

Utilidad tinción con azul de metileno en la identificación de metaplasia intestinal en antro gástrico

Autores Alurralde Carmen, Figueroa Frank

Institución Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández"

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2011; 65 (3): 171-176. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Carmen Alurralde. Médico Gastroenterólogo. Clínica Sisalud, Caracas, Venezuela. e-mail: carmeniaa@hotmail.com

Fecha de Recepción: Sep. 2009 Fecha de Revisión: Jun. 2011 Fecha de Aprobación: Jul. 2011.

Resumen

Objetivo: Determinar la utilidad de la tinción con azul de metileno en la identificación de áreas de metaplasia intestinal en antro gástrico.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal. Evaluando 75 pacientes del servicio de gastroenterología "Dr. Simón Beker" en el Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" durante el período mayo - octubre 2008.

Resultados: en el grupo A la sospecha endoscópica de metaplasia intestinal se confirmó con histología en el 71,4%. En el grupo B, con tinción y sin sospecha endoscópica, la histología confirmó 9 (40,9%) casos y en el grupo C sin sospecha y sin tinción, se confirmó en 9 (36%) pacientes con un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,020$). La tinción permitió: en 26 (92,8%) pacientes delimitar con mayor exactitud los bordes de las lesiones sospechosas, en 12 (42,8%) pacientes delimitar la extensión de la lesión la cual era mayor a la descrita en la endoscopia convencional, en 16 (57,1%) pacientes permitió destacar un mayor número de lesiones.

Conclusión: La tinción con azul de metileno en el antro gástrico es un procedimiento útil, y debería ser utilizado como pesquisa.

Palabras clave: Metaplasia intestinal, Azul de metileno, Cromoendoscopia, Antro gástrico.

Summary

Objective: To determine the utility of the stain with blue of methylene in the identification of antral and angular gastric early intestinal metaplasia.

Materials and methods: Descriptive, prospective study. Evaluating 75 patients of the service of gastroenterology "Dr. Simón Beker" in the General Hospital of the West "Dr. Jose Gregorio Hernandez" during the period May - October 2008.

Results: 75 patients evaluated, in the group A with intestinal metaplasia endoscopic suspicion of metaplasia, was confirmed with histology in the 71.4%. In group B, with tinción and without endoscopic suspicion, the histology was confirmed in 40.9%, and in group C without suspicion and without tinción, was confirmed in 36% of the patient with a statistically significant result ($p < 0,020$). The stain it allowed: in 26 (92.8%) patient delimit with greater exactitude the edges of the suspicious injuries, in 12 (42.8%) patient to delimit the extension of the injury which was greater to the described one in conventional endoscopy, in 16 (57.1%) patient ones allowed to emphasize a greater number of injuries.

Conclusion: The stain with blue of methylene is a useful procedure, and would have to be used like investigation.

Key words: Intestinal, Blue Metaplasia of methylene, Chromoendoscopy, Gastric antro.

Introducción

El cáncer gástrico es el segundo cáncer más común en el mundo, para el año 2002 se reporta una incidencia mundial de 934.000 nuevos casos (8.6% todos los casos nuevos de cáncer) y de estos pacientes diagnosticados, aproximadamente dos tercios morirán por esta enfermedad.¹ Su incidencia varía en forma importante de un país a otro, las regiones de alto riesgo incluyen Asia oriental (China, Japón), oeste de Europa, parte de América Central (Costa Rica) y América del Sur (Chile).² En Venezuela, de acuerdo al Registro del Ministerio De Salud y Desarrollo Social para el año 2001, mayor incidencia, en el estado Táchira, Mérida y Trujillo, Lara, Nueva Esparta y Distrito Federal.³

El diagnóstico de cáncer gástrico precoz, permite identificar tempranamente mas del 50% de casos. El diagnóstico temprano representa actualmente la medida más importante para disminuir la muerte relacionada con la enfermedad,⁴ para esto se requiere una detallada evaluación de la mucosa gástrica.⁵⁻⁶

