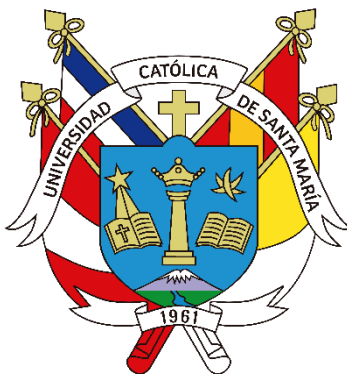


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Anatomía Patológica



**Correlación histopatológica y molecular en la gastritis atrófica y su
progresión a neoplasia gástrica mediante la evaluación de la vía Wnt/ β -
catenina en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin
Escobedo durante el año 2025**

Proyecto de Investigación presentado por la M.C.:

Fernandez Sivincha, Jenny Gabriela

ORCID: 0009-0007-5271-3036

para optar el Título de Segunda Especialidad en Anatomía Patológica

Asesor (a):

Dra. Mares Cuadros de Pinto, Claudia

ORCID: 0009-0006-8633-917X

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMIA PATOLOGICA
SEGUNDA ESPECIALIDAD CON PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
DICTAMEN APROBACIÓN DE PROYECTO / PLAN

Arequipa, 14 de Octubre del 2025

Dictamen: 017060-A-FMH-2025

Visto el proyecto / plan del expediente 017060, presentado por:

2022971222 - FERNANDEZ SIVINCHA JENNY GABRIELA

Titulado:

CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y MOLECULAR EN LA GASTRITIS ATRÓFICA Y SU PROGRESIÓN A NEOPLASIA GÁSTRICA MEDIANTE LA EVALUACIÓN DE LA VÍA WNT/ β -CATENINA EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO DURANTE EL AÑO 2025

Nuestro dictamen es:

APROBADO

29432343 - NUÑEZ ZEVALLOS GLADYS EDITH
DICTAMINADOR



Correlación histopatológica y molecular en la gastritis atrófica y su progresión a neoplasia gástrica mediante la evaluación de la vía Wnt/ β -catenina en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad TecMilenio Trabajo del estudiante	2%
2	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1%
3	www.scielo.org.co Fuente de Internet	1%
4	www.sochipe.cl Fuente de Internet	1%
5	Rodrigo Garcés-Durán, Joan Llach, Angella Da Fieno, Henry Córdova, Gloria Fernández-Esparrach. "Diagnóstico endoscópico de la infección por H. pylori", Gastroenterología y Hepatología, 2022 Publicación	1%
6	doku.pub Fuente de Internet	1%
7	Garcés Durán, Rodrigo Vicente. "Diagnóstico endoscópico de Helicobacter pylori basado en el patrón de vénulas colectoras gástricas.", Universitat de Barcelona (Spain) Publicación	1%

Dedicatoria

Dedico la presente tesis a mis hijos, que son una fuente inagotable de energía y voluntad, con ellos puedo todo y tanto, son mi motivación.



Agradecimientos

A Dios

Por ser bueno, darme consejos a través de la biblia y porque me ama.

A Jesús

Por ser mi pastor y mi mayor ejemplo para seguir.

A mi esposo

Por sus consejos, tiempo, apoyo continuo y estar al lado mío.

A todos los médicos asistentes del HNCASE

Por su tiempo, dedicación y ser un ejemplo para seguir.

A mi asesora.

Por su apoyo y dedicación para lograr culminar esta investigación.

RESUMEN

El cáncer gástrico (CG) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad oncológica en el mundo, sobre todo en regiones donde la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y los factores ambientales son frecuentes. Su diagnóstico suele realizarse en etapas avanzadas, lo que limita de manera considerable las opciones de curación. En la denominada secuencia de Correa, la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia constituyen etapas precursoras de gran relevancia clínica, pues su identificación temprana podría modificar el curso hacia la neoplasia.

Aunque el estudio histopatológico sigue siendo la herramienta diagnóstica esencial, la incorporación de métodos moleculares, de histoquímica (HQ) e inmunohistoquímica (IHQ) ha permitido profundizar en los procesos biológicos que impulsan la transformación neoplásica. En ese contexto, la vía de señalización Wnt/ β -catenina destaca por su papel regulador en la proliferación y diferenciación celular. Su activación normal depende de la interacción entre los ligandos Wnt y los receptores Frizzled y LRP5/6, que inducen la acumulación citoplasmática y posterior translocación nuclear de la β -catenina. Este proceso estimula la transcripción de genes como *c-Myc* y *Cyclin D1*, cuya alteración genética o epigenética puede generar una activación anómala de la vía, favoreciendo la proliferación celular descontrolada, la pérdida de cohesión y la invasión tumoral. Diversos estudios internacionales han evidenciado una sobreexpresión de Wnt3, β -catenina y MMP-7 en lesiones precancerosas relacionadas con *H. pylori*; mientras que en el ámbito nacional se ha documentado una alta frecuencia de esta bacteria en casos de gastritis atrófica y metaplasia intestinal, lo que apoya su participación en la progresión premaligna. En este trabajo se propone un enfoque integrador que combina el análisis morfológico convencional con técnicas de HQ, IHQ y moleculares, con el fin de caracterizar los mecanismos involucrados en la transición de gastritis atrófica hacia neoplasia gástrica.

Palabras claves:

Gastritis atrófica, Wnt/ β -catenina, cáncer gástrico.

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) continues to be one of the leading causes of cancer mortality worldwide, especially in regions where *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and environmental factors are common. It is usually diagnosed in advanced stages, which considerably limits treatment options. In the so-called Correa sequence, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and dysplasia are precursor stages of great clinical relevance, as their early identification could alter the course toward neoplasia.

Although histopathological examination remains the essential diagnostic tool, the incorporation of molecular methods, histochemistry (HC) and immunohistochemistry (IHC) has allowed a deeper understanding of the biological processes that drive neoplastic transformation. In this context, the Wnt/ β -catenin signaling pathway stands out for its regulatory role in cell proliferation and differentiation. Its normal activation depends on the interaction between Wnt ligands and the Frizzled and LRP5/6 receptors, which induce the cytoplasmic accumulation and subsequent nuclear translocation of β -catenin. This process stimulates the transcription of genes such as c-Myc and Cyclin D1, whose genetic or epigenetic alteration can generate abnormal activation of the pathway, promoting uncontrolled cell proliferation, loss of cohesion, and tumor invasion.

Several international studies have shown overexpression of Wnt3, β -catenin, and MMP-7 in *H. pylori*-related precancerous lesions; while a high frequency of this bacterium has been documented in Spanish cases of atrophic gastritis and intestinal metaplasia, supporting its role in premalignant progression. This paper proposes an integrative approach that combines conventional morphological analysis with HQ, IHC, and molecular techniques to characterize the mechanisms involved in the transition from atrophic gastritis to gastric neoplasia.

