

Expresión de Mucinas en Biopsias Gástricas Endoscópicas y su Asociación con Lesiones
Precursoras de Cáncer Gástrico en la Provincia de García - Rovira del Departamento de
Santander

Sergio Andrés Serrato Vargas

Protocolo de Trabajo de Grado Presentado como Requisito para Optar por el Título de
Especialista en Patología

Director

Julio Cesar Mantilla Hernández

Medico Patólogo - Especialista en Docencia Universitaria

Especialista en Antropología Forense

Codirector

Tania Mendoza Herrera

Medica Internista - Magister en Epidemiología

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de Medicina

Bucaramanga

2024

Tabla de Contenido

Introducción	15
1. Justificación	20
2. Pregunta de Investigación	25
3. Objetivos	26
3.1 Objetivo General	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4. Estado del Arte	27
4.1 Lesiones Precursoras del Cáncer Gástrico	27
4.1.1 <i>Atrofia Gástrica</i>	28
4.1.2 <i>Metaplasia Intestinal</i>	29
4.1.3 <i>Displasia gastrica</i>	31
4.2 Mucinas y Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico	32
4.2.1 <i>Mucinas en la Mucosa Gástrica Normal</i>	32
4.2.2 <i>Mucinas en Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico y Cáncer Gástrico</i>	34
4.3 Mucinas y Helicobacter Pylori	35
4.4 Diagnostico Actual de las Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico	37
4.4.1 <i>Endoscopia de Vías Digestivas Altas</i>	37
4.4.2 <i>Análisis Histopatológico</i>	38
5. Propósito	40
6. Diseño Metodológico	41
6.1 Diseño del Estudio	41
6.2 Población	41

6.3 Tamaño de Muestra	41
6.4 Criterios de Inclusión	43
6.5 Criterios de Exclusión	43
7. Procedimientos para Recolección de Información	44
7.1 Fases del Estudio	44
8. Materiales y Métodos	45
8.1 Inmunohistoquímica	45
8.2 Procesamiento de Tejidos	46
8.3 Uso de Mucinas para Inmunohistoquímica	47
9. Evaluación Crítica del Protocolo	49
9.1 Ventajas del Diseño	49
9.2 Desventajas del Diseño.	50
10. Variables	51
11. Instrumento del Estudio	58
12. Plan del Procesamiento de Datos	59
13. Consideraciones Éticas	61
14. Tratamiento de los Datos Personales	63
15. Cronograma	64
16. Presupuesto	65
17. Resultados	66
17.1 Sintomatología Inicial	66
17.2 Infección Por Helicobacter Pylori	67
17.3 Atrofia Gástrica	68

17.4 Actividad Inflamatoria	69
17.5 Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico	69
17.6 Expresión De Mucinas.	70
17.6.1 <i>Expresión de Mucinas Según Edad</i>	71
17.6.2 <i>Mucinas Según Sexo.</i>	72
17.6.3 <i>Expresión de Mucinas Según Presencia de Infección por Helicobacter Pylori</i>	73
17.6.4 <i>Expresión de Mucinas Según Lesión Precursora</i>	74
17.6.5 <i>Expresión de mucinas según actividad inflamatoria</i>	76
17.7 Lesiones Endoscópicas y Hallazgo Histopatológico	78
17.7.1 <i>Atrofia en Endoscópica y Hallazgo Histopatológico</i>	78
17.7.2 <i>Eritema en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico</i>	79
17.7.3 <i>Hemorragia en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico.</i>	80
17.7.4 <i>Hernia Hiatal en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico</i>	81
17.7.5 <i>Masa en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico</i>	82
17.7.6 <i>Metaplasia en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico</i>	83
17.7.7 <i>Metaplasia en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico</i>	84
17.7.8 <i>Ulcera en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico</i>	85
17.8 Lesiones Endoscópicas y Expresión de Mucinas	86
17.8.1 <i>Lesiones Endoscópicas y Expresión de MUC1</i>	86
17.8.1.1 <i>Atrofia en Endoscopia y Expresión de MUC1</i>	86
17.8.1.2 <i>Eritema en Endoscopia y Expresión de MUC1</i>	86
17.8.1.3 <i>Hemorragia en Endoscopia y Expresión de MUC1</i>	87
17.8.1.4 <i>Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión de MUC1</i>	88

17.8.1.5 Masa en Endoscopia y Expresión de MUC1	88
17.8.1.6 Masa en Endoscopia y Expresión de MUC1	89
17.8.1.7 Moniliasis en Endoscopia y Expresión de MUC1	89
17.8.1.8 Ulcera En Endoscopia y Expresión de MUC1	90
<i>17.8.2 Atrofia Endoscópica y Expresión de MUC2</i>	91
<i>17.8.3 Eritema en Endoscopia y Expresión de MUC2</i>	91
<i>17.8.4 Hemorragia en Endoscopia y Expresión de MUC2</i>	92
<i>17.8.5 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión De MUC2</i>	93
<i>17.8.6 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión de MUC2</i>	93
<i>17.8.7 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión de MUC2</i>	94
<i>17.8.8 Moniliasis en Endoscopia y Expresión de MUC2</i>	94
<i>17.8.9 Ulcera en Endoscopia y Expresión de MUC2</i>	95
<i>17.8.10 Atrofia En Endoscopia y Expresión de MUC5AC</i>	96
<i>17.8.11 Eritema en Endoscopia y Expresión de MUC5AC</i>	96
<i>17.8.12 Hemorragia en Endoscopia y Expresión de MUC5AC</i>	97
<i>17.8.13 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión de MUC5AC</i>	97
<i>7.8.14 Masa en Endoscopia y Expresión de MUC5AC</i>	98
<i>17.8.15 Metaplasia en Endoscopia y Expresión de MUC5AC</i>	99
<i>17.8.16 Moniliasis en Endoscopia y Expresión de MUC5AC</i>	99
<i>17.8.17 Moniliasis en Endoscopia y Expresión de MUC5AC</i>	100
18. Discusión y Conclusiones	101
19. Compromisos por Parte del Equipo Investigador	104
20. Conformación y Trayectoria del Grupo de Investigación	105

Bibliografía	106
ANEXOS	111

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Calculo del Tamaño de Muestra</i>	42
Figura 2. <i>Síntomas Iniciales.</i>	66
Figura 3. <i>Prevalencia de Infección por Helicobacter Pylori.</i>	67
Figura 4. <i>Severidad de la atrofia.</i>	68
Figura 5. <i>Mucinas expresadas y edad.</i>	71

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Variables a estudiar y su operacionalización.</i>	51
Tabla 2. <i>Resultado de la prueba para Helicobacter Pylori</i>	67
Tabla 3. <i>Actividad Inflamatoria.</i>	69
Tabla 4. <i>Progresión de la enfermedad.</i>	69
Tabla 5. <i>Expresión de las mucinas.</i>	70
Tabla 6. <i>Sexo y expresión de Mucinas</i>	72
Tabla 7. <i>Infección por Helicobacter Pylori y Expresión de Mucinas.</i>	73
Tabla 8. <i>Expresión de mucinas según tipo de lesión.</i>	74
Tabla 9. <i>Expresión de Mucinas Según Actividad Inflamatoria</i>	76
Tabla 10. <i>Lesión Endoscópica Reportada Atrofia y su resultado Histopatológico.</i>	78
Tabla 11. <i>Lesión Endoscópica Reportada Eritema y su resultado Histopatológico.</i>	79
Tabla 12. <i>Lesión Endoscópica reportada como hemorragia y su resultado Histopatológico.</i>	80
Tabla 13. <i>Lesión Endoscopia Reportada como Hernia Hiatal y su Resultado Histopatológico.</i>	81
Tabla 14. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Masa y su Resultado Histopatológico.</i>	82
Tabla 15. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Metaplasia y su Resultado Histopatológico.</i>	83
Tabla 16. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Moniliasis y su Resultado Histopatológico</i>	84
Tabla 17. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Ulcera y su Resultado Histopatológico.</i>	85
Tabla 18. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Atrofia y Expresión de MUC1</i>	86
Tabla 19. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Eritema y Expresión de MUC1</i>	86
Tabla 20. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Hemorragia de MUC1</i>	87
Tabla 21. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Hernia Hiatal y Expresión de MUC1</i>	88
Tabla 22. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Masa y Expresión de MUC1.</i>	88

Tabla 23. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Metaplasia y Expresión de MUC1.</i>	89
Tabla 24. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Moniliasis y Expresión de MUC1.</i>	89
Tabla 25. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Úlcera y Expresión de MUC1</i>	90
Tabla 26. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Atrofia y Expresión de MUC2</i>	91
Tabla 27. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Eritema y Expresión de MUC2.</i>	91
Tabla 28. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Hemorragia y Expresión de MUC2</i>	92
Tabla 29. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Hernia Hiatal y Expresión de MUC2</i>	93
Tabla 30. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Masa y Expresión de MUC2.</i>	93
Tabla 31. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Metaplasia y Expresión de MUC2</i>	94
Tabla 32. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Moniliasis y expresión de MUC2</i>	94
Tabla 33. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Úlcera y Expresión de MUC2.</i>	95
Tabla 34. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Atrofia y Expresión de MUC5AC.</i>	96
Tabla 35. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Eritema y Expresión de MUC5AC.</i>	96
Tabla 36. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Hemorragia y Expresión de MUC5AC.</i>	97
Tabla 37. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Hernia Hiatal y Expresión de MUC5AC</i>	97
Tabla 38. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Masa y Expresión de MUC5AC.</i>	98
Tabla 39. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Metaplasia y Expresión de MUC5AC</i>	99
Tabla 40. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Moniliasis y Expresión de MUC5AC</i>	99
Tabla 41. <i>Lesión Endoscópica Reportada como Úlcera y Expresión de MUC5AC.</i>	100

Lista de Anexos

Anexo 1. Instrumento para la recolección de la muestra	111
Anexo 2. Consentimiento informado	118

Resumen

Título: Expresión de Mucinas en Biopsias Gástricas Endoscópicas y su Asociación con Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico en la Provincia de García - Rovira del Departamento de Santander.

Introducción: Las mucinas son un conjunto de glicoproteínas expresadas en la mucosa gástrica que cumplen diversas funciones siendo la principal protección y regulación del medio local. El conocimiento de su patrón de expresión normal y clasificación ha generado expectativas en cuanto a su utilidad para definir pronóstico de las lesiones precursoras de cáncer gástrico en especial la metaplasia intestinal. Debido a la alta mortalidad y morbilidad del cáncer gástrico en general, buscamos establecer la relación entre la expresión de mucinas y las lesiones precursoras de cáncer gástrico en la provincia de García – Rovira del departamento de Santander. Esta zona es muy importante pues allí se han documentado numerosos casos de carcinoma gástrico, sin haberse hecho hasta el momento estudios que soporten la causa de este fenómeno. Se hará además correlación entre los hallazgos endoscópicos, las características clínicas de la población y la expresión inmunohistoquímica de mucinas con el fin de encontrar nuevas asociaciones que contribuyan a construir nuevas estrategias de prevención en todos los niveles sobre todo primaria.

Objetivo

Determinar el perfil de expresión inmunohistoquímico de mucinas en biopsias gástricas asociadas con metaplasia intestinal y lesiones precursoras de cáncer gástrico tomadas en centro de referencia de la provincia de García- Rovira del departamento de Santander.

Metodología

Se realizó un estudio observacional analítico tipo corte transversal en especímenes de biopsias gástricas recibidas para análisis anatomopatológico en el laboratorio Cypat SAS, solicitadas tras realización de endoscopias de vías digestivas en la ESE Hospital Regional de García – Rovira en Málaga (Santander). El estudio fue dividido en 3 etapas. La primera etapa tuvo una duración de 6 meses, durante la cual se seleccionaron las variables a analizar. En la segunda etapa, que tuvo una duración de 12 meses, donde se construyó y aplicó un instrumento que recogió las

variables antes elegidas, las cuales fueron consignadas en una base de datos en Excel que se exporto al software de análisis epidemiológico STATA12.

Impacto

Este trabajo surgió debido a la necesidad de establecer una línea de base de variables de riesgo relacionadas con la expresión de marcadores de inmunohistoquímica tipo mucinas en biopsias de lesiones precursoras de cáncer gástrico que permitan una detección temprana, una mejor correlación clínico patológica e impactar en calidad de vida a través del diagnóstico temprano de la patología neoplásica gástrica en una población cautiva del departamento de Santander.

Permitió además sentar las bases para plantear incluir la inmunohistoquímica en un programa de vigilancia y tamizaje para diagnóstico y contención de las secuelas dado que la patología neoplásica gástrica es la tercera neoplasia con mayor prevalencia en Colombia (8214 casos) liderando el desenlace de mortalidad con un 11.7% (GLOBOCAN 2020).

Palabras clave

Displasia, metaplasia, mucinas, cáncer, Helicobacter, Endoscopia

Abstract

Title: Expression of Mucins in Endoscopic Gastric Biopsies and its Association with Precursor Lesions of Gastric Cancer in the Province of García - Rovira, Santander, Colombia.

Background

Mucins are glycoproteins expressed in the gastric mucosa that fulfill various functions, which include protection and regulation of the local environment. Knowledge of its regular expression pattern and classification has generated expectations regarding its usefulness in defining outcomes for gastric cancer precursor lesions, primarily intestinal metaplasia. Due to the high mortality and morbidity of gastric cancer in general, we sought to establish the relationship between the expression of mucins and the precursor lesions of gastric cancer in the province of García-Rovira in the department of Santander. This area is significant because numerous cases of gastric carcinoma have been documented there, without studies having been carried out to date to support the cause of this phenomenon. An evaluation will also be made comparing the endoscopic findings, the population's clinical characteristics, and mucins' immunohistochemical expression to find new associations that contribute to building new prevention strategies at all levels, mainly primary care.

Objective

The primary objective of this study was to determine the immunohistochemical expression profile of mucins in gastric biopsies associated with intestinal metaplasia and gastric cancer precursor lesions taken at the reference center in the province of García-Rovira, department of Santander.

Methodology

A cross-sectional analytical observational study was carried out on specimens of gastric biopsies received for anatomopathological analysis at the Cypat SAS laboratory, which was requested after performing endoscopies of the digestive tract at the ESE Hospital Regional de García – Rovira in Málaga (Santander). The study was divided into three stages. The first stage lasted six months,

during which the variables to be analyzed were selected and uploaded to an Excel database that was later exported to the epidemiological analysis software STATA12. In the second stage, which took twelve months, an instrument for analyzing the previously chosen variables was built and applied.

Impact

This study originated due to the need to establish a baseline of risk variables related to the expression of mucin-type immunohistochemistry markers in biopsies of gastric cancer precursor lesions that allow early detection, a better clinical pathological assessment, and an impact on quality of life through early diagnosis of gastric neoplastic pathology in a captive population of the department of Santander.

It also laid the groundwork to consider including immunohistochemistry in a surveillance and screening program for diagnosis and mitigation of sequelae since gastric neoplastic pathology is the third most prevalent neoplasm in Colombia (8,214 cases), leading the mortality outcome with 11.7% (GLOBOCAN 2020).