Correa y colaboradores plantea una cascada secuencial en la génesis del cáncer gástrico con mucosa normal, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma gástrico. La gastritis atrófica y la metaplasia intestinal no son por ellas mismas lesiones premalignas.⁷

Los tipos de metaplasia intestinal gástrica son:

- Completa, tipo I, tipo intestino delgado conformado por enterocitos absortivos y células caliciformes, células de Paneth y presencia de sialo y sulfomucinas.
- Incompleta, tipo II, tipo enterocólica conformado por células absortivas columnar y caliciformes, distorsión arquitectural y presencia de mucinas mixtas y sulfomucinas.
- Incompleta, tipo III o tipo colónica conformado por células columnares, con sulfomucinas citoplasmáticas y células caliciformes.

A partir del reconocimiento de estas variedades de metaplasia intestinal comenzó a demostrarse una estrecha asociación entre la metaplasia intestinal incompleta y la presencia de displasia (10). La endoscopia convencional con biopsia es el procedimiento de oro para el diagnóstico y seguimiento de lesiones premalignas del tubo gastrointestinal,¹¹ aunque también presenta alta variabilidad interobservador.¹²

La cromoendoscopia puede realizarse con videoendoscopios convencionales, permite visualizar detalles de la mucosa, realzar o delimitar lesiones ya detectadas, y en último término,¹⁶ la cromoendoscopia con azul de metileno en antro gástrico tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78,5%.¹⁴

Se considera una tinción positiva, dentro de los colorantes de absorción, cuando la coloración se mantiene tras realizar un proceso de lavado posterior a su aplicación y una tinción negativa cuando esta coloración desaparece al realizar el lavado (la zona de tinción negativa se diferencia al presentarse sobre un fondo coloreado).¹⁹

En el estómago, los más utilizados son: azul de metileno, índigo carmín, y el rojo congo. En todos los casos, antes de la pulverización de la tinción en la mucosa gástrica, debería realizarse limpieza con agua y simeticona.¹⁹

El azul de metileno adquiere la capacidad de colorear el epitelio absortivo normal del intestino delgado y colon. La ausencia de la coloración en estos tejidos usualmente indica la presencia de displasia, neoplasia o cambios inflamatorios, así mismo tiene la

capacidad de ser absorbido en las áreas de metaplasia intestinal en esófago y estómago,^{20,21} estableciendo perfectamente el diagnóstico en dichas áreas con una adecuada dilución (cuadro 2),²² la correlación con la biopsia es muy alta.²¹

No se han reportado efectos secundarios con el uso de azul de metileno.²⁵

Algunos estudios relacionan la edad del paciente y la metaplasia intestinal con infección por *H. pylori*,³² otros estudios relacionan la presencia de metaplasia intestinal en cardias con el reflujo gastroesofágico y los síntomas del mismo,³³ en la literatura universal solo se ha encontrado un estudio que hable sobre sus posibilidades y sistematización para detectar casos en los que ésta es muy inicial, y no existen estudios que comparen con grupos controles.

Materiales y Métodos

La investigación fue de tipo prospectivo, corte transversal, descriptivo. Las variables del trabajo se evaluaron en dos momentos, al realizar el estudio endoscópico y al tener el resultado de la biopsia, describiendo las situaciones posibles y eventos relacionados con el problema a estudiar. Se realizó endoscopia digestiva superior con un equipo Olympus CV-140 en pacientes con indicación. Se seleccionaron tres grupos de pacientes a estudiar:

- Grupo A conformado por pacientes con sospecha endoscópica de metaplasia intestinal de antro gástrico.
- Grupo B estuvo conformado por pacientes sin sospecha endoscópica de metaplasia intestinal, se realizó cromoscopia en los grupos A y B, el grupo C fue el control, sin sosomoscopia, se tomaron biopsias dirigidas en número de 3 a las áreas captantes y no captantes colocándose a su vez en frascos 1 y 2 respectivamente, también se identificará un frasco N para colocar muestra de algún otro hallazgo endoscópico.