Key words:

Atrophic gastritis, Wnt/ β -catenin, gastric cancer

ÍNDICE

Dedicatoria

Agradecimientos

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN 1

CAPÍTULO I

1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO 4

1.1. Determinación del problema 4

1.2. Enunciado del problema 4

1.3. Descripción del problema 4

1.3.1. Área de conocimiento 4

1.3.2. Operacionalización de variables e indicadores 4

1.3.3. Interrogantes del problema 6

1.3.4. Tipo, diseño y nivel de investigación 6

1.4. Justificación 7

2. OBJETIVOS 8

2.1. Objetivo General 8

2.2. Objetivos Específicos 8

3. MARCO TEÓRICO 9

3.1. Conceptos Básicos 9

3.1.1. Mucosa gástrica.....	9
3.1.2. Gastritis	12
3.1.3. El sistema de clasificación de Sydney para la gastritis	13
3.1.4. Características histológicas de la gastritis.....	14
3.1.5. Gastritis por Helicobacter.....	16
3.1.6. Gastritis crónica.....	22
3.1.7. Atrofia Gástrica	23
3.1.8. Metaplasia intestinal.....	25
3.1.9. Displasia	26
3.1.10. Cáncer Gástrico	26
3.1.11. Adenocarcinoma Gástrico	28
3.1.12. Progresión histopatológica hacia el cáncer gástrico.....	28
3.1.13. La vía Wnt/ β -catenina: mecanismos moleculares	31
3.1.14. Expresión inmunohistoquímica e biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina.....	34
3.1.15. Correlación histopatológica y molecular.....	38
3.2. Revisión de antecedentes investigativos.....	41
3.2.1. Antecedente internacional.....	41
3.2.2. Antecedente Nacional	42
4. HIPÓTESIS.....	44
4.1. Hipótesis general:	44
4.2. Hipótesis secundaria:	44

CAPÍTULO II PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN.....	46
2. CAMPO DE VERIFICACIÓN	48
2.1. Ámbito	48
A. Ubicación espacial.....	48
B. Ubicación temporal	48
2.2. Unidades de estudio	48
2.3. Temporalidad.....	48
2.4. Población, muestra, criterios de inclusión y exclusión.....	48
A. Población.....	48
B. Muestra.....	49
3. ESTRATEGIAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	49
3.1. Organización.....	49
3.2. Recursos.....	51
3.3. Criterio para Manejo de Resultados	52
CRONOGRAMA	53
REFERENCIAS	56
ANEXOS.....	62
ABREVIATURAS	627

INTRODUCCIÓN

El CG representa una de las principales causas de mortalidad por neoplasias en todo el mundo, especialmente en regiones con mayor prevalencia de *H. pylori* y exposición a factores de riesgo ambientales (1). A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, su detección en estadios avanzados limita bastante las posibilidades de curación (2). La gastritis atrófica crónica junto con la metaplasia intestinal y la displasia, conforma una secuencia reconocida de cambios precancerosos descrita en la llamada "secuencia de Correa" (3).

En este contexto, el estudio histopatológico desempeña un rol importante en la identificación y caracterización de estas lesiones precursoras (3,4). No obstante, la integración de herramientas moleculares, de HQ y de IHQ ha permitido una comprensión más profunda de los mecanismos implicados en la progresión neoplásica (4), ofreciendo además marcadores con potencial valor predictivo y pronóstico (5). Entre las vías de señalización implicadas en la oncogénesis gástrica, destaca la vía Wnt/ β -catenina, cuyo papel en la regulación de la proliferación celular y diferenciación ha sido objeto de creciente interés (6).

La vía Wnt/ β -catenina, un sistema de señalización celular crucial para el desarrollo y la homeostasis tisular, ha sido implicada en la gastritis y, específicamente, en la gastritis asociada a la infección por *H. pylori*. La activación de esta vía, a través de la infección por *H. pylori*, puede contribuir a la inflamación, la apoptosis de las células epiteliales gástricas y la progresión hacia el CG (7,8).

A pesar de que se conoce bien la secuencia de eventos que llevan desde la gastritis atrófica crónica hasta el adenocarcinoma gástrico incluyendo la metaplasia intestinal y la displasia, la identificación precisa de los pacientes con mayor riesgo de progresión sigue siendo un desafío clínico y patológico (1).

La gastritis atrófica es una lesión precursora reconocida en la secuencia de Correa hacia el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, especialmente del tipo intestinal (3). A pesar de su relevancia, en el contexto clínico nacional hay una escasez de estudios integradores que correlacionen la histopatología con hallazgos moleculares predictivos de progresión neoplásica.

Estos referentes resultan motivadores y se propone un abordaje integrador que combina el análisis morfológico clásico con técnicas de HQ, IHQ y moleculares, con el objetivo de caracterizar las alteraciones presentes en la gastritis atrófica y su posible evolución hacia la neoplasia gástrica. Se espera que los hallazgos contribuyan al fortalecimiento de las estrategias de diagnóstico precoz y prevención del CG.





CAPÍTULO I

1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1.1. Determinación del problema

Existe insuficiente conocimiento y evidencia clínica acerca de cómo las alteraciones histopatológicas de la mucosa gástrica (desde gastritis atrófica hasta adenocarcinoma) se relacionan con la activación y expresión de biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina como β -catenina, gen Poliposis Adenomatosa del Colon (APC), Axin, c-Myc, Cyclin D1 en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo (HNCASE) durante el año 2025. En el HNCASE no se cuenta con estudios que integren la evaluación histopatológica y molecular de esta vía, lo que dificulta identificar marcadores predictivos de transformación neoplásica. Por ello, se plantea estudiar la correlación entre las alteraciones histológicas y la expresión de biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina en la progresión de la gastritis atrófica a neoplasia gástrica.

1.2. Enunciado del problema

¿Cuál es la correlación entre las alteraciones histopatológicas y la expresión de biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina en la progresión de la gastritis atrófica a neoplasia gástrica de pacientes del HNCASE en el periodo del año 2025?

1.3. Descripción del problema

1.3.1. Área de conocimiento

- **Área general:** Ciencias de la Salud
- **Área específica:** Medicina Humana
- **Especialidad:** Anatomía Patológica
- **Línea:** Patología Gastrointestinal