Keywords

Dysplasia, metaplasia, mucins, cancer, Helicobacter, Endoscopy

Introducción

Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular sintetizadas por células epiteliales especializadas. Estas glicoproteínas son las principales componentes de la capa mucosa protectora del tracto gastrointestinal donde tienen un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis del epitelio. (1)

Ya se han identificado doce tipos de mucinas: Muc1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6, 7, 8, 9, 11 y 12. Las mucinas Muc1, Muc5a y Muc6 están presentes en la mucosa gástrica normal, mientras que la expresión de Muc2 es la típica del epitelio intestinal con células caliciformes. Dependiendo de la expresión de mucinas, la metaplasia se puede dividir en dos grupos: metaplasia gástrica y metaplasia intestinal. Muc5a, Muc6 y galactosa son marcadores del fenotipo gástrico, mientras que Muc2 y CD-10 son del subtipo intestinal. Similar a la metaplasia, una subclasificación de cáncer bien diferenciado (intestinal de Lauren) en fenotipos se estableció para comprender mejor el comportamiento biológico de estas lesiones. Este tipo también se conoce como adenocarcinoma de tipo intestinal, que se subclasifica en diferentes fenotipos basados en la expresión de mucinas: tipos gástricos, intestinales, mixtos o indeterminados. Los tipos gástricos y mixtos muestran un comportamiento más agresivo, con mayor potencial de invasión y metástasis (incluso en fases tempranas, similar a carcinoma gástrico indiferenciado) (2)

Estadísticas mundiales recientes clasifican al cáncer gástrico en el quinto lugar en cuanto a incidencia y en tercer lugar en cuanto a mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo, lo cual lo hace un gran problema de salud pública. La enfermedad se asocia con frecuencia a un mal pronóstico debido a la detección tardía, siendo para ese entonces muy limitada la posibilidad de tratamiento con intención curativa. El cáncer gástrico evoluciona en una secuencia de eventos de instauración progresiva. Estos pasos incluyen gastritis crónica, metaplasia intestinal gástrica,

displasia y cáncer gástrico temprano y avanzado. la metaplasia intestinal que se define como reemplazo de la mucosa gástrica normal por epitelio intestinal en respuesta a la inflamación gástrica crónica, está presente en aproximadamente una cuarta parte (19 a 30 %) de las personas en todo el mundo y se caracteriza por lesiones gástricas de fenotipo específico de intestino delgado donde las células caliciformes y los enterocitos reemplazan a las células de la mucosa gástrica. (3)

La expresión de varias mucinas se ha relacionado con metaplasia intestinal y su transición hasta lesiones neoplásica en el estómago. *Rachel Gingold-Belfer et al* Examinaron la relación entre los niveles de expresión de POPDC1 y POPDC3 y los de las mucinas MUC2, MUC5, MUC17, MUC3A y MUC12 En comparación con los tejidos gástricos normales, las cinco mucinas mostraron una expresión significativamente elevada en muestras de cáncer gástrico y metaplasia intestinal con una extensión significativa; sin embargo, se observó escasa elevación en metaplasia intestinal focal. (3)

Aunque la clasificación de Lauren da información importante en la práctica clínica no es concluyente desde el punto de vista diagnóstico ni de tratamiento. La clasificación de Lauren no distingue el origen intestinal o gástrico en los tumores clasificados inicialmente como de origen intestinal especialmente los más diferenciados. Significativos avances en inmunohistoquímica usando mucinas han demostrado que los tumores de tipo diferenciado pueden subclasificarse en tres grupos distintos en función del fenotipo de mucina expresado: foveolar, intestinal y combinado. En la literatura, la incidencia de fenotipo foveolar en cáncer gástrico temprano diferenciado va del 7,9% al 23,9%. Los fenotipos de mucina de tipo gástrico deben distinguirse de los otros fenotipos de cáncer gástrico temprano diferenciado debido a su mayor potencial maligno en las fases incipientes de invasión y metástasis. Los adenocarcinomas diferenciados de fenotipo foveolar temprano tienen tendencia a un mayor tamaño y exhiben tasas más altas de invasión de

la submucosa que el fenotipo intestinal. *Koseki et al* informaron una incidencia significativamente mayor de invasión linfática, invasión venosa y metástasis en los ganglios linfáticos en el cáncer gástrico temprano de tipo gástrico en comparación con el de tipo intestinal según la clasificación en base a mucinas. Por lo tanto, es importante identificar correctamente los adenocarcinomas gástricos diferenciados en una etapa temprana y discriminar el tipo intestinal o foveolar de los cánceres gástricos tempranos diferenciados. (4)

La determinación por medio de inmunohistoquímica del fenotipo de estas lesiones en base a la mucina expresada es un método fácil y económico para hacer la diferenciación entre el fenotipo foveolar o el fenotipo intestinal en el cáncer gástrico temprano y diferenciado. La identificación precisa del tipo foveolar, de peor pronóstico, permite la posibilidad de lograr un estudio más detallado de la lesión antes de considerar un tratamiento de tipo endoscópico a favor de un tratamiento quirúrgico de mayor extensión. (4).

La infección crónica por *H. pylori* puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la metaplasia intestinal. Aunque ha habido varias controversias, la metaplasia intestinal ha sido considerada como un estado precanceroso y podría progresar a cáncer gástrico luego de que transcurran varias lesiones previas. Sin embargo, *H. pylori* generalmente desaparece en el estómago humano después de la metaplasia intestinal y la asociación entre los cambios epiteliales gástricos y la infección crónica por *H. pylori* aún no está clara. (5).

La expresión de MUC5AC en el epitelio gástrico humano puede ser inhibida por *Helicobacter Pylori* y de esta forma facilitar la colonización. Por el contrario, el aumento de la expresión de MUC6 puede ayudar a inhibir la colonización. (6).

El fenotipo de mucina en el cáncer gástrico está relacionado con el crecimiento y la malignidad biológica del tumor, En especial el cáncer gástrico de tipo diferenciado con fenotipo

gástrico ya que puede mostrar un comportamiento agresivo. Por lo tanto, la malignidad biológica del cáncer gástrico de tipo diferenciado con el fenotipo gástrico según la clasificación en base a mucinas se consideró superior al tipo intestinal. Sin embargo, en los últimos años, entre los cánceres gástricos de tipo diferenciado con fenotipo gástrico, se ha aclarado la existencia de tumores con atipia de bajo grado como el adenocarcinoma extremadamente bien diferenciado. El fenotipo gástrico del adenocarcinoma diferenciado a menudo es difícil de distinguir de la mucosa normal o del epitelio regenerativo debido a su atipia de bajo grado. (7).

Las mucinas gástricas tienen un papel clave en la protección y buen funcionamiento de la mucosa gástrica y se encuentran alteradas en el contexto de neoplasias. El cáncer gástrico se puede caracterizar por su fenotipo de mucina. El fenotipo intestinal (expresión aislada de MUC2) representa las neoplasias en estadio más avanzado y de peor pronóstico. En los últimos años, la centralidad de MUC1 como mediador clave de la señalización de catenina wnt- β ha llevado a la identificación de polimorfismos de MUC1 que pueden influir en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en un individuo determinado. La investigación futura definirá los roles de la tinción inmunoquímica de MUC1 y las pruebas genéticas para la detección de poblaciones de alto riesgo, y examinará la orientación terapéutica de MUC1 para el tratamiento del cáncer gástrico. (8).

Dado el alto impacto del cáncer gástrico en cuanto a mortalidad, morbilidad, pérdida de calidad de vida y costo para los sistemas de salud es necesario realizar trabajos de investigación encaminados a lograr un diagnóstico temprano de lesiones precursoras de esta neoplasia sacando ventaja de su progresión bien establecida por pasos y patrones de expresión inmunohistoquímico de los mismos. Se busca a través del presente estudio sentar las bases para mejorar el diagnóstico temprano a través de establecer asociaciones útiles que ayuden a reducción de la carga de esta enfermedad en particular. Dicho estudio será realizado en la población de Málaga, capital de la

provincia de García – Rovira del departamento de Santander dados sus altos índices de neoplasias gástricas que hasta la fecha no han sido estudiados a profundidad.

1. Justificación

En Colombia, según GLOBOCAN, en 2018 se detectaron 7419 casos nuevos de cáncer gástrico (7,3 %), de los cuales murieron 5505. El cáncer gástrico ocupó en incidencia para ese año el tercer lugar, luego del cáncer de mama y próstata, seguido por el cáncer de pulmón y colorrectal. Para el 2018 el cáncer gástrico representó la primera causa de mortalidad por cáncer (13,7 %). El riesgo de desarrollar cáncer gástrico se incrementa con la edad, ocurre con mayor frecuencia entre los 50 y 80 años y es poco frecuente en personas menores de 30 años. A pesar de la importante carga de enfermedad, en Colombia no existe ningún programa de control y prevención de cáncer gástrico, ni tampoco es catalogado como un problema de salud pública. Los trabajos de investigación existentes demuestran que la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico presentan estadios avanzados al momento del diagnóstico lo cual refleja la corta supervivencia. (9)

La atrofia gástrica se caracteriza por procesos inflamatorios crónicos de la mucosa gástrica que conducen a la pérdida de las glándulas apropiadas y a una reducción de la función secretora gástrica. Se sabe que la atrofia gástrica extensa, que se asocia con el estado de aclorhidria o hipoclorhidria, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer gástrico. La relación entre *H. pylori* y el cáncer gástrico depende de los factores que determinan la gravedad y la velocidad de progresión de la atrofia gástrica. Varios estudios muestran, además, que las condiciones precancerosas, incluida la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal gástrica, son indicadores de un mayor riesgo de cáncer gástrico en comparación con la gastritis crónica que no cursen con estas lesiones. (10)

Es bien conocida la hipótesis de que el cáncer gástrico se desarrolla a través de una cascada de lesiones precursoras después de la infección por *Helicobacter Pylori*. Un estudio holandés mostró que el riesgo de cáncer gástrico se incrementa con cada paso que se avanza en esta cascada. La incidencia anual de cáncer gástrico a los 5 años después del diagnóstico de metaplasia intestinal es del 0.25% . El riesgo de cáncer gástrico en individuos con atrofia gástrica varía de acuerdo con la gravedad de la misma; además, se reportó una alta razón de tasa ajustadas (adjusted rate ratio [RR]) de cáncer gástrico en los pacientes con atrofia grave corporal, de 5,76, en comparación con pacientes que tuvieran poca atrofia o no la tuvieran. (11)

La metaplasia intestinal gástrica se define como la sustitución del epitelio gástrico por dos tipos de epitelio de tipo intestinal, que se pueden ver mediante tinción con hematoxilina-eosina: (1) enterocitos absorbentes con borde en cepillo junto con células caliciformes; y (2) células columnares con citoplasma espumoso, pero sin borde en cepillo. (10)

El riesgo de cáncer gástrico también depende de la extensión y el fenotipo de la metaplasia intestinal. Se habla de metaplasia intestinal completa cuando la mucosa del estómago se parece histológicamente a la mucosa del intestino delgado. Por otra parte, se habla de metaplasia intestinal incompleta cuando el epitelio de la mucosa gástrica se parece a la mucosa colónica. La metaplasia intestinal puede clasificarse como tipo I, II y III de acuerdo con el fenotipo de la mucina. La metaplasia intestinal tipo I completa (solo expresa sialomucinas) y tipo III incompleta (expresa sulfomucinas). La metaplasia intestinal tipo II incompleta es un híbrido que expresa una mezcla de mucinas gástricas e intestinales. (11)

En el estudio holandés, la incidencia anual de cáncer gástrico a los 5 años del diagnóstico de metaplasia intestinal es de 0,25 %. Otro estudio epidemiológico sugiere que los pacientes con metaplasia intestinal tienen 10 veces más riesgo de desarrollar cáncer gástrico. En un estudio chino

realizado en una zona de alto riesgo de cáncer gástrico, los residentes con lesiones precancerosas fueron seguidos por 5 años, y el OR para cáncer gástrico en los sujetos con metaplasia intestinal fue de 17,1 a 29,3. (11)

Anteriormente conocida como neoplasia intraepitelial o neoplasia no invasiva, la displasia gástrica se define actualmente como cambios neoplásicos inequívocos del epitelio gástrico sin evidencia de invasión del estroma. La displasia de bajo grado presenta un desorden arquitectónico mínimo con atipia citológica de leve a moderada y actividad mitótica. arquitectura glandular. El riesgo de progresión del cáncer gástrico aumenta sustancialmente de displasia de bajo grado (4–18 %) a displasia de alto grado (hasta 69 %). Además, dentro de un año desde el diagnóstico inicial, los pacientes con displasia de bajo grado y displasia de alto grado tienen un riesgo de desarrollar cáncer gástrico, respectivamente, de 2,1% y 24,9%. (12)

No todos los cánceres gástricos obedecen a esta secuencia, y sabemos que también se ha descrito una progresión mucho más rápida para algunos cánceres del tipo difuso, particularmente en personas jóvenes y con susceptibilidad genética. Sin embargo, la secuencia de Pelayo-Correa sigue explicando la mayoría de los cánceres gástricos. Identificamos entonces un primer desafío que se refiere a la calidad de los estudios endoscópicos rutinarios y su rendimiento en la identificación de lesiones premalignas y cánceres tempranos. Además, las decisiones clínicas se toman con base en los informes endoscópicos e histopatológicos que, la mayoría de las veces, no buscan condiciones premalignas y se limitan a tomar biopsias del antro, olvidando la historia natural de la enfermedad y no clasificando el riesgo real para cáncer gástrico ni su seguimiento pertinente. Un entrenamiento consciente y dirigido a la evaluación de cambios sutiles de la mucosa muy probablemente incrementaría el diagnóstico de lesiones tempranas. (11)

A pesar de los significativos avances en diagnóstico temprano y tratamiento integral del cáncer gástrico, sin embargo, esta enfermedad continúa siendo un importante problema de salud pública aun con significativa morbilidad y mortalidad; llegando a incluso a ocupar el primer o los primeros lugares de mortalidad por neoplasias. El limitante principal de la detección temprana de muchos tumores gástricos es la ausencia de síntomas hasta estadios avanzados de enfermedad sin posibilidad curativa certera. El tratamiento de la enfermedad avanzada se fundamenta en ciclos de quimioterapia fundamentados en distintos esquemas. El costo mensual de un paciente con cáncer gástrico puede alcanzar hasta \$10.653 dólares. Un estudio de Knopf et al. estimó un costo mayor del cáncer gástrico respecto a otras neoplasias. Según datos del US National Cancer Institute el costo global del cáncer gástrico fue de 1.82 billones de dólares para el año 2010.(13)

En Colombia la carga de enfermedad respecto a cáncer gástrico difiere respecto a países de características epidemiológicas similares debido que presenta alta incidencia de la enfermedad, pero la carga de enfermedad reportada en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) es menor. Se estimó que en Colombia la tasa es de 304/100.000 habitantes; sin embargo, dada la escarpada geografía colombiana que impide acceso a servicios de salud de mucha población, se cree puede haber un importante subregistro. Aun con la AVAD estimada se considera a Colombia como un país de alta incidencia de cáncer gástrico teniendo en cuenta que los reportes realizados indican un número significativo de defunciones respecto a las consultas por la enfermedad. lo anterior justifica la búsqueda activa mediante programas de tamizaje con el fin de disminuir la carga de enfermedad.(14)

Este trabajo busca establecer un método de detección temprana de lesiones precursoras de cáncer gástrico con alto impacto en el desarrollo de posteriores tumores de alto grado a través del diagnóstico histopatológico y las técnicas de inmunohistoquímica. el desarrollo del estudio en una

población cautiva del departamento de Santander brindara información crucial para la creación, fortalecimiento y establecimiento de programas de detección temprana del cáncer gástrico en nuestra región; buscara además establecer asociaciones entre los hallazgos endoscópicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos entre las lesiones precursoras de cáncer gástrico y su posible impacto pronostico teniendo como precedente la literatura disponible. hasta el momento no se han realizado estudios de esta naturaleza en el oriente colombiano por lo que sus resultados serán una base útil no solo para sus propósitos iniciales sino para investigaciones posteriores.

2. Pregunta de Investigación

¿La expresión del perfil de expresión inmunohistoquímico de mucinas en biopsias gástricas es un biomarcador determinante en el diagnóstico de metaplasia intestinal y lesiones precursoras de cáncer gástrico tomadas en centro de referencia de la provincia de García- Rovira del departamento de Santander?

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Determinar el perfil de expresión inmunohistoquímica de mucinas en biopsias gástricas asociado con metaplasia intestinal y lesiones precursoras de cáncer gástrico tomadas en centro de referencia de la provincia de García- Rovira del departamento de Santander.

3.2 Objetivos Específicos

Establecer la prevalencia de mucina con mayor expresión en biopsias gástricas con lesiones precursoras de cáncer gástrico.

Definir la asociación entre la expresión de mucinas con los hallazgos endoscópicos de las lesiones precursoras de cáncer gástrico.

Evaluar la relación entre la infección por *Helicobacter Pylori* y la expresión de mucinas en las biopsias gástricas con lesiones precursoras de cáncer gástrico.

Caracterizar la población estudiada y la expresión inmunohistoquímica de mucina en las biopsias gástricas y su relación con lesiones precursoras de cáncer gástrico en la provincia de García – Rovira del departamento de Santander.