Todos los pacientes del estudio recibieron una preparación previa al procedimiento endoscópico que consistió en la administración de 80 mg de Dimetilpolixiloxano, se realizó exploración endoscópica de rutina hasta la segunda porción del duodeno, en los pacientes del grupo B y C se realizó lavado de la mucosa antral con solución de carboximetilcisteína para eliminar el exceso de secreciones y moco adherido a la mucosa, posteriormente se colocó a través de un catéter de spray azul de metileno al 0,5% en todo el antro gástrico y hasta la incisura angular, se esperó 3-4 minutos y se lavó con solución fisiológica removiendo el azul de metileno y explorando cuidadosamente la mucosa del antro e incisura angular. Se procedió a identificar áreas captantes y no captantes del colorante, además se evaluó la morfología y localización anatómica de las mismas, y se tomaron las biopsias de acuerdo al grupo en que se ubique al paciente. analizar los resultados.

Los datos se presentaron en tablas y gráficos en valores absolutos y porcentuales. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba exacta de Fisher, considerándose un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Todos los datos como media estándar, frecuencia y porcentaje, además de la aplicación del chi-cuadrado para la comparación de grupos, el índice de Kappa para evaluar la concordancia.

Resultados

En el presente estudio se evaluaron 83 pacientes, de los cuales 8 fueron excluidos por falta del resultado anatomopatológico, de los 75 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en 28 (37,3%) pacientes se planteó la sospecha endoscópica de metaplasia intestinal, por lo que se realizó tinción con azul de metileno, estos pacientes conformaron el grupo A del estudio, de los 47 pacientes restantes, en 22 (29,3%) elegidos al azar, se aplicó cromoendoscopia, conformando el grupo B del estudio y en 25 (33,3%) no se realizó este procedimiento, estos pacientes representaron el grupo control, grupo C del estudio.

De los 75 pacientes incluidos, 61 (81,3%) eran del género femenino y 14 (18,6%) del género masculino ($p < 0,068$). En el grupo A se encontraron 26 (92,9%) pacientes de género femenino y 2 (7,1%) pacientes del género masculino, con un promedio de edad de 54,0 años en un rango entre 28-78 años, en el grupo B encontramos 18 (81,8%) pacientes del género femenino y 4 (18,2%) del género masculino, en este grupo la media de la edad fue de 43,3 años, con edades comprendidas entre 17-88 años y para el grupo C, 17 (68,0%) pacientes fueron del género femenino y 8 (32,0%) del género masculino en un rango de edad entre 28-88 años con una media de 50,6 años (**Tabla 1**).

Tabla 1 Distribución de la muestra según género

	Grupo					
	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
Género	n	%	n	%	n	%
Femenino	26	92,9	18	81,8	17	68,0
Masculino	2	7,1	4	18,2	8	32,0
Totales	28	100,0	22	100,0	25	100,0

Chi-cuadrado de Person $p = 0,068$

Fuente: cálculos propios

La indicación de la endoscopia digestiva superior en los pacientes del estudio fue: dispepsia en 47 (64,3%) de los casos, pacientes con gastroscopias previas con indicación de un estudio control por persistencia o exacerbación de síntomas digestivos 13 (17,3%), dolor abdominal difuso 6 (8%), epigastralgia 4 (5,3%), litiasis vesicular 3 (4,0%), diarrea crónica 1 (1,3%), reflujo biliar 1 (1,3%) paciente, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,016$) (**Tabla 2**).