1.3.2. Operacionalización de variables e indicadores

Variable	Definición	Indicadores	Categorías/Valores	Escala de medición
Alteraciones histopatológicas	Cambios morfológicos observados en las biopsias gástricas que evidencian una progresión desde lesiones benignas a malignas.	Tipo de lesión histológica	Mucosa gástrica normal, Gastritis atrófica, Metaplasia intestinal, Displasia, Adenocarcinoma gástrico	Ordinal
Expresión de β -catenina	Nivel y localización intracelular de β -catenina detectado mediante IHQ	Porcentaje de células positivas, Intensidad	0-100%; 0	Cuantitativa ordinal

	como marcador de activación de la vía Wnt.	de tinción, Localización celular	1+ 2+ 3+	
Localización de β -catenina	Localización intracelular de β -catenina detectado mediante IHQ como marcador de activación de la vía Wnt.	Localización intracelular	Nuclear Citoplasmática membranosa	Nominal
Expresión de otros biomarcadores (APC)	Detección IHQ de proteínas reguladoras de la vía Wnt/ β -catenina implicadas en la progresión tumoral.	% de células positivas, Intensidad	0–100%; 0 1+ 2+ 3+	Cuantitativa ordinal
Expresión de otros biomarcadores (c-Myc)	Detección IHQ de proteínas reguladoras de la vía Wnt/ β -catenina implicadas en la progresión tumoral.	% de células positivas, Intensidad	0–100% 0 1+ 2+ 3+	Cuantitativa ordinal
Expresión de otros biomarcadores (Axin)	Detección IHQ de proteínas reguladoras de la vía Wnt/ β -catenina implicadas en la progresión tumoral.	% de células positivas, Intensidad	0–100% 0 1+ 2+ 3+	Cuantitativa ordinal
Expresión de otros biomarcadores (Cyclin D1)	Detección IHQ de proteínas reguladoras de la vía Wnt/ β -catenina implicadas en la progresión tumoral.	% de células positivas, Intensidad	0–100%; 0, 1+ 2+ 3+	Cuantitativa ordinal
Mutación en CTNNB1 (β -catenina)	Alteración puntual en el gen CTNNB1 detectada en la muestra de mucosa gástrica (especialmente exón 3).	-Presencia/ ausencia de mutación. - Técnica empleada para detección. - Tipo de mutación (cambio puntual, delección, etc.).	No realizado Sin mutación Mutación (especificar exón/aa)	Nominal dicotómica (realizado / no realizado) + nominal politómica (sin mutación / mutación)
Mutación en APC	Alteración genética en el gen APC detectada en la muestra de mucosa gástrica.	Presencia/ausencia de mutación. - Tipo de alteración (truncante, delección, indel, etc.).	No realizado Sin alteración Alteración detectada	Nominal dicotómica (realizado / no realizado) + nominal politómica (sin / con alteración)
Correlación histopatológica-molecular	Asociación entre el tipo de lesión histológica y el patrón de expresión de biomarcadores moleculares de la vía Wnt.	Asociación entre tipo de lesión y expresión de biomarcadores	Significativa No significativa	Nominal
Predicción de progresión neoplásica	Capacidad de los biomarcadores moleculares para anticipar el desarrollo de lesiones displásicas o neoplásicas en casos con gastritis atrófica.	Presencia de biomarcadores en estadios tempranos	Presente Ausente	Nominal
Características epidemiológicas	Datos demográficos y antecedentes del paciente	Sexo	Femenino Masculino	Cualitativa nominal

	Nacionalidad	Peruana Extranjera	Cualitativa nominal
	Edad	≤10 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 ≥71	Cuantitativa ordinal
	VIH	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
	Antecedentes de inmunosupresión	Presente Ausente	Cualitativa Nominal
	Hepatitis B o C	Presente Ausente	Cualitativa nominal
	Fuma	Si no	Cualitativa nominal
	Alcohol	Si No	Cualitativa nominal

1.3.3. Interrogantes del problema

- ¿Cuál es el patrón de expresión de los biomarcadores moleculares asociados a la vía Wnt/ β -catenina (β -catenina, APC, Axin, c-Myc, Cyclin D1) en las diferentes lesiones gástricas de la secuencia de Correa?
- ¿Cómo varía el patrón de marcaje IHQ de la β -catenina (membranal, citoplasmática o nuclear) a lo largo de las distintas etapas histológicas de progresión hacia la neoplasia gástrica?
- ¿Qué asociaciones existen entre los hallazgos histopatológicos y los patrones de expresión de los biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina?
- ¿Podría la alteración en la expresión de biomarcadores moleculares de la vía Wnt/ β -catenina constituir un predictor temprano de transformación neoplásica en pacientes con gastritis atrófica?

1.3.4. Tipo, diseño y nivel de investigación

- **Tipo de investigación:** Aplicada.
- **Diseño de investigación:** Observacional, analítico, transversal y de enfoque analítico.
- **Nivel de investigación:** Correlacional – Explicativo

1.4. Justificación

En la práctica diagnóstica diaria, el análisis histopatológico tradicional, aunque fundamental, puede ser insuficiente para predecir la evolución biológica de estas lesiones (3). Si bien se han descrito múltiples biomarcadores moleculares e inmunohistoquímicos asociados a la carcinogénesis gástrica, su aplicación en el entorno clínico aún es limitada, y existe escasa información local sobre su expresión en lesiones precursoras del CG (5). Además, la vía de señalización Wnt/ β -catenina, implicada en el desarrollo de diversas neoplasias, ha sido poco explorada en el contexto de las lesiones gástricas premalignas (7).

La presente investigación se ha elegido porque permitirá: Caracterizar de forma integral las alteraciones histopatológicas y moleculares en pacientes con gastritis atrófica, evaluar el rol de la vía Wnt/ β -catenina como factor de progresión hacia neoplasia, aportar evidencia local en un hospital de referencia llamado HNCASE, fortaleciendo la medicina personalizada en enfermedades gástricas.

Ante esta situación, surge la necesidad de integrar herramientas morfológicas y moleculares para mejorar la caracterización de estas lesiones y permitir una mejor estratificación del riesgo, lo cual podría impactar positivamente en las estrategias de prevención y diagnóstico temprano del CG.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Caracterizar el patrón de expresión de los biomarcadores moleculares asociados a la vía Wnt/ β -catenina (β -catenina, APC, Axin, c-Myc y Cyclin D1) y su correlación con las alteraciones histopatológicas presentes en las diferentes etapas de la secuencia de Correa, con el fin de evaluar su posible valor predictivo en la transformación neoplásica gástrica, de pacientes atendidos en el HNCASE durante el año 2025.

2.2. Objetivos Específicos

1. Determinar el patrón de expresión inmunohistoquímica de los biomarcadores β -catenina, APC, Axin, c-Myc y Cyclin D1 en las lesiones gástricas correspondientes a la secuencia de Correa (gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma).
2. Analizar las variaciones en la localización subcelular de la β -catenina (membranosa, citoplasmática o nuclear) según el grado de progresión histológica.
3. Correlacionar los hallazgos histopatológicos con los patrones de expresión de los biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina en las diferentes etapas de la secuencia de Correa.
4. Evaluar si las alteraciones en la expresión de los biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina pueden actuar como indicadores tempranos de transformación neoplásica en pacientes con gastritis atrófica.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Conceptos Básicos

3.1.1. Mucosa gástrica

3.1.1.1. Estómago

El estómago es un órgano hueco que forma parte del sistema gastrointestinal. Desempeña funciones como la producción de quimo, la síntesis de proteínas que ayudan en la absorción de vitaminas, la protección contra microbios y la iniciación del reflejo peristáltico. El estómago no ayuda al cuerpo a absorber ningún nutriente. Este órgano se encuentra en la cavidad peritoneal, en el cuadrante superior izquierdo del abdomen o en la región epigástrica. Sirve como puente entre los sistemas nervioso y endocrino para los alimentos ingeridos. El sistema nervioso entérico así como el sistema nervioso parasimpático y la liberación de diversas moléculas neuro hormonales (como por ejemplo la gastrina, el factor intrínseco, el bicarbonato, la mucosidad, etc.) trabajan en conjunto para controlar con precisión las funciones fisiológicas del estómago, incluida también la secreción de ácido gástrico y la propulsión peristáltica (9).