4. Estado del Arte

4.1 Lesiones Precursoras del Cáncer Gástrico

Pelayo Correa propuso por primera vez en 1975 un modelo progresivo de carcinogénesis gástrica, que ha mejorado significativamente la comprensión de la patogenia del adenocarcinoma gástrico intestinal, permitiendo que se instauren medidas eficaces de prevención del cáncer gástrico. La llamada cascada de Correa inicia con la aparición de gastritis crónica, posiblemente evolucionando a gastritis atrófica (es decir, pérdida de glándulas apropiadas) con el desarrollo de metaplasia intestinal. La adquisición progresiva de mutaciones en el ADN y alteraciones moleculares conduce a la displasia epitelial. Cuando las células neoplásicas consiguen invadir el estroma circundante, logran el paso final del carcinoma invasivo. (15)

Algunos cánceres gástricos no siguen esta secuencia, habiéndose descrito una progresión mucho más rápida para algunos cánceres del tipo difuso, particularmente en personas jóvenes y con susceptibilidad genética. Sin embargo, la secuencia de Pelayo-Correa sigue explicando la mayoría de los cánceres gástricos.; sin embargo, aún no se puede concluir el verdadero rendimiento diagnóstico de los estudios endoscópicos rutinarios y su utilidad en la identificación de lesiones premalignas y cánceres tempranos. (11)

El cáncer gástrico es multifactorial, se trata de una compleja interacción de agentes infecciosos (*Helicobacter pylori* y virus de Epstein Barr), ambientales (alta ingesta de sal, consumo de tabaco y dietas pobres en fibra, frutas y verduras) y genéticos (antecedentes familiares con cáncer gástrico). El agente causal más importante es el *Helicobacter Pylori*, una bacteria cuya infección se adquiere en la infancia y, en ausencia de un tratamiento adecuado, puede persistir

durante el ciclo vital completo; esto provoca una respuesta inflamatoria crónica que condiciona de manera variable al desarrollo de atrofia, metaplasia, displasia y, por último, Cáncer gástrico.(9)

4.1.1 Atrofia Gástrica

La definición de atrofia mucosa incluye tanto la desaparición como la transformación (intestinal y/o pseudopilórica) de las glándulas gástricas nativas. La atrofia de la mucosa produce cambios funcionales que afectan la producción de ácido y la secreción de pepsinógeno y gastrina. La atrofia de la mucosa gástrica es la génesis del cáncer gástrico no relacionado con alteraciones genéticas. (16)

Debido a que el cáncer gástrico se desarrolla a través de un largo período que puede ir de algunos años hasta décadas, la frecuencia de atrofia gástrica es muy baja antes de los 40 años (<5 %) y el porcentaje de pacientes con cáncer gástrico menores de 40 años corresponde al 5,9 %; en consecuencia, la presencia de lesiones precancerosas y su identificación pueden tomar varios años; por lo cual el seguimiento endoscópico en pacientes con alto riesgo puede ayudar a identificar lesiones malignas en estado temprano cuando son todavía operables y tienen alta probabilidad de curación. Un estudio con seguimiento a 10 años reportó que las cifras de progresión a cáncer gástrico para pacientes con gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia leve y displasia grave son de 0,8 %, 1,8 %, 4 % y 33 %, respectivamente. Un estudio previo de Pelayo Correa realizado en una zona de alta incidencia de cáncer gástrico reportó una prevalencia de gastritis crónica atrófica del 57 %, metaplasia intestinal del 38 % y displasia del 10 % en individuos mayores de 40 años.(9)

4.1.2 Metaplasia Intestinal

La metaplasia intestinal es definida como el reemplazo de la mucosa gástrica nativa por un epitelio con diferenciación intestinal. Se asocia con un riesgo estimado de cáncer gástrico de 0,13 a 0,25 % por año. Se estima que el promedio de tiempo de progresión a cáncer gástrico en pacientes con metaplasia intestinal es de 6,1 años. Se reconocen tres subtipos principales de metaplasia intestinal. La más frecuente es la metaplasia intestinal tipo I (completa o de tipo intestino delgado), que se caracteriza por enterocitos maduros mezclados con células de Paneth y células caliciformes productoras de sialomucinas, con una expresión considerablemente disminuida de mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC y MUC6) y una expresión significativa de mucina intestinal. (MUC2). El tipo II (incompleto o inmaduro, tipo colónico) células columnares en varios estadios de diferenciación y células caliciformes que secretan sialomucinas neutras/ácidas; así como ausencia de células con función absortiva. El tipo III (incompleto) se define por la presencia de células columnares que secretan sulfomucinas ácidas. Tanto el tipo II como el III expresan MUC1, MUC5AC y MUC6. Las diferencias entre la metaplasia intestinal completa e incompleta también se destacan por la diferente expresión de los factores de transcripción gástricos (SOX2) e intestinales (CDX2): mientras que CDX2 se expresa en todos los tipos de metaplasia intestinal, SOX2 es negativo en el 93% de las metaplasias intestinales completos y positivo en el 85% de los tipos incompletos. A pesar de que algunos autores sugieren que la metaplasia intestinal incompleta se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico, no se ha documentado evidencia concluyente de diferencias en la progresión del cáncer entre los tipos de metaplasia intestinal, y actualmente no es recomendada la caracterización de la metaplasia intestinal en la práctica clínica. (16)

La metaplasia intestinal tiene tendencia a aparecer primero en la incisura angularis y se extiende a la mucosa adyacente del antro y luego del cuerpo. Un estudio que revisa los modelos de distribución de la metaplasia intestinal muestra que su extensión tiene una importante asociación con incremento en el riesgo de cáncer gástrico. En conclusión, se ha propuesto que la distribución de la metaplasia intestinal, más que el subtipo, puede ser de mayor valor predictivo de riesgo para cáncer gástrico. (11)

La eficacia de la erradicación de *Helicobacter pylori* para lograr la regresión de atrofia gástrica y en la reducción del riesgo de progresión del cáncer gástrico está bien documentada. El llamado “punto de no retorno” representa una etapa en la carcinogénesis gástrica en la que la erradicación de *Helicobacter pylori* no conduce a ventajas sustanciales en términos de regresión histológica y reducción del riesgo de cáncer gástrico. Aunque la cascada de Correa es descrita como un proceso lineal, la carcinogénesis gástrica puede ser un proceso versátil. Las lesiones preneoplásicas pueden evolucionar o involucionar, e incluso la progresión puede saltarse abruptamente algunas etapas teóricas. Diferentes estudios han sugerido que el punto de no retorno puede ser la etapa de metaplasia intestinal; sin embargo, también se ha informado el retroceso de metaplasia intestinal a gastritis crónica y atrofia gástrica. Por lo cual, estos resultados sugieren que la metaplasia intestinal es una condición con baja probabilidad de regresión después de la erradicación de *Helicobacter pylori*. Las alteraciones moleculares irreversibles que inducen el punto de no retorno siguen siendo objeto de estudio. (15)

4.1.3 Displasia gastrica

La última clasificación de la OMS define la displasia gástrica/neoplasia intraepitelial como una modificación inequívocamente neoplásica del epitelio del estómago sin evidencia de invasión del estroma. Las dos grandes categorías de displasia en el estómago son los tipos intestinal y foveolar (gástrico); sin embargo, algunos casos son mixtos. Otros subtipos incluyen displasia de criptas/fosas gástricas y displasia serrada. La displasia ocurre de novo o dentro de lesiones benignas preexistentes, como un pólipo de glándula fúndica o un pólipo hiperplásico. La displasia, independientemente del subtipo morfológico, se define como de bajo o alto grado, según la clasificación de la OMS, que considera como criterios diagnósticos la atipia del núcleo, la actividad mitótica, la diferenciación citoplasmática y la alteración de la arquitectura glandular. (16)

Tanto las características arquitectónicas como las citológicas son importantes en la evaluación de la displasia de bajo y alto grado. En la displasia de bajo grado, los cambios en la arquitectura son relativamente leves y se caracterizan por apiñamiento y desorden glandular, ramificación glandular leve y gemación glandular inusual. Los núcleos muestran hipercromasia y elongación, actividad mitótica de leve a moderada, tienen una polaridad basal y mantienen la polaridad nuclear. La displasia de alto grado muestra una arquitectura más compleja con un marcado apiñamiento y desorden glandular, glándulas muy próximas con pliegues intraluminales y formaciones cribiformes. Con frecuencia se observan ramificaciones y brotes glandulares. La atipia citológica es más severa con actividad mitótica muy aumentada y presencia de mitosis atípicas. Los núcleos suelen alcanzar la superficie luminal del citoplasma celular, presentando

pérdida de polaridad nuclear y aspecto redondeado vesicular. En el carcinoma invasivo, se observa infiltración de la lámina propia por glándulas o células neoplásicas individuales. (17)

Los pacientes con displasia generalmente son hombres y 10 años más jóvenes que sus familiares con cáncer gástrico (61,35 años para displasia y 70 años para cáncer gástrico).(9)

La displasia puede encontrarse en cualquier parte del estómago, pero la mayoría de las veces se encuentra en el antro. También la mayoría de las veces la displasia se descubre incidentalmente durante endoscopias de tamizaje. El riesgo real de progresión de la displasia a carcinoma no está claro. Es difícil establecer la historia natural de la displasia. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la displasia de alto grado tiene un alto riesgo de progresar a carcinoma o cursar con carcinoma sincrónico. Se han reportado cifras que varían del 60 % al 85 % en un intervalo de 4 a 48 meses. También se sabe que el 25 % de los pacientes con displasia de alto grado al cabo de 1 año han progresado a carcinoma. (9).

4.2 Mucinas y Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico

4.2.1 Mucinas en la Mucosa Gástrica Normal

Las mucinas son glicoproteínas del moco gástrico que protegen la mucosa gástrica y normalmente se expresan en tejido gástrico normal. Su sobreexpresión y disminución de la respuesta inmune se asocian a transformación neoplásica. Sus niveles se correlacionan con el origen histológico del tumor (p. ej., MUC5AC es secretado por las células foveolares del cuerpo y del antro, y MUC6 por las glándulas pilóricas). Su expresión puede ser útil en aspectos diagnósticos y terapéuticos. Se han identificado doce genes de mucina que codifican la parte

proteica de las mucinas (apomucinas): MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC8, MUC9, MUC11 y MUC12. En particular, los genes MUC2, MUC5AC, MUC5B y MUC6 se mapearon en un grupo en el cromosoma 11p15.5; y MUC3, MUC11 y MUC12 se han mapeado en otro grupo en el cromosoma 7q22. (16)

La mucosa gástrica normal produce principalmente mucinas neutras, excepto las células secretoras de moco de las glándulas del cuello que secretan mucinas ácidas. La mucosa gástrica normal muestra otros tipos de células que expresan específicamente MUC1, MUC5AC y MUC6, estas dos primeras mucinas se encuentran en el epitelio foveolar superficial (MUC5AC también se expresa mucho en las células del cuello mucoso del antro), mientras que MUC6 se expresa en el cuello mucoso. células del cuerpo y glándulas más profundas del antro. La mucosa gástrica normal no expresa MUC2. (16)

El daño de la mucosa gástrica resulta de un desequilibrio entre los factores agresores y defensivos. Varios factores como la capa de moco-bicarbonato, las prostaglandinas y los factores de crecimiento ayudan en la protección de la mucosa gástrica. De estos factores, la capa de moco es la primera capa de defensa y juega un papel importante en el bloqueo de los factores agresores. El mantenimiento de un gradiente de pH entre la superficie de las células epiteliales y la luz gástrica es la propiedad protectora más importante del moco. El moco gástrico también juega un papel en el transporte del pepsinógeno producido por las células principales y la inhibición de su activación en pepsina (Tasman-Jones, 1985). Además, la capa de moco adherente actúa como una barrera para la pepsina luminal, protegiendo así a la mucosa subyacente de la digestión proteolítica (Allen y Flemstrom, 2005). Las estructuras complejas de oligosacáridos que están unidas a las repeticiones en tándem de las proteínas del núcleo de mucina ayudan a crear una estructura especial organizada. Debido al impedimento estérico de la glicoproteína de mucina, las moléculas grandes

y los microorganismos quedan excluidos de la superficie del epitelio gástrico. Las mucinas, por su naturaleza higroscópica, mantienen la hidratación por encima de la superficie celular. Además de proteger el epitelio gástrico, las mucinas también desempeñan un papel en otras funciones biológicas, como el secuestro de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas. (18)

4.2.2 Mucinas en Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico y Cáncer Gástrico

Los patrones de expresión de las mucinas en los diferentes tipos de metaplasia intestinal permiten identificar dos patrones. Un patrón se define por la reducción en la expresión de mucinas “gástricas” (MUC1, MUC5AC y MUC6) y otro por la expresión de mucina intestinal MUC2, que corresponde al tipo I o metaplasia intestinal completa. Un tercer patrón se define por la coexpresión de "mucinas gástricas" (MUC1, MUC5AC y MUC6) junto con la mucina MUC2, que abarca la metaplasia intestinal tipo II y III. La metaplasia intestinal tipo II representa una forma transicional o transitoria que posteriormente se transforma en metaplasia intestinal completa (tipo I) o incompleta tipo III. (18)

Varios estudios demostraron que la metaplasia intestinal tipo III tiene un mayor riesgo de transformación a malignidad que la metaplasia intestinal tipo I y II. Ha sido destacada la subexpresión de MUC1, MUC5AC y MUC6, tanto en células caliciformes como en células columnares. Además, se ha demostrado la expresión de novo de MUC2 intestinal, con >75% de células positivas con patrón citoplasmático difuso en células caliciformes. En concreto, en metaplasia intestinal tipo I o completa se observa la expresión de mucina intestinal MUC2 y la expresión ausente o disminuida de MUC1, MUC5AC y MUC6. En cambio, en el tipo II/III, o

metaplasia intestinal incompleta, hay coexpresión de MUC2 y las otras mucinas que normalmente se expresan en el estómago. (16)

La expresión de MUC5AC y MUC6 se detecta más fácilmente en displasia gástrica en comparación con la metaplasia intestinal, donde normalmente se expresa MUC2. MUC5AC y MUC6 muestran un patrón de expresión citoplasmático difuso en células columnares, mientras que la expresión de MUC2 muestra un patrón citoplasmático difuso en células caliciformes. (16)

El cáncer gástrico puede ser dividido en dos fenotipos gástrico e intestinal. Los fenotipos gástricos e intestinales del cáncer gástrico por inmunohistoquímica son determinados mediante MUC5AC y MUC6 como marcadores del fenotipo gástrico, y MUC2 y CD10 como marcadores del fenotipo intestinal. Con base en la expresión de estos marcadores, los casos de cáncer gástrico se pueden clasificar en cuatro fenotipos: gástrico (tipo G), intestinal (tipo I), mixto gástrico e intestinal (tipo GI) y ni gástrico ni intestinal (tipo N). Es importante señalar que en el fenotipo gástrico disminuye durante la progresión del cáncer gástrico. Los casos de cáncer gástrico en estadios tempranos, independientemente del tipo histológico, son de fenotipo gástrico, y se observa claramente un del fenotipo gástrico al intestinal a medida que progresa el estadio tumoral. Por lo tanto, el cáncer gástrico puede desarrollarse a partir de células foveolares gástricas, pero no de metaplasia intestinal. (19)

4.3 Mucinas y Helicobacter Pylori

Helicobacter pylori es el único organismo conocido capaz de colonizar el ambiente hostil del estómago humano. La bacteria muere en cuestión de minutos en el bajo pH de la luz gástrica. Sin embargo, se estima que la densidad de colonización puede alcanzar los 100 millones de

bacterias/ml de moco gástrico. Se estima que alrededor del 20 % de las células de *Helicobacter pylori* en el estómago viven en un área de alrededor de 0 a 25 μm por encima de la superficie de las células de la película (donde la reacción es casi neutral), adhiriéndose parcialmente a su superficie. Las bacterias que no se adhieren al epitelio se eliminan rápidamente de la superficie de las células epiteliales y de la capa mucosa. (20)

La colonización por *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica está mediada por adhesinas de superficie, que interactúan preferentemente con la mucina 5 (MUC5AC) y determinantes de Lewis (Le). La producción elevada de MUC5AC en respuesta a la infección por *H. pylori* podría considerarse como un mecanismo potencial que facilita la adherencia bacteriana. (21)

Debido a la abundancia de la mucina MUC5AC en el moco gástrico y su afinidad con los receptores bacterianos apropiados, *Helicobacter pylori* penetra inicialmente la capa de moco adhiriéndose a los antígenos correspondientes de esta mucina, moviéndose hacia la superficie epitelial de acuerdo con el aumento del pH. La bacteria es capaz de alterar la estructura oligomérica del moco, lo que puede ayudar a las bacterias a moverse en la capa de moco. En esta etapa, algunas de las bacterias pueden regresar a la luz gástrica y algunas pueden interactuar con los receptores apropiados en el dominio extracelular de la mucina MUC1 mezclada con oligómeros MUC5AC. (20)