Tabla 2 Relación del motivo de consulta y el grupo

Motivos de consulta	Grupo					
	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	n	%	n	%	n	%
Dispepsia	18	64,3	13	59,1	16	64,0
Control con estudios previos	10	35,7	3	13,6	0	0,0
Dolor abdominal	0	0,0	2	9,1	4	16,0
Epigastralgia	0	0,0	1	4,5	3	12,0
Litiasis vesicular	0	0,0	2	9,1	1	4,0
Diarrea	0	0,0	0	0,0	1	4,0
Reflujo gastroesofágico	0	0,0	1	4,5	0	0,0
Totales	28	100,0	22	100,0	25	100,0

Chi-cuadrado de Person $p = 0,016$

Fuente: cálculos propios

Al realizar la endoscopia digestiva superior, las áreas con sospecha de metaplasia intestinal fueron descritas de la siguiente manera: en 12 (42,8%) pacientes se evidenció una mucosa con superficie de aspecto en empedrado; en 9 (32,1%) pacientes se observó la presencia de áreas elevadas con una discreta depresión central y en 7 (25,0%) mucosa con áreas de aspecto nodular algunas con erosiones superficiales.

Cuando se aplicó la tinción con azul de metileno en antro e incisura angularis en los pacientes con sospecha endoscópica de metaplasia intestinal (pacientes del grupo A), se apreciaron áreas de captación de contraste en los 28 (100%) pacientes sospechosos. En los pacientes del grupo B donde no se evidenciaron lesiones sospechosas, al realizar la tinción con azul de metileno se observaron áreas de captación en 12 (54,5%) pacientes, en 10 (45,5%) pacientes no se observó áreas de captación ($p < 0,001$).

En los 28 pacientes del grupo A, al aplicar la tinción las lesiones sospechosas mantuvieron los patrones descritos en la endoscopia convencional, sin embargo encontramos que el realce de las lesiones permitió: en 26 (92,8%) pacientes delimitar con mayor exactitud los bordes de las lesiones sospechosas, en 12 (42,8%) pacientes se describe que la tinción permitió delimitar la extensión de la lesión la cual era mayor a la descrita en la endoscopia convencional, en 16 (57,1%) pacientes la tinción permitió destacar un mayor número de lesiones desapercibidas en la endoscopia convencional (**Tabla 3**).

La **gráfica 1** se muestra la distribución de los hallazgos histológicos de metaplasia intestinal en cada grupo, encontrando que para el grupo A la sospecha endoscópica de metaplasia intestinal en antro se confirmó en 20 (71,4%) pacientes, en el grupo B aun cuando no se planteó sospecha endoscópica de metaplasia intestinal, se realizó la tinción y se observaron áreas de captación en 12 pacientes (54,5%), cabe destacar que de ellos en 9 (75,0%) se confirmó el diagnóstico histológico de metaplasia intestinal, en 10 pacientes no se observaron áreas de captación de contraste, sin embargo el diagnóstico de metaplasia fue reportado en 2 (20,0%) de ellos, y con respecto al grupo C se encontró metaplasia intestinal por histología en 9 (36%). De acuerdo a los hallazgos de los tres grupos se encontró una relación estadísticamente significativa entre la sospecha endoscópica de metaplasia y la confirmación histológica del diagnóstico ($p < 0,020$).

Los tipos de metaplasia encontrados en el estudio histológico fueron:

- Metaplasia focal
- Metaplasia hiperproliferativa
- Metaplasia incompleta
- Metaplasia completa.