Como parte del tracto gastrointestinal, el estómago tiene como función fisiológica principal el generar un ambiente en el cual las enzimas proteolíticas y las soluciones ácidas puedan procesar de manera segura los alimentos ingeridos (9).

3.1.1.2. Función y estructura de la mucosa gástrica.

El HCl, el principal componente del ácido gástrico es secretado por células llamadas células parietales. El H⁺ y el Cl⁻ del HCl son secretados por las bombas ATPasa de H⁺/K⁺ y por los canales de cloruro en el estómago. El pepsinógeno (una proenzima de la pepsina) es secretado por las células principales. El ambiente ácido destruye o inhibe a muchas bacterias y desnaturaliza las proteínas y convierte el pepsinógeno en pepsina, la

pepsina rompe las proteínas en pequeños péptidos, los cuales pueden ser procesados y absorbidos en el intestino delgado. La secreción de ácido está controlada por varios factores hormonales y neuronales (gastrina, histamina, las prostaglandinas, somatostatina, polipéptido inhibidor gástrico, secretina y el nervio vago) (9).

Sumado a ello, las células secretoras de las glándulas gástricas son las células foveolares y las células enteroendocrinas. Las células foveolares defienden al estómago de su propia naturaleza corrosiva, al generar moco y bicarbonato (9).

3.1.1.3. Tipos celulares normales e histología normal de la mucosa gástrica.

El estómago se divide en cuatro partes: fundus, cardias, cuerpo y píloro. La pared interna del estómago es rugosa para ampliar la superficie de la mucosa gástrica y así permitir la distensión gástrica al ingerir alimentos. La pared del estómago está formada por cuatro capas de tejido distintas: mucosa, submucosa, muscularis externa y adventicia/serosa. La mucosa gástrica se organiza en tres: el epitelio superficial, la lámina propia y la muscularis mucosa. El epitelio se invagina en la lámina propia para constituir las fosas y glándulas gástricas. Estas glándulas gástricas están recubiertas por cuatro tipos de células especializadas: células mucosas superficiales (también llamadas células foveolares), células parietales, células principales y células neuroendocrinas(10).

Las células mucosas superficiales son secretoras de moco. El moco secretado protege contra la acidez. El resto de células especializadas se localizan en las glándulas gástricas (10).

Las células parietales que secretan ácido gástrico (producción de HCl) al lumen del estómago a través de las fosas gástricas, principalmente en el fundus, también producen una proteína llamada factor intrínseco que es esencial para la absorción de la vitamina B12 en el íleon terminal. (10).

Las células principales son células secretoras especializadas que se encuentran cerca de la base de las glándulas gástricas en el fundus del estómago, de este modo liberan el cimógeno pepsinógeno. El pepsinógeno es la forma inactiva de la enzima proteolítica pepsina (Solamente el ácido gástrico generado por las células parietales puede convertir el pepsinógeno en su forma activa). La hormona gastrina y la acción colinérgica del sistema nervioso parasimpático estimulan el funcionamiento de estas células (10).

Las células neuroendocrinas, es decir, células similares a enterocromafines (ECL), células G y células D que también secretan diversas moléculas que ayudan en la producción de ácido gástrico (10).

Las ECL producen y secretan histamina al ser estimuladas por una hormona llamada gastrina, lo que aumenta indirectamente la producción de HCl mediante la acción directa de la histamina sobre las células parietales. Se localizan más que todo en el fondo del estómago (10).

Las células G, que producen la hormona neuroendocrina gastrina, se localizan en la región pilórica del estómago. Esta hormona que produce puede aumentar los niveles de HCl (10).

Las células D, se localizan en el píloro del estómago y liberan una sustancia llamada somatostatina que inhibe la actividad de otras células. Cuando el nivel de acidez en la luz del estómago alcanza un cierto umbral, se activan. A continuación actúa inhibiendo la liberación de gastrina, lo que reduce la cantidad de ácido (10).

La mucosa gástrica se divide en dos: la zona oxíntica, que contiene el fundus y el cuerpo gástrico, y la zona mucosecretora, que comprende el antro y la incisura angularis. En la mucosa oxíntica, se pueden observar glándulas que contienen células parietales (oxínticas), células principales (zimógenas) y células enterocromafines. Las células parietales se distinguen por su tamaño considerable, por su marcada acidofilia y su morfología redondeada o piramidal, en contraste con las células

principales, que son más pequeñas y presentan basofilia. La mucosa antral presenta fosas gástricas, o foveolas, repletas de células productoras de moco que se disponen en columnas y presentan un citoplasma eosinófilo pálido. Las células mucosas del cuello se encuentran en el interior profundo de las fosas gástricas. Crecen a medida que ascienden por la glándula para reemplazar las células mucosas superficiales (2).

La mucosa intermedia muestra las líneas de transición entre el cuerpo y el cardias, el cuerpo y el antro, y el antro y el duodeno. Las zonas de transición demuestran que los diferentes tipos de mucosa se fusionan gradualmente. En la transición del cuerpo al antro se aprecia la ausencia de células principales y el cambio en la estructura glandular, de glándulas tubulares simples a glándulas ramificadas. La mucosa oxíntica presenta pequeñas fosas gástricas y glándulas largas y densamente agrupadas. Por otro lado, aproximadamente la mitad del grosor de la mucosa en la región antral está compuesta por enormes glándulas productoras de moco revestidas por células foveolares. Hay muchas fosas gástricas en el cardias, pero pocas células principales y parietales. En la región entre el cuerpo y el cardias hay muchas células principales y parietales (2).

3.1.2. Gastritis

La gastritis se refiere a la inflamación de la mucosa gástrica, los casos agudos se deben a un desequilibrio entre el ambiente ácido del estómago y la defensa de la mucosa frente al ácido y puede presentarse con el alcohol, el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, la quimioterapia, la disminución de la perfusión mucosa o el aumento de la producción de ácido. Los casos crónicos de gastritis implican atrofia de la mucosa gástrica y metaplasia intestinal, y se dividen principalmente en dos subtipos: gastritis autoinmune y gastritis bacteriana. La gastritis autoinmune implica la destrucción autoinmune de las células parietales, mientras que la gastritis bacteriana se refiere a una infección gástrica por *H. pylori* (9).

La gastritis y la gastropatía se pueden diferenciar principalmente por la presencia o ausencia de inflamación asociada al daño de la mucosa. A

diferencia de los infiltrados celulares inflamatorios observados en la gastritis, lo que caracteriza a la gastropatía es lesión de la mucosa acompañada de inflamación baja o ausente. La impresión endoscópica y la ubicación designada de la biopsia de la muestra son componentes esenciales que deben evaluarse simultáneamente con la histología. Un diagnóstico histológico preciso requiere una comprensión integral de las manifestaciones clínicas y endoscópicas (11).