Se supone que, en cierta medida, MUC1, debido a la estructura rígida y específica de su dominio extracelular, que sobresale muy por encima de la superficie epitelial, puede formar una especie de obstáculo físico y evitar que algunas bacterias penetren más hacia las células epiteliales gástricas. Además, MUC1 puede actuar como una especie de señuelo "liberado". Se presume que la adherencia de las células de *Helicobacter pylori* a los antígenos de azúcar MUC1 puede estimular la señalización intracelular, lo que resulta, por ejemplo, en la activación de las enzimas

proteolíticas antes mencionadas y muchos cambios que inhiben el desarrollo de la infección. El hecho de que un microorganismo patógeno se una a los antígenos de mucina secretora o de membrana depende en gran medida de la glicosilación de la mucina y de la presencia de adhesinas específicas en la superficie de *Helicobacter pylori*. (20)

4.4 Diagnostico Actual de las Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico

4.4.1 Endoscopia de Vías Digestivas Altas

En la actualidad, la endoscopia con luz blanca (WLE) con biopsias de mapeo sigue siendo la prueba más precisa para evaluar la mucosa gástrica; técnicas como la cromoendoscopia de colorante (CE) con ácido acético o índigo también pueden ser usadas con el fin de aumentar la sensibilidad y guiar las biopsias de la mucosa. Un metaanálisis que incluye un total de 902 lesiones de 10 estudios, la mayoría de Asia, mostró una precisión general de CE versus WLE de 86,6% versus 54,9% para cáncer gástrico y para lesiones preneoplásicas de 98,4% y 81,0%, respectivamente. Sin embargo, los procedimientos que incluyen CE consumen mucho tiempo y requieren recursos adicionales; Para superar este problema, varios estudios han investigado la utilidad de la CE virtual, como las imágenes de banda estrecha (NBI). La efectividad de esta técnica está relacionada con la experiencia del endoscopista y requiere preparación adicional.(22)

Un estudio multicéntrico prospectivo que involucró a cinco centros en países occidentales mostró una mayor sensibilidad de NBI para el diagnóstico de metaplasia intestinal en comparación con WLE (87 % frente a 53 %, $P < 0,001$) con una mayor precisión general (94 % frente a 83 %, $P < 0,001$) ; la especificidad fue superior al 95% para ambas técnicas. La precisión diagnóstica de

NBI para lesiones preneoplásicas se evaluó más en un metaanálisis que incluyó 31 estudios; la sensibilidad agrupada para metaplasia y displasia intestinal fue del 86 % y el 90 %, respectivamente, y la especificidad mostró resultados similares (77 % y 83 %) con una razón de probabilidad de diagnóstico de 17 para metaplasia intestinal y 47 para displasia/cáncer gástrico temprano. (22)

En el tamizaje de lesiones precursoras de cáncer gástrico se requiere siempre la realización de biopsia durante la endoscopia de vías digestivas altas; no obstante, existen formas de identificar los pacientes que tengan más probabilidad de cursar con estas lesiones, características como la edad, género, antecedente familiar de cáncer gástrico, infección por *Helicobacter pylori* y niveles de pepsinógeno en sangre. En un estudio acerca de individuos que migraron a Estados Unidos desde zonas con alto riesgo de cáncer gástrico (chinos y latinoamericanos) encontró que esta población tiene mayor riesgo de cáncer gástrico respecto a la población nativa, lo mismo que los infectados con *Helicobacter Pylori* y los individuos con antecedente familiar de cáncer gástrico. hay otros factores asociados con mayor riesgo de cáncer gástrico como género masculino, tabaquismo y edad avanzada. Antes del estudio endoscópico tenemos la posibilidad de estimar el riesgo de lesiones precursoras especialmente en regiones catalogadas como de menor riesgo. (11)

4.4.2 Análisis Histopatológico

El Sistema Sydney actualizado es un protocolo completo de muestreo histológico y endoscópico mediante el cual se estadifica *H. pylori*, atrofia gástrica y metaplasia intestinal gástrica. Los sitios de biopsia están estandarizados, con dos biopsias tomadas del antro (a lo largo de las curvaturas menor y mayor), una biopsia tomada de la incisura angularis y dos biopsias

tomadas del cuerpo del estómago (a lo largo de las curvaturas menor y mayor). La puntuación histológica de *H. pylori*, gastritis atrófica y metaplasia intestinal gástrica ocurre en una escala análoga visual, con valores de ninguno, leve, moderado y marcado. Como corolario del Sistema de Sydney, se propuso el Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) como una forma de estadificar la atrofia gástrica. En este sistema, la etapa de atrofia gástrica se determina combinando el grado de atrofia con la ubicación de la biopsia. El grado de atrofia se puntúa en una escala de 0 a 3 (ninguna, leve, moderada), o se marca combinando la puntuación general del antro con la puntuación general del cuerpo, se determina el estadio (0 a IV). (17)

Los estudios retrospectivos han demostrado que la atrofia gástrica el adenocarcinoma tiende a desarrollarse en pacientes con estadio III o IV de OLGA, mientras que rara vez o nunca se desarrolla en aquellos con estadio 0, I o II estratificar por riesgo a los pacientes con mayor riesgo de progresar de metaplasia intestinal gástrica a cáncer gástrico, con el objetivo de reducir la variabilidad interobservador debido a que la metaplasia intestinal gástrica es más fácil de reconocer y cuantificar en comparación con la gastritis atrófica. Adopta un sistema de puntuación ordinal similar a OLGA, en el que cada biopsia individual se puntúa de acuerdo con una escala análoga visual e informa sobre un estadio general. Se necesitan estudios adicionales para comparar las características de diagnóstico y prueba de OLGIM. (17)

5. Propósito

Con el presente estudio se buscó establecer la utilidad de la expresión de mucinas en biopsias gástricas de endoscopias realizadas en la provincia de García Rovira, para la optimización del diagnóstico temprano de malignidad, lo cual pretende impactar en la reducción de la carga de esta enfermedad.

6. Diseño Metodológico

6.1 Diseño del Estudio

El presente es un estudio observacional analítico tipo corte transversal, con muestreo no probabilístico concurrente por medio del cual se construyó una base de datos de variables clínicas, paraclínicas y sociodemográficas, obtenidas a través del informe de solicitud de biopsia y el reporte de la misma en endoscopias realizadas en la provincia de García - Rovira del departamento de Santander, durante los años 2020 y 2021, que han sido procesadas y estudiadas en el laboratorio de patología Cypat SAS de la ciudad de Bucaramanga

6.2 Población

Pacientes mayores de 18 años a quien se les realizo endoscopia de vías digestivas altas con toma de biopsia por síntomas de dispepsia en la ESE Hospital regional de García-Rovira.

6.3 Tamaño de Muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra del presente estudio de corte transversal se tomaron en cuenta los factores de riesgo más prevalentes asociados con la presencia de mucinas, como es la presencia de *Helicobacter pylori*. Se utilizó un software de código abierto para salud pública, OPENEPI65, para el cálculo del tamaño de muestra donde se estableció para el presente estudio, un tamaño de muestra de mínimo de 624 pacientes (sumando un 10% de posibles pérdidas),

tomando en cuenta la presencia de este factor de riesgo según un estudio referenciado en población asiática dado que no se cuenta con la estadística para este cálculo en Latinoamérica.(23)

Figura 1.

Calculo del Tamaño de Muestra

Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico			
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)			95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)			80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto			1
Porcentaje de No Expuestos positivos			10
Porcentaje de Expuestos positivos			18
Odds Ratio:			2
Razón de riesgo/prevalencia			1.8
Diferencia riesgo/prevalencia			8.2
	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	284	283	307
Tamaño de la muestra- No expuestos	284	283	307
Tamaño total de la muestra	568	566	614
Referencias			
Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15			
Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19			
CC= corrección de continuidad			
Los resultados se redondean por el entero más cercano			
Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.			
Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort			
Imprimir desde el navegador con ctrl-P			
o seleccione el texto a copiar y pegar en otro programa			

6.4 Criterios de Inclusión

- Biopsias reportadas como gastritis crónica atrófica
- Biopsias reportadas como metaplasia intestinal
- Biopsias reportadas como displasia de bajo grado
- Biopsias reportadas como displasia de alto grado
- Biopsias reportadas como diagnóstico de Novo de cáncer gástrico

6.5 Criterios de Exclusión

Antecedente de neoplasia gástrica

Antecedente de resección quirúrgica gástrica por cualquier causa

Recidiva de cáncer gástrico

7. Procedimientos para Recolección de Información

7.1 Fases del Estudio

Fase 1: En la primera etapa se revisaron los reportes de patología de las biopsias endoscópicas recibidas en el laboratorio de patología Cypat SAS y que son procedentes de la ESE Hospital regional de García – Rovira, para obtener los casos que cumplen con los criterios de inclusión que serán parte del estudio. Esta fase tuvo una duración de 12 meses.

Fase 2: En la segunda etapa se diligenció el instrumento (Anexo 1) con las variables establecidas y se alimentará la base de datos en hoja de Excel. Esta fase tuvo una duración de 12 meses

8. Materiales y Métodos

8.1 Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es una técnica usada en los estudios de patología que se base en la interacción antígeno y anticuerpo en los tejidos estudiados; esta interacción permite hacer la correcta identificación de grupos celulares, lo cual determina la naturaleza de las células estudiadas e incluso el tipo de órgano del cual provienen. Las técnicas de inmunohistoquímica surgieron en principio en biopsias por congelación; desarrollando las técnicas después en bloques de parafina. (24)

La técnica de inmunohistoquímica cuenta con una serie secuencial de pasos que consisten en la recuperación del antígeno, la adición del anticuerpo primario, la aplicación del anticuerpo secundario y finalmente se hace la adición de un reactivo de detección para localizar el anticuerpo primario; de lo mencionado el primer paso es fundamental pues consiste en recuperar antígenos que han sido ocultados por la fijación para lograr que interactúen más fácilmente con los anticuerpos. De allí se aplica el antígeno primario que tiene que ser titulado para obtener el contraste adecuado entre el tejido marcado y el no marcado; estos anticuerpos primarios pueden ser monoclonales o policlonales que tienen mayor sensibilidad y especificidad respectivamente. (24)

Dado que la interacción del anticuerpo primario con el antígeno aplicado requiere ser visualizada en el microscopio, se realiza marcación con un segundo anticuerpo que se dirige en contra del anticuerpo primario. El objetivo es la obtención de una coloración determinada luego

de realizar procesos por medio de enzimas y posteriormente usar cromógenos; siendo el más usado en nuestro medio la diaminobencidina.(24)

En general se sigue la secuencia 1) Desparafinación, 2) Rehidratación) Recuperación de antígeno, 4) Corte del bloque, 5) Aplicación de anticuerpo primario, 6) Aplicación de anticuerpo secundario, 7) Aplicación de cromógeno y `por último la contratinción. (23).

8.2 Procesamiento de Tejidos

El procesamiento de tejidos busca conservar las características morfológicas de los mismos para una correcta interpretación de los hallazgos histopatológicos; es un proceso secuencial en el cual se busca obtener un producto que pueda ser estudiado a través de la microscopía óptica, electrónica o ser susceptible de estudios de inmunohistoquímica; a continuación, se describirán cada uno de los pasos de este proceso:

Fijación: Apenas se toma la muestra del tejido a través de cualquier método, este debe ser puesto en alguna solución que tenga la capacidad de detener el proceso de autólisis; que inicia apenas el tejido es separado del cuerpo. Para este fin se usan muchas soluciones como derivados del ácido pícrico, aldehídos, alcoholes y agentes oxidantes. De los mencionados anteriormente en nuestro medio el medio fijador más usado es el formaldehído buferado al 10%. (25)

Preinclusión: Se busca reemplazar el contenido acuoso del tejido fijado con parafina; este proceso se realiza con el fin de dar soporte al tejido para el posterior corte al espesor adecuado; el proceso de reemplazo del agua tisular por parafina inicia con la deshidratación del tejido sometiéndolo a concentraciones en ascenso de alcoholes (70%, luego 95% y luego 100%) y posteriormente sustituir al alcohol con parafina líquida. (25)

Inclusión: una vez se reemplaza el contenido de agua del tejido por parafina; este es puesto en moldes con parafina líquida para así tener un objeto de corte que garantice la correcta orientación del tejido para iniciar el corte; a los resultados de este proceso se le denominan bloques de parafina. (25)

Corte: Por medio de un dispositivo con cuchillas de precisión denominado microtomo se logra cortar los bloques de parafina en secciones que van desde los 4 a los 5 milímetros de espesor; posteriormente estas secciones se colocan en agua a una temperatura de 45°C para evitar el encogimiento de la sección y luego se retira con un portaobjetos convencional para luego dejar secando a 37°C. (25)

Tinción: Una vez retirada la parafina por medio de xilol; el tejido está listo para su coloración; de esta forma se contrastan todas las estructuras por evaluar. Existen muchas técnicas de coloración y se usan en base a las necesidades de la patología que está siendo estudiada. En el estudio de rutina se usan dos tinciones que son la hematoxilina y la eosina. La hematoxilina es una coloración de PH básico que tiñe las estructuras celulares de PH ácido como el núcleo; por el contrario, la eosina es un colorante de PH ácido que tiñe estructuras de PH básico como las que se encuentran en el citoplasma celular; de tal forma que el núcleo se tiñe de un color azulado y el citoplasma de un tono rosado anaranjado. (25)

8.3 Uso de Mucinas para Inmunohistoquímica

Se usaron tres clases de mucinas que fueron adquiridas a la casa comercial Immunotech Laboratories SAS entre las cuales se encuentra: MUC-1 (concentración 0.5 ml), MUC-2 (Concentración 0.5 ml) y MUC-5AC (concentración 0.5 ml), se procedió luego a cortar los bloques

de parafina según lo comentado en la sección 10.2 (Procesamiento de tejidos). Luego se realizó el procedimiento de marcar con cada una de las mucinas los casos seleccionados que cumplieron los criterios de inclusión. Luego de culminar el proceso descrito en la sección 10.1; se obtuvo la coloración para ser evaluada en el microscopio óptico de luz (Referencia OLYMPUS CX 23) por medio de la aplicación del reactivo diaminobencidina que también fue adquirido al laboratorio Inmunotech Laboratories SAS.

Luego de haber realizado las tinciones de las tres mucinas con cada caso seleccionado según criterios de inclusión se diligenció el instrumento de medición con el respectivo patrón de expresión de cada mucina por parte de los investigadores principales (Dr. Julio Cesar Mantilla – Dr. Sergio Andrés Serrato).

Luego se completó el llenado del instrumento con la información consignada en las fichas de remisión de las endoscopias de vías digestivas altas que acompañan a la biopsia gástrica tomada en el Hospital regional de García – Rovira.

9. Evaluación Crítica del Protocolo

El diseño del estudio como corte transversal permitió el análisis de un fenómeno de salud para lograr determinar si existe o no la probabilidad de una relación directa e indirecta de la expresión inmunohistoquímica de mucinas con las lesiones precursoras de cáncer gástrico, los hallazgos endoscópicos y la sintomatología presentada por los pacientes.

9.1 Ventajas del Diseño

El diseño que se planteó tiene varias ventajas para su ejecución, la primera de ella es su costo efectividad, pues no requiere demasiado tiempo para su ejecución y se basa en información que ya está contenida en bases de datos o registros de estudios histopatológicos. En el análisis de información, estos estudios permiten analizar muchas variables para determinar un resultado como la enfermedad.

Por otra parte, el investigador tiene definidos los criterios de inclusión y exclusión por lo que existe control sobre la selección de los sujetos que ingresan al estudio. Al realizarse estudios de este tipo se permite generar bases para estudios posteriores como cohortes, que permiten ampliar y clarificar las dudas que se generen en el análisis de variables. Además, se logra establecer prevalencia de un evento en un periodo de tiempo.

9.2 Desventajas del Diseño.

La principal desventaja es que no permite aclarar la secuencia de causa efecto o direccionalidad de la asociación, por lo tanto, es difícil determinar si la exposición precede o no a la enfermedad.

Por otra parte, es más susceptible al error de medición pues la información se recoge de forma retrospectiva.

10. Variables

Las variables a estudiar y su operacionalización se describen en la tabla 1.

Tabla 1.