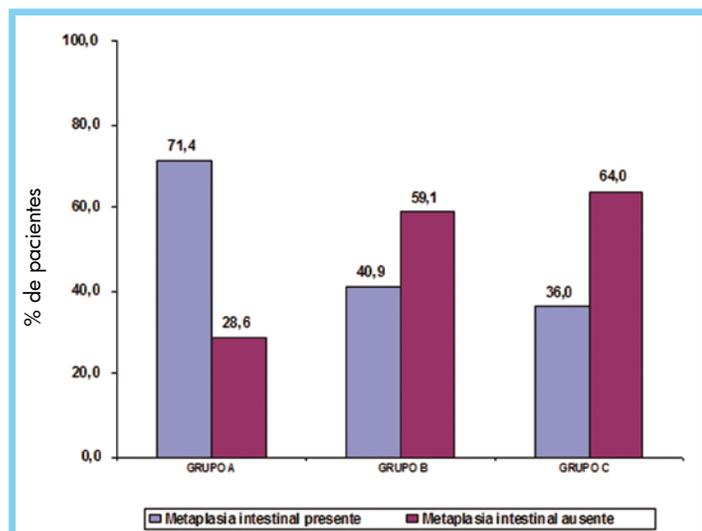
En lo que respecta a la seguridad del procedimiento se encontró que solo una paciente refirió orinas verdosas al día siguiente del procedimiento en una oportunidad, se indicó examen de orina y función renal sin encontrar alteraciones en el mismo.

Tabla 3 Relación de las características morfológicas y el grupo

Características morfológicas	Grupo A		Grupo B		Grupo C	
	n	%	n	%	n	%
Lesión captante única	0	0,0	3	13,6	0	0,0
Lesiones captantes múltiples aisladas	16	57,1	6	27,3	0	0,0
Lesiones captantes múltiples confluentes	12	42,9	3	13,6	0	0,0
Sin cromoendoscopia	0	0,0	0	0,0	25	100,0
Con cromoendoscopia sin captación	0	0,0	10	45,5	0	0,0
Totales	28	100,0	22	100,0	25	100,0

Chi-cuadrado de Person p = 0,001

Fuente: cálculos propios



Especificidad: 64,0 (IC-95%: 43,2 - 84,2) IC-95%: Intervalo de confianza al 95%

Figura 1 Proporción de presencia de metaplasia intestinal según grupo de estudio

Discusión

El cáncer gástrico diferenciado se ha visto relacionado con la presencia de metaplasia intestinal, la cual puede ser diagnosticada de manera práctica y sencilla a través de la cromoendoscopia, técnica que ha cobrado gran importancia debido a que se considera el diagnóstico precoz de cáncer gástrico como la principal herramienta en la lucha contra el mismo.

Los trabajos presentados muestran la utilidad de este procedimiento principalmente en esófago y colon, sin embargo algunos aspectos de la misma aún se desconocen.

En nuestro estudio de los 75 pacientes incluidos, 61 (81,3%) eran de género femenino y 14 (18,6%) de género masculino, con una media de edad de 53 años. Estos hallazgos son similares a los encontrados en el estudio realizado por Llorens y cols en donde también estudiaron el diagnóstico de metaplasia intestinal

en antro gástrico con azul de metileno, en un grupo de pacientes donde también predominó el género femenino, con un promedio de 50,2 años y una mediana de 49 años.²⁴ Según nuestros resultados la edad y género se presentan como elementos independientes en el diagnóstico de metaplasia intestinal, en este respecto solo encontramos el planteamiento de Ríos y cols en Bolivia, quienes demuestran que la presencia intragástrica de metaplasia intestinal y edad del paciente son elementos que pueden verse relacionados cuando existe la presencia de infección por *H. pylori* específicamente.³²

El principal motivo de consulta de los pacientes fue dispepsia, 47 pacientes (64,3%), aunque no encontramos datos que describan una sintomatología específica de la presencia de metaplasia intestinal en antro gástrico, Cardona y cols en Colombia plantean que la presencia de metaplasia intestinal especializada en cardias está relacionada con el reflujo gastroesofágico y los síntomas del mismo.³³

En nuestro estudio las áreas con sospecha de metaplasia intestinal fueron descritas como: planas con superficie de aspecto empedrado, elevadas con una discreta depresión central y elevadas nodulares algunas con erosiones superficiales. Llorens y cols en España en 1997, describen de manera similar las áreas sospechosas de metaplasia refiriéndose a estas como a pequeñas elevaciones blanquecinas o con aspecto en empedrado ubicadas en la mucosa de antro gástrico e incisura angularis.¹⁴