Para un mejor examen histológico, es importante obtener una buena muestra de mucosa y una correcta orientación de la muestra. Dos del antro y dos del cuerpo suelen ser suficientes, y deben etiquetarse correctamente al enviarlas al laboratorio de patología. El Sistema de Sídney actualizado recomienda además una biopsia de la incisura angularis (11).

3.1.3. El sistema de clasificación de Sydney para la gastritis

La División Histológica del Sistema de Sídney se publicó en 1990 y desde entonces ha sido la forma más utilizada para clasificar los aspectos morfológicos de la gastritis en biopsias endoscópicas. Este enfoque proporciona información sobre el tipo, la gravedad y asimismo sobre el grado de los problemas estomacales. El sistema de categorización muestra la localización de la gastritis, que puede estar solo en el antro o en el cuerpo gástrico, o puede afectar a todo el estómago (pangastritis). Si se conoce la causa de la enfermedad, se indica como prefijo para mostrar su localización. Un ejemplo es, si la afección es autoinmune, se denomina "gastritis autoinmune del cuerpo gástrico" (2).

El Sistema de Clasificación de Sídney incluyó cinco factores morfológicos graduados que pueden añadirse a la topografía básica como sufijos. Estos factores abarcan el tipo o cronicidad de la inflamación, la actividad de la gastritis, la metaplasia intestinal, el grado de atrofia y la presencia o ausencia de *H. pylori*. Las características morfológicas se clasifican como inexistentes, leves, moderadas o graves. Además, la entidad sugiere tomar al menos dos biopsias aleatorias tanto del antro como del cuerpo gástrico, así como una muestra adicional de la incisura angularis. El sistema de categorización ofrece

un enfoque uniforme y sucinto para registrar el grado y la gravedad de la gastritis; no obstante, no permite predecir futuras alteraciones morfológicas (2).

3.1.4. Características histológicas de la gastritis

La bacteria *H. pylori* puede detectarse mediante tinción de hematoxilina y eosina (H&E) (2,12). Cuando también se utilizan procedimientos de tinción especializados como Giemsa modificada, plata de Warthin-Starry, Genta e IHQ, la especificidad de la tinción con H&E puede aumentar del 90% al 100%. La tinción de Giemsa es sencilla y económica, por la cual varios laboratorios la utilizan. La tinción de Genta utiliza plata, H&E y alcian blue para mostrar claramente las células inflamatorias y el *H. pylori*. La ventaja de la IHQ es su capacidad para identificar el organismo en pacientes que han recibido terapia parcial para la gastritis por *H. pylori*, ya que el organismo puede presentar formas atípicas, como la cocoide (2,13). En casi todos los casos, la gastritis asociada a *H. pylori* generalmente se presenta con inflamación linfocítica difusa o nodular (2).

En la gastritis aguda por *H. pylori*, es frecuente la infiltración neutrófila del área del cuello de la mucosa, con indicios de pérdida de mucina y también descamación de las células foveolares superficiales. Con el tiempo se forman folículos linfoides, los cuales no se observan en la mucosa gástrica normal. La gastritis o gastropatía reactiva se caracterizan por hiperplasia foveolar, ectasia vascular, edema e hiperplasia de la muscularis mucosae, que son resultado de una inflamación crónica de bajo grado. La primera etapa de la gastritis atrófica autoinmune presenta alteraciones inespecíficas marcadas por la infiltración de linfocitos y se observan células plasmáticas en la mucosa oxíntica, destrucción irregular de las glándulas oxínticas, y alteraciones pseudohipertróficas de las células parietales (2,12).

Cada vez que avanza la enfermedad, se visualiza una infiltración linfoplasmocítica generalizada de la lámina propia y una atrofia notable de las glándulas oxínticas. También se observa hiperplasia foveolar, ya que la parte foveolar es más gruesa. Frecuentemente, se observa una metaplasia pseudopilórica significativa, acompañada de una prevalencia creciente de

metaplasia intestinal. Estas alteraciones en la mucosa oxíntica, junto con la ausencia de modificaciones inflamatorias y atróficas en la mucosa antral, son patognomónicas de la gastritis autoinmune, siendo la última etapa de la gastritis autoinmune la que se caracteriza por la ausencia de glándulas oxínticas, una gran hiperplasia foveolar además de formación de pólipos hiperplásicos e inflamatorios. Las alteraciones metaplásicas, que abarcan la metaplasia pseudopilórica, pancreática también la intestinal, se manifiestan con una notable disminución de las células inflamatorias (2).

La metaplasia pseudopilórica, se produce cuando las células secretoras de moco reemplazan a las células parietales y principales en la mucosa antral. Las células principales de las glándulas oxínticas son las células que preceden a estas células. Esta metaplasia está compuesta por glándulas enrolladas que son menos numerosas y tienen mucha menos mucina que las glándulas antrales típicas. Otro rasgo único es la ausencia de células endocrinas, especialmente las células G secretoras de gastrina, que normalmente se observan en gran número en la mucosa antral normal (2).

La metaplasia intestinal se conceptualiza como la sustitución de la mucosa gástrica, ya sea oxíntica o antral, por epitelio intestinal. Las células caliciformes son un signo de metaplasia intestinal. La metaplasia intestinal puede ser completa, mostrando un epitelio intestinal completamente desarrollado, o incompleta, caracterizada por rasgos epiteliales colónicos que carecen de células con borde en cepillo bien definidas (2).

La gastritis linfocítica está caracterizada por un mínimo de 25 linfocitos intraepiteliales por cada 100 células epiteliales gástricas, el fenotipo principal se caracteriza por células CD3+ y CD8+, aún se desconoce la causa de esta patología, no obstante, se relaciona con la infección por *H. pylori* y la enfermedad celíaca. En la gastritis eosinofílica, el diagnóstico se establece mediante una densidad media superior a 127 eosinófilos por milímetro cuadrado o más de 30 eosinófilos por campo de alto poder (CAP) en al menos cinco CAP distintos, sin causas conocidas de eosinofilia, se diagnóstica primero descartando infección por *H. pylori*, infección parasitaria, enfermedad de

Crohn, y otras enfermedades hematológicas o linfoides. La gastritis colágena está caracterizada por la presencia de bandas de colágeno subepiteliales, generalmente de más de 10 μm de grosor, acompañadas de células inflamatorias mononucleares en la lámina propia (2,12).

Lo que caracteriza la gastritis enfisematosa es la presencia de aire en la pared gástrica, generalmente causada por una infección bacteriana de la pared, aunque es poco común, tiene una alta tasa de mortalidad, de hasta el 60% (2).

3.1.5. Gastritis por *Helicobacter*

La *H. pylori* es la principal causa de úlceras pépticas y neoplasias gástricas, puede sobrevivir en el estómago cambiando el ambiente ácido que lo rodea a uno neutro y el tampón mucoso lo protege una vez que se ha fijado. En cuanto a los síntomas que pueden presentar son ardor epigástrico, dolor intenso, dispepsia, despertares nocturnos y hay alivio con antiácidos (9).