Variables a estudiar y su operacionalización.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Edad confirmada en años según nota de remisión de biopsia	Numero entero en años	Cuantitativo, discreto.
GENERO	Genero confirmado en años según nota de remisión de biopsia	Femenino o masculino	Cualitativa, nominal dicotómica
SINTOMATOLOGIA INICIAL	Síntoma que motivo a la realización del estudio endoscópico	Síntoma inicial según la nota de remisión de biopsia	Cualitativa, nominal politómica.
TABAQUISMO	Consumo de cigarrillo / tabaco en la actualidad	Consumo o no de cigarrillo / tabaco según nota de remisión de endoscopia	Cualitativa, nominal dicotómica.
CONSUMO DE INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES	Consumo actual o pasado de fármacos inhibidores de la bomba de protones	Consumo actual o pasado de fármacos inhibidores de la bomba de protones según nota	Cualitativa, nominal dicotómica.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
		de remisión de la endoscopia	
CONSUMO DE ALCOHOL	Consumo actual o pasado de bebidas alcohólicas	Consumo actual o pasado de bebidas alcohólicas según nota de remisión de la endoscopia	Cualitativa, nominal dicotómica.
HISTORIA FAMILIAR DE CANCER GASTRICO	Familiares con antecedente de cáncer gástrico	Consumo actual o pasado de fármacos inhibidores de la bomba de protones según nota de remisión de la endoscopia	Cualitativa, nominal dicotómica.
TIPO DE MUCOSA EVALUADA	Región de mucosa gástrica tomada en endoscopia y analizada mediante estudio histopatológico	Información disponible en reporte de la endoscopia de vías digestivas disponible en nota de remisión de la biopsia	Cualitativa, nominal politómica.
NUMERO DE FRAGMENTOS EVALUADOS	Fragmentos obtenidos para estudio durante la endoscopia	Información disponible en reporte de la endoscopia de vías digestivas disponible en nota de remisión de la biopsia	Cuantitativa, discreto.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
ACTIVIDAD INFLAMATORIA	Capa de la pared gástrica que alcanzan los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, ordinal politómica.
ATROFIA GASTRICA	Presencia de atrofia de glándulas gástricas	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica.
SEVERIDAD DE LA ATROFIA GASTRICA	Proporción de glándulas atróficas respecto a glándulas normales	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, ordinal politómica.
HELICOBACTER PYLORI	Presencia de Helicobacter Pylori en biopsia gástrica	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica.
SEVERIDAD DE LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI	Densidad de bacilos observados en la biopsia gástrica	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, ordinal politómica.
METAPLASIA INTESTINAL	Presencia de metaplasia intestinal en biopsia gástrica	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica.
SEVERIDAD DE LA METAPLASIA INTESTINAL	Cantidad de epitelio glandular gástrico convertido en epitelio de tipo intestinal	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, ordinal politómica.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
TIPO DE METAPLASIA INTESTINAL SEGÚN MUCINA EXPRESADA	Clasificación de metaplasia intestinal en base al tipo de mucina expresado	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, ordinal politómica.
DISPLASIA GASTRICA	Presencia de displasia en epitelio glandular en biopsia gástrica	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica.
SEVERIDAD DE LA DISPLASIA GASTRICA	Cambios nucleares y arquitecturales de las células del epitelio glandular	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, ordinal
CANCER GASTRICO TEMPRANO	Presencia de carcinoma gástrico confinado a mucosa y submucosa	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica.
CANCER GASTRICO INVASOR	Presencia de carcinoma gástrico que sobrepasa la mucosa	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica.
TIPO DE CANCER GASTRICO SEGÚN MUCINA EXPRESADA	Clasificación del cáncer gástrico en base al tipo de mucina expresado	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal politómica
FOLICULOS LINFOIDES EN LA LAMINA PROPIA	Presencia de folículos en la lámina propia	Información disponible en reporte de patología	Cualitativa, nominal dicotómica.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN BIOPSIAS CON ATROFIA	Subtipo de mucina que se expresa con mayor frecuencia en las biopsias con atrofia gástrica	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado en biopsias endoscópicas	Cualitativa, nominal politómica.
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN BIOPSIAS CON METAPLASIA	Subtipo de mucina que se expresa con mayor frecuencia en las biopsias con metaplasia intestinal	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal, politómica.
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN BIOPSIAS CON DISPLASIA GASTRICA	Subtipo de mucina que se expresa con mayor frecuencia en las biopsias con displasia gástrica	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal politómica.
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN BIOPSIAS CON ATROFIA GÁSTRICA Y METAPLASIA INTestinal	Subtipo de mucina que se expresa con mayor frecuencia en las biopsias con atrofia gástrica y metaplasia intestinal	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal politómica.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
GASTRICA Y METAPLASIA			
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN BIOPSIAS CON METAPLASIA Y DISPLASIA	Subtipo de mucina que se expresa con mayor frecuencia en las biopsias con metaplasia y displasia gástrica	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal, politómica.
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN CANCER GASTRICO TEMPRANO			
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN CANCER GASTRICO TEMPRANO	Subtipo de mucina que se expresa con mayor frecuencia en las biopsias con cáncer gástrico temprano	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal, politómica.
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN CANCER GASTRICO INVASOR			
MUCINA EXPRESADA CON MAYOR FRECUENCIA EN CANCER GASTRICO INVASOR	Subtipo de mucina que se expresa con mayor frecuencia en las biopsias con cáncer gástrico invasor	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal, politómica.
MUCINA CON MAYOR EXPRESION EN BIOPSIAS CON			
MUCINA CON MAYOR EXPRESION EN BIOPSIAS CON	Mucina con mayor expresión en biopsias con Helicobacter Pylori.	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal, politómica.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
HELICOBACTER PYLORI			
LESION ENDOSCOPICA IDENTIFICADA	Patrón de lesión observado en endoscopia de vías digestivas	Información disponible en reporte de la endoscopia de vías digestivas disponible en nota de remisión de la biopsia	Cualitativa, nominal politómica.
LESION ENDOSCOPICA CON MAYOR EXPRESION DE MUCINAS	Lesión endoscópica en la cual se expresen mayor cantidad de mucinas	Resultado de estudio de inmunohistoquímica que será realizado	Cualitativa, nominal politómica.

11. Instrumento del Estudio

Ver Anexo 1.

12. Plan del Procesamiento de Datos

Las muestras del estudio provienen de bloques de parafina que contienen la biopsia endoscópica tomada en el Hospital Regional de García – Rovira; estas muestras se encuentran en custodia en el laboratorio Cypat SAS ubicado en la ciudad de Bucaramanga, con su respectivo consentimiento informado. A Los bloques de los casos previamente reseñados en el laboratorio, que cumplan con los criterios de inclusión del proyecto, se les asignara un código de identificación aleatorio, que implica la anonimización previa de los datos de los pacientes, por parte del prestador, antes de cortarlos para hacer la lámina que se pasara a tinción con el respectivo marcador de inmunohistoquímica y su respectivo proceso descrito anteriormente en el numeral 10 (Materiales y métodos). Este paso se realizará en el laboratorio que custodia las muestras.

La información obtenida se consignará en la base de datos de Excel construida para tal fin, la cual se exportará y analizará con STATA 12.0 donde se ejecutará el análisis descriptivo, bivariado.

Análisis Univariado

Las variables recolectadas se evaluarán según su nivel de medición, (medias o medianas para las variables continuas, proporciones para las categóricas o nominales), reportando los respectivos intervalos de confianza del 95% de la base de datos “Mucinas en biopsias gástricas 2020-2021” junto con sus intervalos de confianza. Las variables cuantitativas se describirán utilizando medidas de tendencia central como la media y de dispersión como desviación estándar para variables de distribución normal y mediana, recorrido y percentiles para las de distribución

no normal. El análisis de normalidad se realizará con Pruebas de shapiro wilk, rechazando la hipótesis nula con un error alfa del 0,05.

Análisis Bivariado

Se realizará un análisis bivariado para establecer la asociación entre cada una de las variables independientes y la presencia de lesión precursora de cáncer gástrico empleando para tal efecto la **regresión logística**, que determinó el cálculo de medidas de efecto como el Odds Ratio (OR) en todas las variables de interés con sus respectivos IC-95%, de las cuales se tomarán en cuenta, aquellas con una asociación definida a través de un valor de p menor o igual a 0.20, las cuales de ser necesario se dicotomizarán posteriormente según valores descritos en la literatura con el fin de establecer la base de futuros modelos de predicción.

13. Consideraciones Éticas

Este protocolo fue formulado de acuerdo con la reglamentación ética vigente, es decir, la Declaración de Helsinki, el Reporte Belmont, las pautas CIOMS y la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, según las cuales, se clasifica el proyecto como una intervención con riesgo mínimo dado que se empleara el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en tinción con marcadores de inmunohistoquímica para detección de mucinas, sin manipulación de la conducta del sujeto, para obtener conocimientos generalizables sobre la condición diagnosticada previamente en el paciente, lo cual es de gran importancia para comprender el trastorno y de esta forma lograr una mejor discriminación de la patología base en otros sujetos.

Se declara también que no se contara con la financiación de laboratorios farmacéuticos ni de proveedores de insumos o equipos biomédicos. Tampoco se ofrecerá estímulo económico de ninguna índole cumpliendo con lo mencionado en el artículo 6 de la resolución, conforme con los siguientes criterios:

- **Principio de respeto:** Se respetara este principio al confirmar la existencia del formato de consentimiento informado de la muestra recibida en el laboratorio de patología, donde conste la autorización para realizar el procedimiento diagnóstico y la posibilidad de uso del excedente de la muestra en caso de que se requiera una precisión del diagnóstico o uso de nueva técnica diagnóstica (histoquímica e inmunohistoquímica), confirmando el uso de una codificación especial de la muestra para emplearla de manera anónima.

- **Principio de Beneficencia:** se respetará este principio al prevenir la identificación del paciente y al omitir procesos no validados que puedan generar conclusiones que puedan causar daño o perjuicio sobre futuros tamizajes de pacientes.

- **Principio de no maleficencia,** se respetará al asegurar la participación de personal con una formación teórica y práctica rigurosa, con actualización permanente certificada.

- **Principio de Justicia:** Se aplicará el principio de justicia al consolidar una estrategia que permita asegurar la calidad en todas las etapas del procesamiento de las muestras, diagnóstico y emisión de informes de la evaluación de la técnica diagnóstica en las biopsias susceptibles a ser incluidos en el estudio, codificadas de tal forma que se mantenga el anonimato del paciente.

14. Tratamiento de los Datos Personales

Para realizar el presente estudio, se recopiló y registró información sobre la identidad del paciente, a través de un código aleatorio en base al consecutivo interno del laboratorio que hizo el procesamiento histológico, para el cual se realizó un consentimiento informado previo por parte del laboratorio Capa SAS para evaluar los resultados del mismo. También se tomaron en cuenta los datos registrados en el reporte de solicitud de biopsia de datos demográficos (edad, sexo), clínicos y paraclínicos como los datos generados a partir de las endoscopias, que se incluyeron en la base con el número de codificación aleatorio de inclusión descrito anteriormente, en concordancia con la Ley 1581 de 2012, para que la protección a la privacidad estuvo garantizada. El acceso a la base de datos elaborada para consignar las variables a estudio solo fue permitido a los investigadores principales de este proyecto.

16. Presupuesto

CONCEPTO	VALOR ESTIMADO
Servicios prestados por el director	\$15.000.000 anual
Compra de reactivos	\$ 7.921.281
Servicios prestados por la codirectora	\$7.000.000 anual
Horas trabajo Residente	\$10.000.000 anual
Gastos papelería	\$100.000
Computador (horas uso)	\$400.000
Bibliografía	\$3.000.000
Publicación en revistas	\$3.000.000
Divulgación y socialización de resultados	\$2.500.000
Participación en eventos académicos (Nacionales e internacionales)	\$5.000.000
Total	\$53.921.000

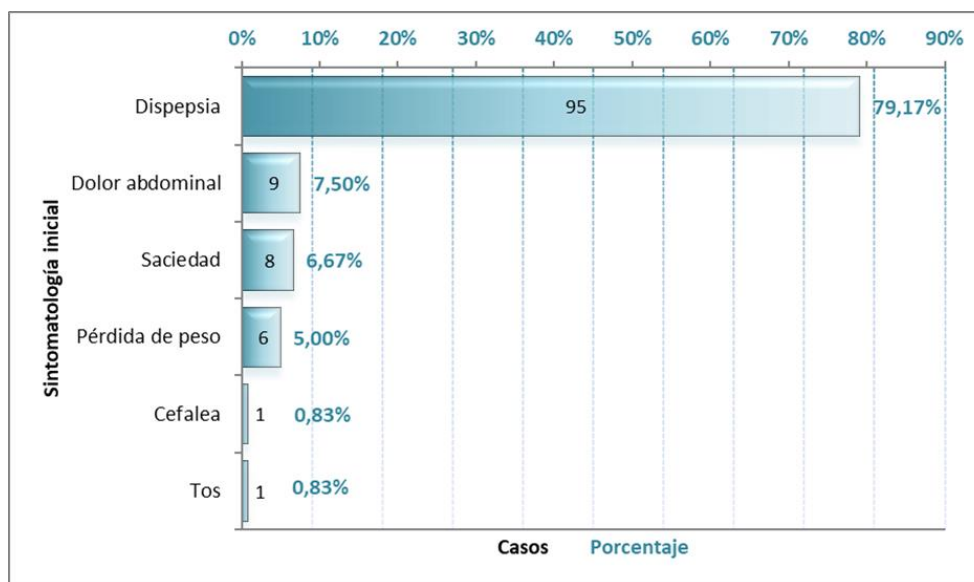
17. Resultados

17.1 Sintomatología Inicial

Se analizaron 120 registros de endoscopia, de pacientes entre 27 y 91 años, de los cuales 63 eran hombres (52,5%) y 57 mujeres (47,5%). La media de edad fue de $61 \pm 12,56$ años (IC 95% 59,67 – 64,21). Con respecto a los antecedentes, el consumo de alcohol y de tabaco tuvieron una prevalencia relativamente baja (7,56% y 11,76% respectivamente) Mientras que el consumo de Inhibidores de la bomba de protones se presentó en 50 pacientes (42,02%). Seis pacientes tenían historia familiar de CA gástrico (5,04%). El síntoma inicial más frecuente fue la dispepsia, seguido por el dolor abdominal. Los síntomas menos frecuentes fueron cefalea y tos (Grafico 1.) La infección por *Helicobacter pylori* (Grafico 2) estaba presente en 39 pacientes (32,5%).

Figura 2.

Síntomas Iniciales.



17.2 Infección Por Helicobacter Pylori

La infección por Helicobacter pylori (Grafico 2) estaba presente en 39 pacientes (32,5%).

Figura 1.

Prevalencia de Infección por Helicobacter Pylori.

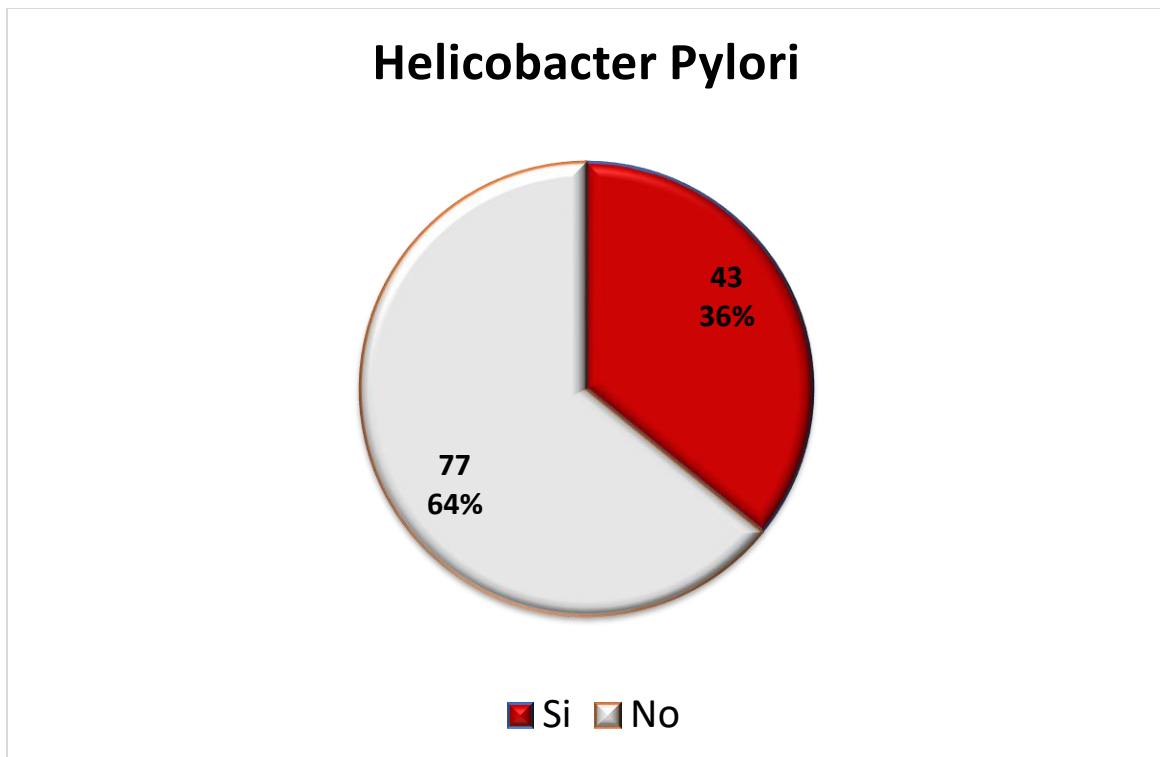


Tabla 1.