Cauzor y cols por su parte la describen como un engrosamiento de la mucosa con parches de fibrina rodeados de mucosa eritematosa que dan aspecto de empedrado grueso.³⁴

Al realizar la tinción las áreas de captación adquirieron un patrón con aspecto de parche, observando lesiones únicas o múltiples, en las áreas de captación múltiples se observaron como áreas aisladas o confluentes. En los casos donde fue planteada sospecha endoscópica de metaplasia intestinal, observamos múltiples áreas de captación. Llorens y cols también describen la morfología de las áreas captantes: encontrando como nosotros lesiones en parche, pero además describen también lesiones lineales,²⁴ estas últimas que no fueron hallados en nuestras descripciones.

En lo que respecta a los hallazgos histológicos, encontramos el reporte de metaplasia intestinal en áreas captantes y no captantes en un igual número de pacientes, Según nuestros hallazgos el 71,4% de las tinciones positivas se relacionaron con presencia de metaplasia intestinal, a su vez encontramos que las áreas no teñidas que resultaron con ausencia de metaplasia fue de 64,0% así, el índice de validez, medido como la capacidad global de la tinción en discriminar tanto metaplasia presente como ausente estuvo en el orden de 68,0%. Llorens y colaboradores²⁴ quien en su estudio también evaluó las áreas captantes y no captantes y su confirmación histológica obtuvo resultados discretamente superiores a los nuestros, encontrando una sensibilidad de 80,0%, y especificidad del 78,5%.

Entre las áreas captantes y no captantes se observó una variación en el tipo de metaplasia observada en dichas áreas, en este sentido llama la atención que la metaplasia intestinal incompleta, tipo II, la cual ha demostrado una estrecha relación con displasia,¹⁰ fue reportada en el 28% de las áreas captantes, y en las áreas no captantes fue reportada en el 4%. No encontramos bibliografía que pudiésemos comparar en este sentido.

Al evaluar las tasas de falsos positivos y falsos negativos, encontramos una tasa alta de 36,0% resultados falsos negativos, mientras que la tasa de falsos positivos fue 28,6%, es decir, un poco

más de 1/4 de la distribución no presenta metaplasia cuando la prueba dice que es positiva. Llorens P y col, estudian el valor predictivo positivo de esta técnica utilizada en el antro gástrico y encuentra, valor predictivo positivo de 63,16% y valor predictivo negativo de 89,47%.²⁴

No se han reportado efectos secundarios con el uso de azul de metileno, aunque el paciente debería ser informado de que la orina y las heces podrían tornarse verdosas. El azul de metileno, captado en las áreas alteradas permanece en la mucosa por pocos minutos.²⁶ En nuestro estudio solo 1 paciente reporto orinas verdosas en una oportunidad al día siguiente del procedimiento, a esta paciente se le realizó, hematología completa, y química sanguínea sin encontrar alteraciones.

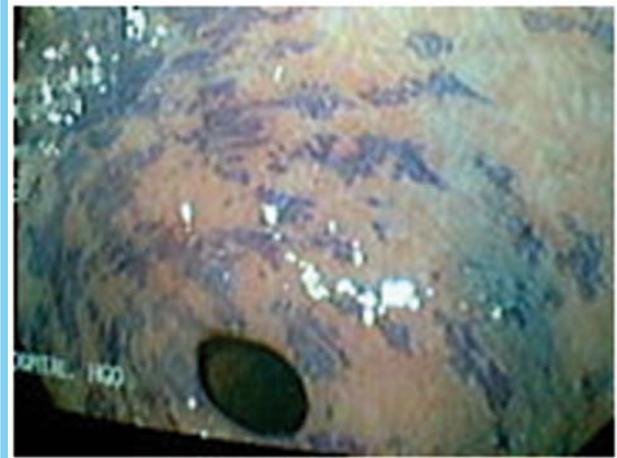
Conclusiones

La cromoendoscopia con azul de metileno de antro gástrico es una técnica útil en el diagnóstico de metaplasia intestinal principalmente, una tasa alta de 36,0% de resultados falsos negativos, con una tasa de falsos positivos del 28,6%, evidencian que este procedimiento sin duda es una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico de metaplasia intestinal en pacientes donde se sospecha la presencia de la misma e incluso podría utilizarse como un procedimiento de pesquisa para metaplasia intestinal.