La población se ha visto afectada por la bacteria a través de alimentos o agua contaminados y se cree que la principal vía de transmisión es de madre a hijo, razón por la cual la enfermedad suele adquirirse inicialmente en la primera infancia, y pueden presentar los síntomas ya descritos pero la mayoría de las personas enfermas no presentan ningún síntoma (11).

A. Diagnóstico endoscópico de la infección por *H. pylori*

En pacientes sintomáticos, la gastroscopia con biopsias es la prueba diagnóstica preferida para la infección por *H. pylori*, ya que facilita la caracterización del patrón de la mucosa gástrica y la investigación histológica, también nos ayuda a evitar el CG al permitir encontrar lesiones que probablemente se conviertan en cancerosas (14).

Bajo el endoscopio, la mucosa gástrica puede verse normal, eritematosa, nodular, erosiva o ulcerada. La infección persistente *por H. pylori* puede provocar ulceración gastroduodenal, atrofia de la mucosa, metaplasia intestinal, displasia, adenocarcinoma gástrico y linfoma, particularmente el tipo tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT) (11).

B. Clasificación endoscópica de Kioto para la infección por *Helicobacter pylori* y el diagnóstico de riesgo de cáncer gástrico

En esta clasificación se describen 19 hallazgos endoscópicos asociados con la gastritis, incluyendo atrofia, metaplasia intestinal, pliegues engrosados (pliegues tortuosos), nodularidad, enrojecimiento difuso, disposición regular de vénulas colectoras (RAC), enrojecimiento en forma de mapa, pólipo hiperplásico foveolar, xantoma, edema de la mucosa, enrojecimiento irregular, erosión deprimida, moco pegajoso, hematina, estría roja, enrojecimiento en parches, múltiples lesiones elevadas blancas y planas, pólipo de glándula fúndica y erosión elevada. De estos hallazgos la atrofia, la metaplasia intestinal, los pliegues aumentados de tamaño y la nodularidad pueden estar relacionados con el riesgo de CG, así como el enrojecimiento difuso con o sin una RAC, está relacionado con el estado de infección por *H. pylori* (15).

La atrofia abarca la patológica y la endoscópica. En la escala de Kioto, la atrofia endoscópica tiene los siguientes ítems que están en la Tabla 1 (15):

- C1: La atrofia está limitada al antro.
- C2: La atrofia está limitada a la curvatura menor del cuerpo.
- C3: La atrofia está presente en la mayor parte de la curvatura menor del cuerpo, pero no se extiende más allá del cardias.
- O1: La atrofia se extiende al fondo por encima del cardias.
- O2: el borde atrófico del cuerpo está en la pared anterior.
- O3: la atrofia se extiende hasta el borde entre la pared anterior y la curvatura mayor (15):

Tabla 1
Escala de Kioto

Criterios de la clasificación de Kioto Escala de Kioto	
<i>Atrofia</i>	
Ausente, C1	0
C2 y C3	1
O1-O3	2
<i>Metaplasia intestinal</i>	

Criterios de la clasificación de Kyoto Escala de Kyoto

Ausente	0
Antro	1
Cuerpo y antro	2
<i>Pliegues engrosados</i>	
Ausentes	0
Presentes	1
<i>Nodularidad</i>	
Ausente	0
Presente	1
<i>Eritema difuso</i>	
Ausente	0
Moderado (con RAC)	1
Intenso	2
<i>Escala de Kyoto total</i>	0-8

La escala de Kyoto, descrita por Toyoshima et al. en 2025, usa los hallazgos endoscópicos más sutiles y sensibles para definir el riesgo de CG (atrofia, metaplasia intestinal, pliegues engrosados y nodularidad) y de infección por *H. pylori* (eritema difuso y RAC) a los que da una puntuación. Una puntuación de 0: no existe infección por *H. pylori*; una puntuación de 2 o más: riesgo de infección por *H. pylori*; una puntuación de 4 o más: riesgo de CG precoz (15).

C. Helicobacter pylori

H. pylori es una bacteria flagelada, gramnegativa, que se propaga por factores ambientales o a través de la vía fecal-oral u oral-oral. La patogenia de la gastritis inducida por esta bacteria implica una compleja interacción entre los factores de virulencia bacteriana y la respuesta inmunitaria del huésped. Esta interacción daña la barrera mucosa gástrica y produce inflamación a largo plazo. Dicha bacteria posee características de virulencia que le ayudan a adherirse a las células, dañarlas, romper las uniones estrechas y evadir el sistema inmunitario del huésped. El gen asociado a la citotoxina A (*CagA*) es un potente desencadenante de la inflamación y está relacionado con el desarrollo del cáncer de estómago (2).

Se considera que desempeña una función patofisiológica tanto en la gastritis como en la úlcera péptica y estudios muestran una posible elevación del riesgo relativo de CG. Los procesos precisos mediante los cuales *H. pylori* causa daño de la mucosa o neoplasia siguen sin estar suficientemente dilucidados, sin embargo, se han documentado varias anomalías en el funcionamiento gastrointestinal, los investigadores sostienen que *H. pylori* interactúa con las células G y D. La técnica más precisa para identificar *H. pylori* en tejido es una combinación de cultivo y el estudio histológico de muestras de biopsia de mucosa obtenidas durante la endoscopia, pero las pruebas rápidas de ureasa, la citología y las pruebas reacción en cadena de la polimerasa (PCR) realizadas en biopsias pueden proporcionar resultados rápidos, precisos y sensibles, también la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C o ^{14}C y las pruebas serológicas son útiles si se necesita determinar si alguien tiene *H. pylori* sin recurrir a la endoscopia. (16).

La erradicación del organismo se ha asociado con mejores resultados histológicos en la gastritis, una menor tasa de recurrencia y un menor riesgo de hemorragia por úlcera duodenal. Un creciente cuerpo de datos indica una correlación entre la colonización por *H. pylori* en el estómago y el riesgo de desarrollar MALT, linfoma MALT, adenocarcinoma gástrico e incluso adenocarcinoma pancreático. Se ha asociado la bacteria con varias enfermedades extragastrointestinales, incluyendo cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica, aterosclerosis y problemas dermatológicos como la rosácea; no obstante, no se ha establecido una relación causal definitiva. En consecuencia, la erradicación de *H. pylori* parece influir positivamente en la salud humana. Existen varias maneras de eliminar el *H. pylori* mediante medicamentos. Durante una o dos semanas, las personas reciben tres o cuatro tratamientos, como compuestos de bismuto, metronidazol, claritromicina, tetraciclinas, amoxicilina, ranitidina y omeprazol (16).