Resultado de la prueba para Helicobacter Pylori

	Freq.	%	Acumulado
Negativo	77	64.17	64.17
+	9	7.50	71.67
++	18	15.00	86.67

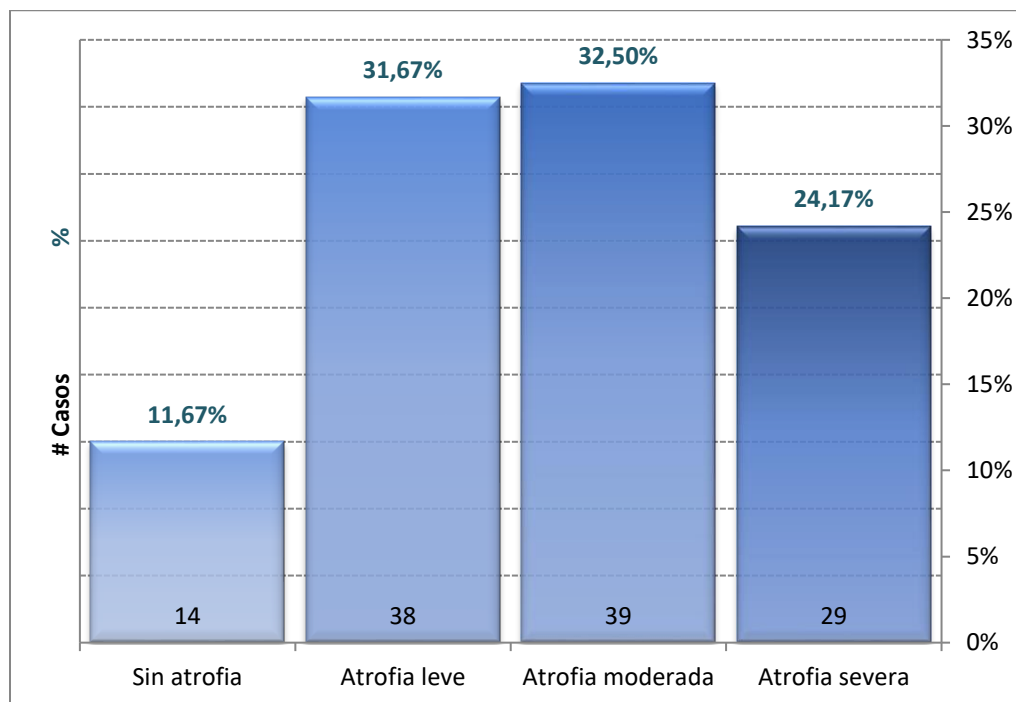
	Freq.	%	Acumulado
+++	15	12.50	99.17
++++	1	0.83	100.00
Total	120	100.00	

17.3 Atrofia Gástrica

La severidad de la atrofia fue predominantemente leve y moderada. Sin embargo, casi la cuarta parte presentaron atrofia severa (Grafico 3).

Figura 2.

Severidad de la atrofia.



17.4 Actividad Inflamatoria

Asimismo, La actividad inflamatoria tuvo una tendencia a ser moderada o leve. solo un caso no presentó actividad inflamatoria. La actividad inflamatoria severa se presentó en uno de cada 10 casos, aproximadamente.

Tabla 2.

Actividad Inflamatoria.

Actividad Inflamatoria	Frecuencia	%	% Acumulado
Sin actividad	1	0,83	0,83
Actividad leve	36	30	30,83
Actividad moderada	70	58,33	89,17
Actividad severa	13	10,83	100
Total	120	100	

17.5 Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico

La mayoría de los pacientes presentaron metaplasia (91,67%), y solo 10 presentaron displasia o cáncer. El 28% presentaron lesiones atróficas u otro tipo de lesiones sin progresión.

Tabla 3.

Progresión de la enfermedad.

Progresión	Freq.	Percent	Cum.
Sin progresión	34	28.33	28.33

Progresión	Freq.	Percent	Cum.
Metaplasia leve	34	28.33	56.67
Metaplasia moderada	13	10.83	67.50
Metaplasia severa	29	24.17	91.67
Displasia leve	9	7.50	99.17
cáncer gástrico invasor	1	0.83	100.00
Total	120	100.00	

17.6 Expresión De Mucinas.

MUC2 fue la más frecuente (35 casos; 29,7%) seguida por la muc1 (21,67%). MUC5AC fue la menos frecuente (12,5%) 76 pacientes no expresaron mucinas (63,33%) 27 pacientes expresaron una, y 27 pacientes expresaron más de una mucina.

Tabla 4.

Expresión de las mucinas.

MUC1	Freq	%	% Acumulado
No	94	78,33	78,33
Si	26	21,67	100,00
Total	120	100,00	

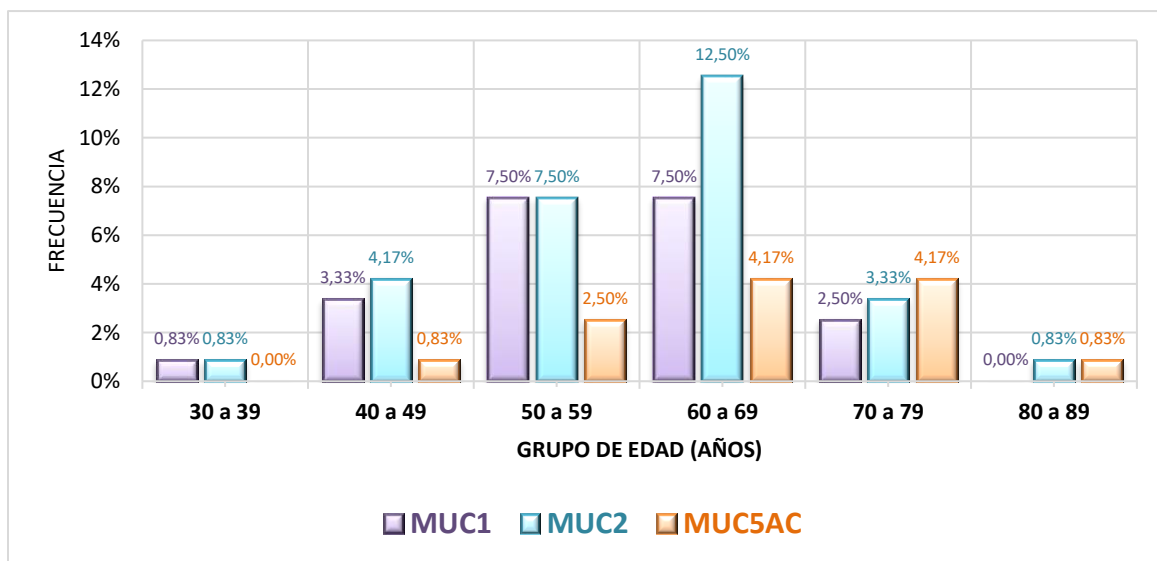
MUC2	Freq.	%	% Acumulado
No	85	70,83	70,83
Si	35	29,17	100,00
Total	120	100,00	

MUC5AC	Freq,	%	% Acumulado
No	105	87,50	87,50
Si	15	12,50	100,00
Total	120	100,00	

17.6.1 Expresión de Mucinas Según Edad

Figura 3.

Mucinas expresadas y edad.



MUC1 y MUC2 fueron relativamente más frecuentes entre los 50 y 69 años, mientras que MUC5AC fue más frecuente entre los 60 y 79 años.

17.6.2 Mucinas Según Sexo.

La expresión de MUC 1 y MUC 2 fue más frecuente en mujeres que en hombres, y MUC 5 fue más frecuente en hombres, sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa.

(Tabla 5)

Tabla 5.

Sexo y expresión de Mucinas

MUC1	Ausente	Presente	Total	P*
Mujer	43	14	57	
	75,44%	24,56%	100,00%	
Hombre	51	12	63	
	80,95%	19,05%	100,00%	
MUC2	Ausente	Presente	Total	p
Mujer	39	18	57	
	68,42%	31,58%	100,00%	
Hombre	46	17	63	
	73,02%	26,98%	100,00%	
MUC5AN	Ausente	Presente	Total	p
Mujer	50	7	57	
	87,72%	12,28%	100,00%	
Hombre	55	8	63	
	87,30%	12,7%	100,00%	
Total	77	43	120	
	64,17%	35,83%	100,00%	

*Prueba de χ^2

17.6.3 Expresión de Mucinas Según Presencia de Infección por *Helicobacter Pylori*

No se encontró asociación estadísticamente significativa para la expresión de MUC1 y la infección por *H. Pylori*. ($p=0,22$), tampoco para MUC2 ($p=0,85$) ni MUC5AC ($p=0,83$). La distribución de la expresión de mucina según infección por *H. Pylori* se puede apreciar en la tabla 6.

Tabla 6.

Infección por Helicobacter Pylori y Expresión de Mucinas.

	Helicobacter Pylori			P*
	No	Si	Total	
MUC1				0,65
No	63	31	94	
	67,02%	32,98%	100,00%	
Si	14	12	26	
	53,85%	46,15%	100,00%	
MUC2				0,005
No	55	30	85	
	64,71%	35,29%	100,00%	
Si	22	13	35	
	62,86%	37,14%	100,00%	
MUC5AN				0,34
No	67	38	105	
	63,81%	36,19%	100,00%	
Si	10	5	15	
	66,67%	33,33%	100,00%	
Total	77	43	120	
	64,17%	35,83%	100,00%	

*Prueba de χ^2

17.6.4 Expresión de Mucinas Según Lesión Precursora**Tabla 7.***Expresión de mucinas según tipo de lesión.*

Progresión	MUC1			P*
	No	Si	Total	
Sin progresión	34	0	34	-
	36.17%	0.00%	28.33%	
Metaplasia leve	21	13	34	
	22.34%	50.00%	28.33%	
Metaplasia moderada	12	1	13	
	12.77%	3.85%	10.83%	
Metaplasia severa	20	9	29	
	21.28%	34.62%	24.17%	
Displasia leve	6	3	9	
	6.38%	11.54%	7.50%	
Cáncer gástrico invasor	1	0	1	
	1.06%	0.00%	0.83%	
Total	94	26	120	
	100.00%	100.00%	100,00%	
	MUC2			P*
	No	Si	Total	
Sin progresión	33	1	34	<0,001
	38.82%	2.86%	28.33%	
Metaplasia leve	19	15	34	
	22.35%	42.86%	28.33%	

Progresión	MUC1			P*
	No	Si	Total	
Metaplasia moderada	10	3	13	
	11.76%	8.57%	10.83%	
Metaplasia severa	18	11	29	
	21.18%	31.43%	24.17%	
Displasia leve	4	5	9	
	4.71%	14.29%	7.50%	
Cáncer gástrico invasor	1	0	1	
	1.18%	0.00%	0.83%	
Total	85	35	120	
	100.00%	100.00%	100,00%	
	MUC5AC			P*
	No	Si	Total	
Sin progresión	34	0	34	-
	32.38%	0.00%	28.33%	
Metaplasia leve	31	3	34	
	29.52%	20.00%	28.33%	
Metaplasia moderada	9	4	13	
	8.57%	26.67%	10.83%	
Metaplasia severa	23	6	29	
	21.90%	40.00%	24.17%	
Displasia leve	7	2	9	
	6.67%	13.33%	7.50%	
Cáncer gástrico invasor	1	0	1	
	0.95%	0.00%	0.83%	
Total	105	15	120	

Progresión	MUC1			P*
	No	Si	Total	
	100%	100%	100%	

*Prueba exacta de Fisher

Solo se expresaron mucinas en las muestras con metaplasia y displasia. El registro con cáncer invasor no expresó MUC1, MUC2 ni MUC5AN. La metaplasia leve y severa fueron las más frecuentes en MUC1 y 2, mientras que la severa y moderada fueron las más frecuentes en MUC5AC. Se encontró una asociación estadísticamente significativa para MUC2

17.6.5 Expresión de mucinas según actividad inflamatoria

Tabla 8.

Expresión de Mucinas Según Actividad Inflamatoria

Progresión	MUC1			P*
	No	Si	Total	
Sin actividad	1	0	1	0,65
	1.06%	0.00%	0.83%	
Actividad leve	30	6	36	
	31.91%	23.08%	30.00%	
Actividad moderada	54	16	70	
	57.45%	61.54%	58.33%	
Actividad severa	9	4	13	
	9.57%	15.38%	10.83%	
Total	94	26	120	
	100.00%	100.00%	100,00%	

Progresión	MUC1			P*
	No	Si	Total	
	MUC2			P*
	No	Si	Total	
Sin actividad	1	0	1	0,005
	1.18%	0.00%	0.83%	
Actividad leve	32	4	36	
	37.65%	11.43%	30.00%	
Actividad moderada	46	24	70	
	54.12%	68.57%	58.33%	
Actividad severa	6	7	13	
	7.06%	20.00%	10.83%	
Total	85	35	120	
	100.00%	100.00%	100.00%	
	MUC5AC			P*
	No	Si	Total	
Sin actividad	1	0	1	0,34
	0.95%	0.00%	0.83%	
Actividad leve	34	2	36	
	32.38%	13.33%	30.00%	
Actividad moderada	58	12	70	
	55.24%	80.00%	58.33%	
Actividad severa	12	1	13	
	11.43%	6.67%	10.83%	
Total	105	15	120	
	100%	100%	100%	

*prueba exacta de Fisher

La actividad leve y moderada fueron las más frecuentes en las muestras con MUC1 y MUC5AC, mientras que la moderada y severa fueron las más frecuentes en MUC2 esto último con una diferencia estadísticamente significativa

17.7 Lesiones Endoscópicas y Hallazgo Histopatológico

17.7.1 Atrofia en Endoscópica y Hallazgo Histopatológico

Tabla 9.

Lesión Endoscópica Reportada Atrofia y su resultado Histopatológico.

Progresión	evda_atrofia_1si_0no			p
	No	Si	Total	
Sin progresión	23	8	31	
	74.19	25.81	100.00	
Metaplasia leve	10	18	28	
	35.71	64.29	100.00	
Metaplasia moderada	5	8	13	
	38.46	61.54	100.00	0,015
Metaplasia severa	10	17	27	
	37.04	62.96	100.00	
Displasia leve	5	4	9	
	55.56	44.44	100.00	
Cáncer gástrico invasor	1	0	1	
	100.00	0.00	100.00	
Total	54	55	109	
	49.54	50.46	100.00	

Se encontró mayor atrofia en las lesiones metaplásicas, la menor proporción de atrofia se dio en las lesiones sin metaplasia.

17.7.2 Eritema en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico

Tabla 10.

Lesión Endoscópica Reportada Eritema y su resultado Histopatológico.

Progresión	evda_eritema_1si_0no			p
	No	Si	Total	
Sin progresión	0	31	31	
	0.00	100.00	100.00	
Metaplasia leve	1	32	33	
	3.03	96.97	100.00	
Metaplasia moderada	0	13	13	
	0.00	100.00	100.00	0,21
Metaplasia severa	3	26	29	
	10.34	89.66	100.00	
Displasia leve	1	8	9	
	11.11	88.89	100.00	
Cáncer gástrico invasor	0	1	1	
	0.00	100.00	100.00	
Total	5	111	116	
	4.31	95.69	100.00	

Se encontró mayor atrofia en las lesiones metaplásicas, la menor proporción de atrofia se dio en

las lesiones sin metaplasia.

17.7.3 Hemorragia en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico.

Tabla 11.

Lesión Endoscópica reportada como hemorragia y su resultado Histopatológico.