El realce de las lesiones con la tinción permitió: delimitar con mayor exactitud los bordes de las lesiones sospechosas, su extensión y destacar un mayor número de lesiones desapercibidas en la endoscopia convencional.

La biopsia en un procedimiento endoscópico de importancia debido a que los cambios de metaplasia en la mucosa podrían pasar inadvertidos, por lo que se considera la biopsia como una herramienta que debería ser rutina en la endoscopia diagnóstica.

La tinción con azul de metileno es un procedimiento seguro, para ser aplicado en pacientes con sospecha endoscópica de metaplasia intestinal.



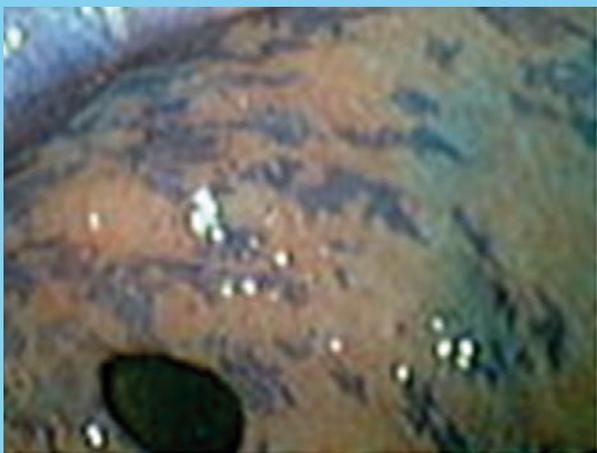
Anexos

MÚLTIPLES CON TENDENCIA A CONFLUIR



Anexos

LESIONES PLANAS ELEVADAS, MÚLTIPLES, AISLADAS.



Anexos

LESIONES PLANAS ELEVADAS

Referencias Bibliográficas

1. Yoshida S. Endoscopic diagnosis and treatment of early cancer in the alimentary tract. *Digestion* 1998;59 (5):502-508.
2. Correa P. A Human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-60.
3. Nakamura K. Cambios morfológicos de la mucosa gástrica con el aumento de la edad: línea que demarca el área de la mucosa fúndica sin metaplasia intestinal y su migración con el tiempo. En: *cáncer gástrico*. Editor Pedro Llorens, editorial lku 2001, p: 99-102.
4. Duarte I. Lecciones de anatomía patológica. Universidad Católica de Chile. [en línea, visitado el 15-06-08] disponible en: patologicaescuela.med.puc.cl/publ/anatomiapatologica/04Digestivo/4estomago_1.html - 39k -
5. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a