D. Presencia de especies de *Helicobacter* gástrico

Junto con *H. pylori*, existen varias otras bacterias gastrointestinales no pertenecientes al género *H. pylori*. Las especies de *Helicobacter* gástricas no pertenecientes a *H. pylori* (NHPH), principalmente asociadas a cerdos (*H. suis*) y animales domésticos (*H. felis*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis* y *H. heilmannii*), son capaces de colonizar el estómago humano e inducir enfermedades gastrointestinales, como gastritis, úlceras pépticas y linfoma MALT, estos NHPH no poseen homólogos de las principales adhesinas reconocidas implicadas en la colonización del estómago humano. La tasa de infección de NHPH en humanos es significativamente menor que en los huéspedes naturales. Podrían estar implicadas las diferencias en el perfil de glicosilación de las mucinas gástricas humanas y animales que actúan como receptores de glicanos para las adhesinas asociadas a NHPH. Encontrar y describir las sustancias químicas esenciales que ayudan a las especies gástricas de *Helicobacter* a adherirse a la mucosa del estómago es fundamental para comprender cómo diversos miembros de este género colonizan e infectan (17).

El *H. pylori* infecta al 50% de la población mundial y la presencia de especies de NHPH en humanos es mínima. Matos et al. en 2022 utilizaron secciones de tejido gástrico humano para analizar el glicofenotipo tisular, el estudio de unión in vitro demostró que todas las cepas de NHPH examinadas podían unirse a la mucosa gástrica humana, aunque con baja frecuencia. Las cepas de *H. heilmannii*, *H. bizzozeronii* y *H. salomonis* presentaron la mayor afinidad de unión tanto al epitelio superficial del estómago como a las glándulas profundas. Se observó que la NHPH se une a la mucosa gástrica en pacientes con inflamación crónica severa y metaplasia intestinal, lo que indica que la unión de la NHPH puede extenderse más allá de la mucosa gástrica sana o la gastritis crónica moderada (18).

Debido a la dificultad para diagnosticar las infecciones por NHPH y a la ausencia de procedimientos de cribado sistemáticos, es muy posible que su frecuencia real sea inferior a la que se observa. Una investigación realizada

en un hospital de Turquía identificó *H. pylori*, *H. suis* y *H. heilmannii/H. ailurogastricus* en niños que presentaban síntomas gástricos. Estos microorganismos podrían ser los responsables de la aparición de gastritis y úlceras (19).

El grupo *Helicobacter heilmannii sensu lato* (*H. heilmannii sl*) está formado por bacterias largas con forma espiral que se han identificado en el 0,2% al 6% de las muestras de biopsia gástrica humana y se han relacionado con la aparición de gastritis crónica, úlcera péptica y linfoma MALT gástrico en humanos y son bastante frecuentes en individuos chinos (20).

Junto con las bacterias piógenas que causan la gastritis flemosa aguda, otros organismos patógenos también pueden dañar el estómago, aunque esto es poco frecuente, como Micobacterias y *Treponema pallidum* son dos tipos de bacterias que causan enfermedades, también los virus (incluyendo el citomegalovirus, el virus del herpes simple y el virus de Epstein-Barr) pueden causar gastritis, los hongos inductores (comprenden especies de *Candida*, *Histoplasma capsulatum* y *Mucoraceae*) y parásitos (*Anisakis* y *Strongyloides*) pueden dañar el estómago (11).

E. Resistencia antimicrobiana de *Helicobacter pylori* y variantes genéticas

Sudamérica presenta una de las mayores incidencias de infección por *H. pylori* y cáncer de estómago del mundo. Si bien los regímenes de antibióticos con múltiples fármacos pueden eliminar con éxito el *H. pylori*, la efectividad del tratamiento se ve obstaculizada por la aparición de cepas de *H. pylori* resistentes a los antibióticos (21).

F. Evaluación histoquímica del *H. Pylori*.

Para determinar la presencia de esta bacteria se puede utilizar la tinción de Giemsa modificada en busca de bacilos curvos y espiralados, a los casos negativos se les puede realizar la tinción Steinner modificada. Para evaluar la

integridad de la mucosa gástrica y la cantidad de moco del epitelio superficial se usa la coloración de Alcian Blue-PAS a pH 2,57 (22).

G. Riesgo de desarrollar cáncer gástrico

La infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico. Pero, la aparición de neoplasias es el resultado de un proceso prolongado y multifactorial caracterizado por lesiones histopatológicas precursoras y probablemente sucesivas, en el que las modificaciones celulares se correlacionan con irregularidades en el medio gástrico.

Los factores que provocan un impacto carcinógeno en ciertas poblaciones y que están ausentes en otras no están identificados. El tipo de gastritis crónica causada por infección puede ser muy diferente. Por ejemplo, las personas con úlceras duodenales causadas por *H. pylori* presentan gastritis principalmente en el antro gástrico, sin pérdida de glándulas (atrofia). Esto se denomina gastritis no atrófica o gastritis antral difusa, y estas personas no presentan tasas más altas de CG. También se ha visto que en algunas personas, la gastritis se asocia con atrofia multifocal y metaplasia intestinal; estos individuos a menudo presentan úlceras gástricas significativas y un mayor riesgo de CG (22).

Si bien se postula la influencia de factores genéticos, es la evidencia epidemiológica en humanos la que no apoya una etiología genética como determinante principal del CG. Por el contrario, los factores ambientales son determinantes y hoy en día se sugiere que la modulación de la respuesta inflamatoria bacteriana podría ser la causante del desenlace de la infección, con enfermedad y cáncer o sin enfermedad ni cáncer (22,23).

3.1.6. Gastritis crónica

La gastritis crónica se clasifica en dos formas: atrófica y no atrófica. La causa principal de la gastritis crónica es la infección *por H. pylori* (que generalmente comienza con una morfología no atrófica), la forma no atrófica de la gastritis

crónica puede progresar a atrófica sin tratamiento. La gastritis autoinmune (causa más común de gastritis atrófica) presenta una inflamación mononuclear crónica y gastritis atrófica grave, que generalmente afecta el cuerpo gástrico, cuenta con autoanticuerpos contra las células parietales o el factor intrínseco. Aún no está claro si la gastritis autoinmune es un trastorno independiente o si la infección por *H. pylori* desencadena la respuesta autoinmune en individuos susceptibles (2,24).

3.1.7. Atrofia Gástrica

La gastritis atrófica se presenta con mayor frecuencia en mujeres alrededor de los 55 años, constituye una condición precursora que incrementa el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico, tumores neuroendocrinos (TNE) y linfomas, por lo que su detección temprana y un seguimiento adecuado son fundamentales para evitar la progresión hacia lesiones neoplásicas, siendo el análisis histológico de biopsias obtenidas del cuerpo y del antro gástrico el método diagnóstico de referencia (11,25,26).

La gastritis atrófica puede originarse principalmente por dos mecanismos etiológicos: autoinmune y ambiental. En la gastritis atrófica de origen ambiental, la afectación se localiza de forma predominante en el antro gástrico, y suele observarse una disminución de los niveles séricos de gastrina, consecuencia de la pérdida de glándulas antrales ricas en células G (11,25).

