestratificados, citoplasma anfofílico y aumento de mitosis.
Adenoma aserrado tradicional	Se identifica por contener células típicas eosinofílicas con núcleos suavemente elongados, aserración en forma de hendidura y formaciones ectópicas de criptas.
Adenoma aserrado no clasificado	Algunos pólipos aserrados no cumplen los criterios señalados para ser identificados como lesión sésil aserrada, adenoma/pólipo aserrado tradicional o adenoma convencional. Los adenomas aserrados no clasificados serán aquellos pólipos aserrados que no puedan ser diferenciados en una sola clasificación debido a su amplia variación morfológica.
Adenoma tubular	Proliferación de células epiteliales displásicas adenomatosas y una atipia arquitectural que cuenta con menos del 25% de componente vellosos.
Adenoma vellosos	Proliferación de células epiteliales displásicas adenomatosas de la mucosa y una atipia arquitectural que cuenta con más del 75% de componente vellosos.
Adenoma tubulovellosos	Proliferación de células epiteliales displásicas adenomatosas de la mucosa y una atipia arquitectural que cuenta con 25% a 75% de componente vellosos.

Anexo 2: Ficha de Recolección de Datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Identificación de la lámina (código).....

Instrucciones:

1. Usted recibirá una serie de cortes histológicos de biopsias de lesiones elevadas de colon
2. En cada uno de los casos Ud. estudiará las láminas y llenará esta ficha, consignando inicialmente el código con el que está rotulado la lámina
3. En cada lámina estudiada debe identificar los diagnósticos enumerados en la siguiente lista, marcando con un aspa en el recuadro del lado derecho el o los diagnósticos correspondientes. Más de un diagnóstico puede ser encontrado en una lámina.
4. En caso de tener alguna observación referida al caso escribirla en las líneas punteadas al final de la ficha.

Categorías Diagnósticas:

Pólipo hiperplásico microvesicular	
Pólipo hiperplásico alto en células caliciformes	
Lesión aserrada sésil	
Lesión aserrada sésil con displasia	
Adenoma aserrado tradicional	
Adenoma aserrado no clasificado	
Adenoma tubular	
Adenoma veloso	
Adenoma tubuloveloso	
Pseudopólipo inflamatorio	
Carcinoma colorrectal	
Hiperplasia nodular linfoide	
Otro (especifique):	

Conclusión:

Observaciones:

Características histopatológicas: (Llenar solo en caso de divergencia entre diagnósticos):.....

Anexo 3: Presupuesto

Personal:			
Número:	Función:	Costo:	Financiamiento:
2	Médicos Patólogos	S/. 500.00 / por persona	Autofinanciado
2	Investigadores	S/. 100.00 / por persona	Autofinanciado
	Total:	S/. 1200.00	Autofinanciado
Material de Trabajo:			
Número:	Función:	Costo:	Financiamiento:
500	Láminas de Biopsias de Colon con su respectivo procesamiento en U. Operativa	S/. 10.00 por lamina	Autofinanciado
500	Hojas impresas de Recolección de Datos	S/. 120.00	Autofinanciado
1	Servicio de Movilidad (Muestras)	S/. 40.00	Autofinanciado
1	Servicio de Computación	S/. 140.00	Autofinanciado
1	Licencia Anual de STATA	S/. 1300.00	UPCH
	Total:	S/. 1600.00	Autofinanciado