Progresión	evda_hemorragia_1si_0no		
	No	Si	Total
Sin progresión	28	3	31
	90.32	9.68	100.00
Metaplasia leve	30	3	33
	90.91	9.09	100.00
Metaplasia moderada	13	0	13
	100.00	0.00	100.00
Metaplasia severa	27	2	29
	93.10	6.90	100.00
Displasia leve	9	0	9
	100.00	0.00	100.00
Cáncer gástrico invasor	1	0	1
	100.00	0.00	100.00
Total	108	8	116
	93.10	6.90	100.00

La hemorragia fue un hallazgo poco frecuente y tampoco mostró asociación con la progresión histológica

17.7.4 Hernia Hiatal en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico**Tabla 12.***Lesión Endoscopia Reportada como Hernia Hiatal y su Resultado Histopatológico.*

Progresión	evda_herniahiatal_1si_0n0			p
	No	Si	Total	
Sin progresión	27	4	31	
	87.10	12.90	100.00	
Metaplasia leve	30	3	33	
	90.91	9.09	100.00	
Metaplasia moderada	12	1	13	
	92.31	7.69	100.00	
Metaplasia severa	27	2	29	0,73
	93.10	6.90	100.00	
Displasia leve	7	2	9	
	77.78	22.22	100.00	
Cáncer gástrico invasor	1	0	1	
	100.00	0.00	100.00	
Total	104	12	116	
	89.66	10.34	100.00	

La hernia hiatal fue más frecuente en las displasias leves pero no mostró asociación estadísticamente significativas.

17.7.5 Masa en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico**Tabla 13.***Lesión Endoscópica Reportada como Masa y su Resultado Histopatológico.*

Progresión	evda_masa_1si_0no			p
	No	Si	Total	
Sin progresión	31	0	31	
	100.00	0.00	100.00	
Metaplasia leve	33	0	33	
	100.00	0.00	100.00	
Metaplasia moderada	12	1	13	
	92.31	7.69	100.00	
Metaplasia severa	29	0	29	-
	100.00	0.00	100.00	
Displasia leve	9	0	9	
	100.00	0.00	100.00	
Cáncer gástrico invasor	0	1	1	
	0.00	100.00	100.00	
Total	114	2	116	
	98.28	1.72	100.00	

Solo se reportaron 2 masas, en una el resultado fue cáncer y en el otro fue metaplasia moderada

17.7.6 Metaplasia en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico**Tabla 14.***Lesión Endoscópica Reportada como Metaplasia y su Resultado Histopatológico.*

Progresión	evda_metaplasia_1si_0no			p
	No	Si	Total	
Sin progresión	30	1	31	
	96.77	3.23	100.00	
Metaplasia leve	30	3	33	
	90.91	9.09	100.00	
Metaplasia moderada	6	7	13	< 0,001
	46.15	53.85	100.00	
Metaplasia severa	11	17	28	
	39.29	60.71	100.00	
Displasia leve	5	4	9	
	55.56	44.44	100.00	
Cáncer gástrico invasor	1	0	1	
	100.00	0.00	100.00	
Total	83	32	115	
	72.17	27.83	100.00	

La impresión macroscópica de metaplasia coincide mayoritariamente con la histopatología.

17.7.7 Metaplasia en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico**Tabla 15.***Lesión Endoscópica Reportada como Moniliasis y su Resultado Histopatológico*

Progresiones	evda_moniliasis_1so_0no			p
	No	Si	Total	
Sin progresión	30	1	31	
	96.77	3.23	100.00	
Metaplasia leve	26	2	28	
	92.86	7.14	100.00	
Metaplasia moderada	9	3	13	
	69.23	23.08	100.00	-
Metaplasia severa	24	3	27	
	88.89	11.11	100.00	
Displasia leve	8	1	9	
	88.89	11.11	100.00	
Cáncer gástrico invasor	1	0	1	
	100.00	0.00	100.00	
Total	98	10	109	
	89.91	9.17	100.00	

La moniliasis no mostró diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, fue más frecuente en las metaplasias

17.7.8 Úlcera en Endoscopia y Hallazgo Histopatológico**Tabla 16.***Lesión Endoscópica Reportada como Úlcera y su Resultado Histopatológico.*

progresión	evda_ulcera_1si_0no			p
	No	Si	Total	
Sin progresión	30	1	31	
	96.77	3.23	100.00	
Metaplasia leve	33	0	33	
	100.00	0.00	100.00	
Metaplasia moderada	13	0	13	
	100.00	0.00	100.00	-
Metaplasia severa	29	0	29	
	100.00	0.00	100.00	
Displasia leve	8	1	9	
	88.89	11.11	100.00	
Cáncer gástrico invasor	0	1	1	
	0.00	100.00	100.00	
Total	113	3	116	
	97.41	2.59	100.00	

La úlcera fue muy infrecuente y solo se presentó en una lesión diferenciada y en cáncer y displasia

17.8 Lesiones Endoscópicas y Expresión de Mucinas

17.8.1 Lesiones Endoscópicas y Expresión de MUC1

17.8.1.1 Atrofia en Endoscopia y Expresión de MUC1

Tabla 17.

Lesión Endoscópica Reportada como Atrofia y Expresión de MUC1

evda_atrofia_1si_0no	MUC1			P
	No	Si	Total	
No	44	10	54	
	81.48	18.52	100.00	0,52
Si	44	11	55	
	80.00	20.00	100.00	
Total	88	21	109	
	80.73	19.27	100.00	

17.8.1.2 Eritema en Endoscopia y Expresión de MUC1

Tabla 18.

Lesión Endoscópica Reportada como Eritema y Expresión de MUC1

evda_eritema_1si_0no	MUC1			P
	No	Si	Total	
No	2	3	5	

evda_eritema_1si_0no	MUC1			P
	No	Si	Total	
	40.00	60.00	100.00	0,07
Si	89	22	111	
	80.18	19.82	100.00	
Total	91	25	116	
	78.45	21.55	100.00	

17.8.1.3 Hemorragia en Endoscopia y Expresión de MUC1

Tabla 19.

Lesión Endoscópica Reportada como Hemorragia de MUC1

evda_hemorragia_1si_0no	MUC1			P
	No	Si	Total	
No	85	23	108	
	78.70	21.30	100.00	0,68
Si	6	2	8	
	75.00	25.00	100.00	
Total	91	25	116	
	78.45	21.55	100.00	

17.8.1.4 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión de MUC1**Tabla 20.***Lesión Endoscópica Reportada como Hernia Hiatal y Expresión de MUC1*

evda_herniahiatal_1si_0n0	MUC1			p
	No	Si	Total	
No	80	24	104	
	76.92	23.08	100.00	0,46
Si	11	1	12	
	91.67	8.33	100.00	
Total	91	25	116	
	78.45	21.55	100.00	

17.8.1.5 Masa en Endoscopia y Expresión de MUC1**Tabla 21.***Lesión Endoscópica Reportada como Masa y Expresión de MUC1.*

evda_masa_1si_0no	MUC1			p
	No	Si	Total	
No	89	25	114	
	78.07	21.93	100.00	0,6
Si	2	0	2	
	100.00	0.00	100.00	
Total	91	25	116	

evda_masa_1si_0no	MUC1			p
	No	Si	Total	
	78.45	21.55	100.00	

17.8.1.6 Masa en Endoscopia y Expresión de MUC1

Tabla 22.

Lesión Endoscópica Reportada como Metaplasia y Expresión de MUC1.

evda_metaplasia_1si_0no	MUC1			P
	No	Si	Total	
No	67	16	83	
	80.72	19.28	100.00	
Si	24	8	32	0,61
	75.00	25.00	100.00	
Total	91	24	115	
	79.13	20.87	100.00	

17.8.1.7 Moniliasis en Endoscopia y Expresión de MUC1

Tabla 23.

Lesión Endoscópica Reportada como Moniliasis y Expresión de MUC1.

evda_moniliasis_1so_0no	MUC1			p
	No	Si	Total	
No	77	21	98	

evda_moniliasis_1so_0no	MUC1			p
	No	Si	Total	
	78.57	21.43	100.00	
Si	9	1	10	
	90.00	10.00	100.00	0,75
21	1	0	1	
	100.00	0.00	100.00	
Total	87	22	109	
	79.82	20.18	100.00	

17.8.1.8 Ulcera En Endoscopia y Expresión de MUC1

Tabla 24.

Lesión Endoscópica Reportada como Ulcera y Expresión de MUC1

evda_ulcera_1si_0no	MUC1			p
	No	Si	Total	
No	89	24	113	
	78.76	21.24	100.00	
Si	2	1	3	0,52
	66.67	33.33	100.00	
Total	91	25	116	
	78.45	21.55	100.00	

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la MUC1 según la presencia de eritema, sin embargo, las lesiones que más expresaron MUC1 eran las que no

presentaban este hallazgo en la endoscopia. La expresión de MUC1 fue relativamente más frecuente en las lesiones ulceradas, sin embargo, la p no dio significativa.

17.8.2 Atrofia Endoscópica y Expresión de MUC2

Tabla 25.

Lesión Endoscópica Reportada como Atrofia y Expresión de MUC2

evda_atrofia_1si_0no	MUC2			p
	No	Si	Total	
No	38	16	54	0,28
	70.37	29.63	100.00	
Si	44	11	55	100.00
	80.00	20.00	100.00	
Total	82	27	109	100.00
	75.23	24.77	100.00	

17.8.3 Eritema en Endoscopia y Expresión de MUC2

Tabla 26.

Lesión Endoscópica Reportada como Eritema y Expresión de MUC2.

evda_eritema_1si_0no	MUC2			p
	No	Si	Total	
No	3	2	5	0,63
	60.00	40.00	100.00	

evda_eritema_1si_0no	MUC2			p
	No	Si	Total	
Si	79	32	111	
	71.17	28.83	100.00	
Total	82	34	116	
	70.69	29.31	100.00	

17.8.4 Hemorragia en Endoscopia y Expresión de MUC2

Tabla 27.

Lesión Endoscópica Reportada como Hemorragia y Expresión de MUC2

evda_hemorragia_1si_0no	MUC2			p
	No	Si	Total	
No	77	31	108	
	71.30	28.70	100.00	0,69
Si	5	3	8	
	62.50	37.50	100.00	
Total	82	34	116	
	70.69	29.31	100.00	

17.8.5 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión De MUC2**Tabla 28.***Lesión Endoscópica Reportada como Hernia Hiatal y Expresión de MUC2*

evda_herniahiatal_1si_0n0	MUC2			p
	No	Si	Total	
No	73	31	104	
	70.19	29.81	100.00	0,51
Si	9	3	12	
	75.00	25.00	100.00	
Total	82	34	116	
	70.69	29.31	100.00	

17.8.6 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión de MUC2**Tabla 29.***Lesión Endoscópica Reportada como Masa y Expresión de MUC2.*

evda_masa_1si_0no	MUC2			p
	No	Si	Total	
No	80	34	114	
	70.18	29.82	100.00	-
Si	2	0	2	
	100.00	0.00	100.00	
Total	82	34	116	
	70.69	29.31	100.00	

17.8.7 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión de MUC2**Tabla 30.***Lesión Endoscópica Reportada como Metaplasia y Expresión de MUC2*

evda_metaplasia_1si_0no	MUC2			p
	No	Si	Total	
No	60	23	83	
	72.29	27.71	100.00	0,82
Si	22	10	32	
	68.75	31.25	100.00	
Total	82	33	115	
	71.30	28.70	100.00	

17.8.8 Moniliasis en Endoscopia y Expresión de MUC2**Tabla 31.***Lesión Endoscópica Reportada como Moniliasis y expresión de MUC2*

evda_moniliasis_1so_0no	MUC2			P
	No	Si	Total	
No	74	24	98	
	75.51	24.49	100.00	
Si	8	2	10	0,34
	80.00	20.00	100.00	
21	0	1	1	

evda_moniliasis_1so_0no	MUC2			P
	No	Si	Total	
	0.00	100.00	100.00	
Total	82	27	109	
	75.23	24.77	100.00	

17.8.9 Úlcera en Endoscopia y Expresión de MUC2

Tabla 32.

Lesión Endoscópica Reportada como Úlcera y Expresión de MUC2.

evda_ulcera_1si_0no	MUC2			p
	No	Si	Total	
No	80	33	113	
	70.80	29.20	100.00	0,65
Si	2	1	3	
	66.67	33.33	100.00	
Total	82	34	116	
	70.69	29.31	100.00	

No se encontraron diferencias significativas para MUC2, sin embargo, el comportamiento por lesión fue similar al de la MUC1 (más frecuente en las no eritematosas, y en las ulceradas)

17.8.10 Atrofia En Endoscopia y Expresión de MUC5AC**Tabla 33.***Lesión Endoscópica Reportada como Atrofia y Expresión de MUC5AC.*

evda_atrofia_1si_0no	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
No	46	8	54	
	85.19	14.81	100.00	0,39
Si	50	5	55	
	90.91	9.09	100.00	
Total	96	13	109	
	88.07	11.93	100.00	

17.8.11 Eritema en Endoscopia y Expresión de MUC5AC**Tabla 34.***Lesión Endoscópica Reportada como Eritema y Expresión de MUC5AC.*

evda_eritema_1si_0no	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
No	5	0	5	
	100.00	0.00	100.00	
Si	96	15	111	-
	86.49	13.51	100.00	
Total	101	15	116	
	87.07	12.93	100.00	

evda_eritema_1si_0no	MUC5AC			P
	No	Si	Total	

17.8.12 Hemorragia en Endoscopia y Expresión de MUC5AC

Tabla 35.

Lesión Endoscópica Reportada como Hemorragia y Expresión de MUC5AC.

evda_hemorragia_1si_0no	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
No	94	14	108	
	87.04	12.96	100.00	
Si	7	1	8	0,72
	87.50	12.50	100.00	
Total	101	15	116	
	87.07	12.93	100.00	

17.8.13 Hernia Hiatal en Endoscopia y Expresión de MUC5AC

Tabla 36.

Lesión Endoscópica Reportada como Hernia Hiatal y Expresión de MUC5AC

evda_herniahiatal_1si_0n0	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
No	91	13	104	

evda_herniahiatal_1si_0n0	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
	87.50	12.50	100.00	0,65
Si	10	2	12	
	83.33	16.67	100.00	
Total	101	15	116	
	87.07	12.93	100.00	

7.8.14 Masa en Endoscopia y Expresión de MUC5AC

Tabla 37.

Lesión Endoscópica Reportada como Masa y Expresión de MUC5AC.

evda_masa_1si_0no	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
No	99	15	114	
	86.84	13.16	100.00	0,76
Si	2	0	2	
	100.00	0.00	100.00	
Total	101	15	116	
	87.07	12.93	100.00	

17.8.15 Metaplasia en Endoscopia y Expresión de MUC5AC**Tabla 38.***Lesión Endoscópica Reportada como Metaplasia y Expresión de MUC5AC*

evda_metaplasia_1si_0no	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
No	75	8	83	
	90.36	9.64	100.00	0,08
Si	25	7	32	
	78.13	21.88	100.00	
Total	100	15	115	
	86.96	13.04	100.00	

17.8.16 Moniliasis en Endoscopia y Expresión de MUC5AC**Tabla 39.***Lesión Endoscópica Reportada como Moniliasis y Expresión de MUC5AC*

evda_moniliasis_1so_0no	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
No	86	12	98	
	87.76	12.24	100.00	
Si	10	0	10	-
	100.00	0.00	100.00	
Total	96	13	109	
	88.07	11.93	100.00	

17.8.17 Moniliasis en Endoscopia y Expresión de MUC5AC**Tabla 40.***Lesión Endoscópica Reportada como Ulcera y Expresión de MUC5AC.*

evda_ulcera_1si_0no	MUC5AC			P
	No	Si	Total	
No	98	15	113	
	86.73	13.27	100.00	-
Si	3	0	3	
	100.00	0.00	100.00	
Total	101	15	116	
	87.07	12.93	100.00	

La MUC5AC solo se expresó en las lesiones eritematosas, a diferencia de las otras mucinas, y además no fue expresada en las lesiones ulceradas.

18. Discusión y Conclusiones

El presente estudio evaluó el perfil de expresión de mucinas en metaplasia intestinal y algunos casos de cáncer gástrico con el fin de, para aportar información pertinente a su significado clínico y su potencial utilidad como biomarcadores para la detección temprana y el pronóstico del cáncer gástrico. Se observó que la mucina más expresada en metaplasia intestinal fue MUC2 y la menos expresada MUC5AC; hallazgos concordantes el estudio de *Businello G et al* (12) donde se postula la mayor frecuencia de la metaplasia completa y también concordante con lo descrito en los estudios de *Battista S et al* (16) y de *Huang RJ* (17) donde se describe la expresión de MUC2 en la metaplasia intestinal completa y de MUC5AC en la metaplasia intestinal incompleta. La expresión de MUC1 y MUC2 fue más frecuente en la mediana edad y de MUC5AC en edad más avanzada, sin embargo, es precisamente en este grupo donde las características histopatológicas muestran mayor severidad de la metaplasia, lo que confirma lo descrito en el artículo de *Battista S et al* (16) donde enuncian que la metaplasia intestinal tipo III o incompleta que expresa MUC5AC tiene mayor riesgo de transformación maligna que la metaplasia intestinal completa. La expresión de MUC2 fue estadísticamente significativa (valor $p < 0,001$) en cuanto a asociación con metaplasia severa; esto podría ser explicado porque que la expresión de MUC2 en lesiones preneoplásicas y neoplásicas inhibe la respuesta inmunológica antitumoral según se describe en el estudio de *Marin F et al* (1) lo que explicaría una progresión más rápida de la metaplasia intestinal con la expresión de esta mucina. Se podría usar la inmunohistoquímica para predecir mayor riesgo de progresión de la metaplasia intestinal a carcinoma como parte del tamizaje por biopsia endoscópica; sin embargo según el estudio de *Businello G et al* (12).