- clinical perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36 (5): S29-36.
6. Dinis-Ribeiro M. Chromoendoscopy for early diagnosis of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:831-838.
 7. Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein W. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995;42:420-3.
 8. Angulo N y Cols. concordancia en la aplicación de la clasificación de las gastritis crónicas propuestas por el grupo de trabajo de Houston. [en línea, visitado el 15-06-08] disponible en: med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v42n2/0023%20Concordancia.
 9. Llorens P. Tinciones vitales en endoscopia digestiva. En: *Temas de Endoscopia Digestiva*. Ed. G. Villa-Gómez y G. Machado. Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva. Revinter, 1997 P. 13-40.
 10. Clark CJ, Thirlby RC, Picozzi VJr, Schembre DB, Cummings FP, Lin E. Gastric Cancer, *Curr Probl Surg* 2006; 43: 566-670.
 11. Fennerty MB. Tissue staining. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:297-311.
 12. Dinis-Ribeiro M, Da Costa-Pereira A, Lopes C, Lara-Santos L, Guilherme M, Moreira-Dias L, Lomba-Viana H, Ribeiro A, Santos C, Soares J, Mesquita N, Silva R, Lomba-Viana R. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2003;57(4):498-504.
 13. Ratilal P, Pires E, Deus J, Novais L. Cromoendoscopia: Porque Colorir?. *GE - J Port Gastrenterol* 2002;9:340-346.
 14. Marín R, Gil MV, Castellano MM, Álvarez C, Belda O. Revisión de la aplicación clínica de los colorantes en cromosendoscopia digestiva y su formulación magistral. *Farm Hosp* 2006;30: 112-119.
 15. Canto MI, Setrakian S, Petras RE, Blades E, Chak A, Sivak MV Jr. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996;44:1-7.
 16. Fennerty MB, Sampliner RE, McGee DL, Hixson LJ, Garewal HS. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique. *Gastrointest Endosc* 1992;38: 696-8.
 17. Acosta MM, Boyce HW. Chromoendoscopy. Where is it useful? *J Clin Gastroenterol* 1998;27:13-20.
 18. Wong L, Adler D, Chand B, Conway J, Croffie J, et al. Chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66(4):639-649.
 19. Llorens P, Contreras L. Diagnostico de la metaplasia intestinal gástrica astral y angular por cromosendoscopia en sus etapas iniciales. *Gastr Latinoam* 2007;18:13-20
 20. Tatsuta M, Ishii H, Okuda S, Taniguchi H. Diagnosis of early gastric cancers in the upper part of the stomach by endoscopic Congo red-methylene blue test. *Endoscopy* 1984;16:131-134.
 21. Olliver C, Wild P, Sahay S, Dexter L, Hardie F. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003;362:373-374.
 22. Martínez Y, González J, Lecuna V, Fernández S. Evaluación endoscópica digestiva superior: uso de cromosendoscopia esofágica con azul de metileno. *GEN*. 2004;58(3):111-128.
 23. Tovar A, González S, Zuramay C, Ruiz M. Utilidad de la cromosendoscopia con azul de metileno en el diagnóstico de esófago de Barrett corto. *GEN*.2004;58(4):244-251.
 24. Dias C, Santiago M. Diagnostico Endoscopico de Duodenitis Giardiasica. Tinción con Azul de Metileno (Trabajo especial de Investigación para Especialización). Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2002.
 25. Páez R, Zuramay C, Pinto A, Ortega L, Tremont G, Ruiz J, Andrade M, Cobos M, Linares Y. Evaluación de la concordancia endoscópica y anatomopatológica de la cromosendoscopia con azul de metileno en el diagnóstico de la metaplasia gástrica duodenal: resultados preliminares. *GEN*.2005;59(1):45-48.
 26. Aparcerero, M. Cromosendoscopia en el diagnóstico del cáncer gástrico. *GEN*.1989;43(2):120-123.
 27. Ríos E, Álvarez T, Fernández R. Rol de la edad, gastritis crónica y metaplasia intestinal en la localización intragástrica de la infección por *Helicobacter pylori*. *Cuad Hosp Clín* 1997;43(1):15-23.
 28. Cardona H, Gutiérrez O, Becerra J, Pardo J, Colegial G, Rojas M, Parada M. Metaplasia intestinal de la unión esofagogastrica. Prevalencia, relación con reflujo gastroesofágico, *Helicobacter pilory* e histología gástrica. *Rev Gastroenterol* 2000; 15:95-102.
 29. Fernández E, Rojas F, González A, López M, Zamorano Y, Arismendi A, Valverde E, Santiago J, Canales C, Rodríguez G. Variabilidad diagnóstica del ultrasonido endoscópico en la detección de colédocolitiasis. *Endoscopia* 2005;17(2):46-58