En cuanto a la asociación de expresión de mucinas con la infección por *Helicobacter Pylori* no se encontró asociación estadísticamente significativa, contrario a lo expuesto los artículos de *Niv Y* (6) y *Park JS* (5) donde se describe que la infección por *Helicobacter pylori* causa disminución de la expresión de MUC5AC. Sin embargo tampoco los hallazgos del presente estudio fueron concordantes con lo descrito en el artículo de *Chmiela M* (21) en cuanto que la infección por *Helicobacter pylori* produce aumento en la secreción de MUC5AC para facilitar la adherencia bacteriana a la mucosa gástrica; sin embargo, por ser esta mucina la menos expresada no se descarta la posibilidad de que con un tamaño de muestra mayor estas diferencias pudieran ser soportadas con significancia estadística. En concordancia con el presente estudio, en el estudio realizado por *Kang HM et al* (23) no se encontró diferencia en la expresión de MUC5AC en los pacientes infectados por *Helicobacter pylori*, sin embargo se encontró disminución de la expresión de MUC6, marcación no realizada en este estudio.

En cuanto a los factores de riesgo y variables poblacionales analizadas por el estudio, entre estas infección por *Helicobacter pylori*, el consumo de alcohol y el tabaquismo se encontró concordancia en lo reportado y analizado en el estudio de *Oliveros R et al* (11). En cuanto al uso de inhibidores de bomba de protones, en el artículo de *Eusebi LH et al* (22) no se concluye que constituya un factor de riesgo para cáncer gástrico, sin embargo en el presente estudio se tomo tal y se reporto en el 42.02% de la población estudiada.

En cuanto a la relación entre lesiones macroscópicas documentadas por endoscopia de vías digestivas altas y las lesiones precursoras de cáncer gástrico se encontró que los hallazgos macroscópicos del estudio endoscópico sugestivos de metaplasia tienen mayor asociación con el reporte histopatológico en la población estudiada respecto a otros resultados. Estos hallazgos son concordantes con lo reportado en el estudio de *Eusebi LH et al* (22) en el cual se encontró que la

sensibilidad agrupada para metaplasia fue del 86 %. En el estudio se encontró que La expresión de MUC1 fue relativamente más frecuente en las lesiones ulceradas, sin embargo la p no fue significativa. No se encontraron diferencias significativas para MUC2, sin embargo, el comportamiento por lesión fue similar al de la MUC1. La MUC5AC solo se expresó en las lesiones eritematosas, a diferencia de las otras mucinas, y no fue expresada en las lesiones ulceradas. No se encontró literatura relacionada a esta asociación.

Este proyecto tuvo como limitación la disminución de la muestra inicialmente calculada debido a la ausencia de reportes de endoscopia en las fichas de recepción de muestra y viceversa; logrando solo encontrar en los reportes enviados 120 fichas de recepción de muestra con su respectivo reporte de endoscopia. Además se encontró otra limitante en cuanto al aumento del precio de los reactivos de inmunohistoquímica lo cual desfasaba el presupuesto.

No se descarta la posibilidad de que estudios con un mayor tamaño de muestra puedan encontrar utilidad en tamizaje de cáncer gástrico mediante inmunohistoquímica para mucinas en biopsias gástricas, no obstante en base a la literatura revisada, en especial los artículos de *Oliveros R et al* (11) y *Triana J et al* (14) y a los resultados se concluye que la mejor estrategia de tamizaje debe ser multimodal, de modo que la individualización de poblaciones de alto riesgo como la estudiada, la realización de endoscopia de vías digestivas altas y el estudio anatomopatológico de la biopsia gástrica con el eventual uso de inmunohistoquímica incluyendo marcadores adicionales como MUC6, CDX2 y CD10 realizados en los estudios de *Hondo F et al* (2) y *Cavalcanti E et al* (4). La integración de las estrategias de tamizaje descritas y su integración a las políticas de salud pública con la búsqueda activa de nuevas estrategias diagnósticas y de tamizaje será la única forma de reducir la incidencia de esta neoplasia con tal alta carga de mortalidad en nuestro medio.

19. Compromisos por Parte del Equipo Investigador

Los investigadores desarrolladores del presente proyecto de investigación se comprometieron a la divulgación de los resultados que se logren obtener en esta investigación, los cuales fueron socializados en el evento nacional “IV CONGRESO DE ACTUALIZACIÓN EN CIRUGÍA” llevado a cabo en Bucaramanga los días 10, 11 y 12 de abril del 2024.

20. Conformación y Trayectoria del Grupo de Investigación

Los investigadores que participan en el presente estudio son miembros de la Universidad industrial de Santander (UIS) y se encuentran avalados por el Grupo de Investigación de Patología Estructural, Funcional y Clínica de la Universidad Industrial de Santander (PAT-UIS). El grupo actualmente es reconocido por Colciencias. Los investigadores que hacen parte de este proyecto no tienen conflicto de interés que interfiera con la ejecución, y posterior socialización de este trabajo de investigación.

Bibliografía

1. Marin F, Bonet C, Munoz X, Garcia N, Pardo ML, Ruiz-Liso JM, et al. Genetic variation in MUC1, MUC2 and MUC6 genes and evolution of gastric cancer precursor lesions in a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Carcinogenesis*. 2012 May 1;33(5):1072–80.
2. HONDO FY, KISHI H, SAFATLE-RIBEIRO AV, PESSORUSSO FCS, RIBEIRO JR U, MALUF-FILHO F. CHARACTERIZATION OF THE MUCIN PHENOTYPE CAN PREDICT GASTRIC CANCER RECURRENCE AFTER ENDOSCOPIC MUCOSAL RESECTION. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017 Sep 21;54(4):308–14.
3. Gingold-Belfer R, Kessler-Icekson G, Morgenstern S, Rath-Wolfson L, Zemel R, Boltin D, et al. The Transition from Gastric Intestinal Metaplasia to Gastric Cancer Involves POPDC1 and POPDC3 Downregulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 May 19;22(10):5359.
4. Cavalcanti E, de Michele F, Lantone G, Panarese A, Caruso ML. <p>Mucin phenotype of differentiated early gastric cancer: an immunohistochemistry study supporting therapeutic decision making</p>. *Cancer Management and Research*. 2019 Jun;Volume 11:5047–54.
5. Park JS, Yeom JS, Seo JH, Lim JY, Park CH, Woo HO, et al. Immunohistochemical Expressions of MUC2, MUC5AC, and MUC6 in Normal, *Helicobacter pylori* Infected and Metaplastic Gastric Mucosa of Children and Adolescents. *Helicobacter*. 2015 Aug;20(4):260–8.

6. Niv Y. *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(31):9430.
7. Sato C, Hirasawa K, Tateishi Y, Ozeki Y, Sawada A, Ikeda R, et al. Clinicopathological features of early gastric cancers arising in *Helicobacter pylori* uninfected patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2020 May 28;26(20):2618–31.
8. Boltin D, Niv Y. Mucins in Gastric Cancer - An Update. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System*. 2013;03(02).
9. Oliveros R, Pinilla Morales RE, Facundo Navia H, Sánchez Pedraza R. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2019 Jul 2;34(2):177–89.
10. Watari J. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(18):5461.
11. Oliveros Wilches R, Facundo Navia H, Bonilla Castañeda AD, Pinilla Morales RE. Factores de riesgo para cáncer gástrico: ¿cuál es su papel? *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2021 Sep 15;36(3):366–76.

12. Businello G, Angerilli V, Parente P, Realdon S, Savarino E, Farinati F, et al. Molecular Landscapes of Gastric Pre-Neoplastic and Pre-Invasive Lesions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Sep 14;22(18):9950.
13. Quintana M, Toriz JA, Novick D, Jones K, Botello BS, Silva JA. Resources and Costs Associated with the Treatment of Advanced and Metastatic Gastric Cancer in the Mexican Public Sector: A Patient Chart Review. *Pharmacoeconomics - Open*. 2018 Jun 31;2(2):191–201.
14. Triana Guzmán JJ, Aristizabal Mayor JD, Medina Rico M, Baquero Contreras L, Gil Tamayo S, Leonardi F, et al. Carga de enfermedad en años de vida ajustados por discapacidad del cáncer gástrico en Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2017 Dec 19;32(4):326.
15. Businello G, Angerilli V, Parente P, Realdon S, Savarino E, Farinati F, et al. Molecular Landscapes of Gastric Pre-Neoplastic and Pre-Invasive Lesions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Sep 14;22(18):9950.
16. Battista S, Ambrosio MR, Limarzi F, Gallo G, Saragoni L. Molecular Alterations in Gastric Preneoplastic Lesions and Early Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jun 22;22(13):6652.
17. Huang RJ, Choi AY, Truong CD, Yeh MM, Hwang JH. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. *Gut and Liver*. 2019 Nov 15;13(6):596–603.

18. Senapati S, Sharma P, Bafna S, Roy HK, Batra SK. The MUC gene family: their role in the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Histol Histopathol*. 2008;23(12):1541–52.
19. Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Yasui W. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019 Jul 12;24(7):771–8.
20. Radziejewska I. [The role of gastric mucins in interactions with *Helicobacter pylori*]. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 2012 Jan 30;66:60–6.
21. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019 Sep;24 Suppl 1:e12638.
22. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Sep 26;35(9):1495–502.
23. Kang HM, Kim N, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, et al. Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Gastric Mucin Expression. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008 Jan;42(1):29–35.
24. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. In 2019. P. 289–98.

25. Slaoui M, Bauchet AL, Fiette L. Tissue Sampling and Processing for Histopathology Evaluation. In 2017. P. 101–14.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento para la recolección de la muestra

Expresión de mucinas en biopsias gástricas endoscópicas y su asociación con lesiones precursoras de cáncer gástrico en la provincia de García - Rovira del departamento de Santander

Edad	
-------------	--

Genero	FEMENINO
	MASCULIN
	O

Sintomatología inicial	DISPEPSIA	MELENAS	PERDIDA DE PESO
	DISFAGIA	DOLOR ABDOMINAL	EMESIS

Historia familiar de Ca gástrico	SI
	NO

Tabaquismo	SI
	NO

Alcohol	SI
	NO

Consumo de inhibidor de bomba de protones	SI
	NO

Historia familiar de cáncer gástrico	SI
	NO

Infección por H. Pylori	SI
	NO

Tipo de mucosa evaluada	ANTRO	CUERPO
	TRANSICIONAL	FONDO

Atrofia gástrica	SI
	NO

Severidad de la atrofia gástrica	MENOS DE UN TERCIO DE LA GLANDULA ORIGINAL	LEVE
	ENTRE UN TERCIO Y DOS TERCIOS DE LA GLANDULA ORIGINAL	MODERADA
	MAS DE DOS TERCIOS DE LA GLANDULA ORIGINAL	SEVERA

Numero de fragmentos evaluados	1	3	5
---------------------------------------	---	---	---

	2	4	
--	---	---	--

Actividad inflamatoria	Neutrófilos en lamina propia	Actividad leve
	Neutrófilos en el epitelio glandular	Actividad moderada
	Neutrófilos en la luz glandular	Actividad severa

Helicobacter pylori	SI
	NO

Severidad de la infección por Helicobacter pylori	SI
	NO

Metaplasia intestinal	SI
	NO

Severidad de la metaplasia intestinal	1-10%	LEVE
	11-20%	MODERADO
	MAYOR AL 20%	SEVERA

Tipo de metaplasia intestinal según mucina expresada	Expresión de MUC2	Metaplasia intestinal tipo I
---	-------------------	------------------------------

	Expresión de MUC1 y MUC5AC	Metaplasia intestinal tipo II
	Expresión de MUC1, MUC2 y MUC5AC	Metaplasia intestinal tipo III

Displasia gástrica	SI
	NO

Severidad de la displasia gástrica	DISPLASIA LEVE
	DISPLASIA SEVERA

Cancer gástrico temprano	SI
	NO

Cancer gástrico invasor	SI
	NO

Tipo de cáncer gástrico según mucina expresada	MUC5AC	Fenotipo gástrico
	MUC2	Fenotipo intestinal

Folículos linfoides en la lámina propia	SI
	NO

		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
Mucina expresada con mayor frecuencia en biopsias con atrofia gástrica	MUC1			
	MUC2			
	MUC5AC			

		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
Mucina expresada con mayor frecuencia en biopsias con metaplasia intestinal	MUC1			
	MUC2			
	MUC5AC			

		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
Mucina expresada con mayor frecuencia en biopsias con displasia gástrica	MUC1			
	MUC2			
	MUC5AC			

		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
Mucina expresada con mayor frecuencia en biopsias	MUC1			

con atrofia gástrica y metaplasia	MUC2			
	MUC5AC			

		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
Mucina expresada con mayor frecuencia en biopsias con metaplasia y displasia	MUC1			
	MUC2			
	MUC5AC			

		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
Expresión de mucinas en relación con presencia de Helicobacter Pylori	MUC1			
	MUC2			
	MUC5AC			


		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
Expresión de mucinas en relación a cáncer gástrico temprano	MUC1			
	MUC2			
	MUC5AC			

		FOCAL	POSITIVA	NEGATIVA
Expresión de mucinas en relación a cáncer gástrico invasor	MUC1			
	MUC2			
	MUC5A			

Lesión endoscópica identificada	ULCERA	HEMORRAGIA
	MASA	
	ERITEMA	

Lesión endoscópica con mayor expresión de mucinas	ULCERA	HEMORRAGIA
	MASA	
	ERITEMA	

Anexo 2. Consentimiento informado



EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL DE GARCÍA ROVIRA
Málaga - Santander
COD. PRES: 68 - 00796 NIT: 900.967.169 - 9

CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIDAD O SERVICIO: CIRUGIA AMBULATORIA

A. DATOS DE IDENTIFICACION

1. Nombre del Usuario: _____

2. Historia Clínica No: _____

3. Nombre técnico del procedimiento que se va a realizar: ESOFAGOGASTRODUODENOCOPIA

4. Tipo de Anestesia (en caso de necesidad) _____ LOCAL

5. Nombre Médico Responsable (s): JOSE ROSO CONTRERAS BRAVO

B. DECLARACIONES

1. Después de haberse examinado adecuadamente, se le explica que el procedimiento que se a realizar es por _____ que consiste en: la revisión detallada de la garganta, esófago, estomago y duodeno utilizando un tubo flexible que se introduce a través de la boca el cual tiene una luz y un lente, llamado endoscopio, esto con el fin de revisar los tejidos y de tomar muestras para que se pueda realizar un diagnóstico e iniciar un tratamiento si se requiere.
Y que los posibles riesgos previstos y complicaciones frecuentes más usuales son: PERFORACION, HEMORRAGIA, MUERTE, DEPRESION RESPIRATORIA, ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS, BRONCOASPIRACION, DOLOR ABDOMINAL, INFECCION.

2. Se ha explicado satisfactoriamente la naturaleza y propósitos de este procedimiento. También se han aclarado todas las dudas y se han dicho los posibles y complicaciones, así como las otras alternativas de tratamiento. A demás se le han explicado los riesgos posibles de la anestesia que se van a aplicar. Se le informa que no existen garantías absolutas del resultado del procedimiento, aunque se cuenta con los medios científicos, tecnológicos para realizar un procedimiento exitoso sin comprometerse a la obtención de un resultado, ya que este depende de varias y distintas condiciones, aisladamente consideradas que confluyen como un todo al resultado final exitoso o no del procedimiento.

3. Se explica que en caso de no aceptar expresamente el tratamiento aquí propuesto, el usuario asume la responsabilidad de complicaciones que esta decisión conlleva.

C. FIRMAS

1. Médico (s) responsables (s): _____ He informado al usuario del propósito y naturaleza del procedimiento descrito arriba, de sus alternativas, posibles riesgos y de los resultados que se esperan.

Firma Profesional (es): _____

Registro Médico: _____

Fecha: _____

Firma del Paciente _____

C.C. _____

Fecha: día _____ mes _____ año _____