Entre las causas más frecuentes de gastritis atrófica ambiental se incluyen la infección por *H. pylori*, el reflujo biliar o lesión química, el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), así como diversos factores dietéticos como por ejemplo, el consumo elevado de nitratos o de alimentos salados y ahumados y la exposición a tóxicos directos como el alcohol y el tabaco. En el examen histológico suelen observarse inflamación activa, formación de folículos linfoides, atrofia de glándulas antrales y presencia de metaplasia intestinal, en fases avanzadas de la enfermedad, la metaplasia intestinal y la atrofia de las glándulas oxínticas pueden coexistir, afectando tanto el antro como el cuerpo gástrico, lo que históricamente dio origen al término “gastritis atrófica multifocal” (11). Aunque no se acepta ampliamente informar para la

atención clínica, se debe conocer la diferencia entre metaplasia intestinal completa e incompleta. (27).

La gastritis autoinmune se caracteriza por un patrón de afectación predominantemente corporal, resultado de la destrucción inmunomediada de las células parietales, este proceso ocasiona una disminución en la secreción de HCl y en la producción de factor intrínseco, la reducción de la acidez gástrica elimina el mecanismo de retroalimentación inhibitoria sobre las células G, lo que produce un aumento compensatorio de la gastrina sérica y una hiperplasia de las ECL localizadas en el cuerpo gástrico, desde el punto de vista serológico, suelen detectarse anticuerpos dirigidos contra células parietales, anticuerpos antifactor intrínseco y, en algunos casos, anticuerpos frente a la H^+/K^+ -ATPasa, además, se observan niveles elevados de gastrina y cromogranina A, acompañados de disminución del pepsinógeno I y una relación pepsinógeno I/II reducida (11,25).

Suele asociarse con un mayor riesgo de coexistencia de otras enfermedades autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren), debido a la pérdida del factor intrínseco, los pacientes pueden desarrollar anemia perniciosa secundaria a la deficiente absorción de vitamina B₁₂, asimismo, la hiperplasia de las células endocrinas tipo ECL, inducida por la hipergastrinemia crónica, se asocia al desarrollo de TNE tipo 1, que suelen tener comportamiento indolente y pronóstico favorable, a diferencia de los TNE tipo 3 de origen esporádico, también se ha documentado un aumento en la incidencia de adenomas de glándulas pilóricas y adenocarcinoma gástrico en este contexto, y en cuanto al seguimiento, se recomienda realizar vigilancia endoscópica cada tres años, o con mayor frecuencia (cada uno a dos años) en pacientes con antecedente familiar de primer grado de CG (11,25).

Cuando el sitio de la biopsia no está especificado o se procesan múltiples muestras en un solo contenedor, puede confundirse la antralización de la mucosa oxíntica con una gastritis antral crónica, Las características histológicas típicas de la gastritis autoinmune (Atrofia oxíntica extensa con pérdida marcada

de glándulas, infiltrado linfoplasmocitario en la lámina propia, metaplasia intestinal, pseudopilórica y acinar pancreática, hiperplasia de ECL), la actividad inflamatoria leve o ausente, aunque puede coexistir una infección por *H. pylori*, cuya detección requiere IHQ específica. En la tinción H&E, la mucosa oxíntica atrófica presenta un aspecto característico (“en huevo frito”) con núcleos centrales y citoplasma claro, sin células G visibles. En contraste, la mucosa antral suele conservarse, con hiperplasia de células G. La inmunotinción para gastrina permite distinguir el origen de la biopsia (Ausencia de células G → mucosa oxíntica atrófica, Presencia de células G → mucosa antral). La cromogranina A es el marcador más útil para demostrar la hiperplasia de ECL, evidenciada por agrupaciones lineales o micronodulares de al menos cinco células, cuando estas proliferaciones alcanzan $\geq 0,5$ cm o invaden la submucosa, se clasifican como TNE bien diferenciados tipo 1. (11).

La gastritis atrófica multifocal fue más frecuente en la zona de alto riesgo para CG, en tanto que la gastritis no atrófica y la expresión de los antígenos CD3 y CD8 en el epitelio foveolar fueron mayores en la zona de bajo riesgo para CG (22).

3.1.8. Metaplasia intestinal

La metaplasia intestinal corresponde a un proceso patológico en el que el epitelio gástrico normal adquiere características propias del epitelio intestinal, evidenciándose células absortivas (enterocitos), células caliciformes y, en ocasiones, células de Paneth dentro del revestimiento superficial o de las glándulas mucossecretoras. Este cambio suele acompañarse de algún grado de atrofia glandular y constituye una de las manifestaciones más avanzadas de la gastritis crónica duodenogástrico (28).

Su evaluación histológica permite de acuerdo con el tipo de diferenciación celular y perfil de mucinas, se clasificar en tipo I (completa), tipo II o tipo III (incompleta), siendo este último el de mayor riesgo oncológico por su predominio de mucinas sulfatadas y su fenotipo colónico. La localización más habitual es en el antro o la zona prepilórica. Su aparición se relaciona

principalmente con la infección por *H. pylori* y con el reflujo duodenogástrico (28,29).

3.1.9. Displasia

La displasia epitelial gástrica es una proliferación neoplásica no invasiva, reconocida mundialmente como la principal precursora de los adenocarcinomas gástricos. Su incidencia aumenta con la edad; es rara antes de los 50 años, pero se hace más frecuente en las personas mayores de esta edad. Su prevalencia varía ampliamente según la localización geográfica, desde el 0,5% al 3,8% en países occidentales hasta el 9-20% en áreas de alta incidencia de CG. Además, hay una asociación significativa entre la frecuencia de displasia epitelial gástrica y la prevalencia local de infección por *H. pylori* (30).

Desde el punto de vista histológico y clínico, la displasia epitelial gástrica se localiza en la frontera entre benigno y maligno, estudios anteriores han demostrado que estas lesiones son un estado precancerígeno avanzado y un marcador de alto riesgo para adenocarcinoma sincrónico en otras partes del estómago. Sobre esta evidencia, la resección endoscópica se ha instaurado como tratamiento de elección tras la confirmación histológica de displasia (30).

La clasificación histológica tradicional de la displasia epitelial gástrica distingue dos subtipos principales: adenomatosa (intestinal o tipo I) y foveolar (gástrica o tipo II), definidos según sus características morfológicas (30).

3.1.10. Cáncer Gástrico

El CG es una enfermedad multifactorial caracterizada por la transformación maligna del epitelio gástrico, y constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, con aproximadamente 649 000 fallecimientos por año. En la mayoría de los casos, se manifiesta como adenocarcinoma gástrico, que se clasifica en dos subtipos histológicos principales, el tipo difuso (compuesto por células neoplásicas individuales que infiltran la pared gástrica sin formar glándulas) y el tipo intestinal (que surge a través de una secuencia histopatológica bien establecida, conocida como la secuencia de Correa), la

carcinogénesis gástrica resulta de la interacción compleja entre factores infecciosos, principalmente la infección por *H. pylori*, y las respuestas inflamatorias del huésped, moduladas por determinantes genéticos individuales que influyen en la susceptibilidad y la evolución de la enfermedad (31).

La carcinogénesis gástrica se encuentra estrechamente vinculada a una inflamación crónica persistente de la mucosa, en la cual *H. pylori*, constituye el principal agente causal mediante diversos mecanismos moleculares interrelacionados, además, esta respuesta patogénica se ve influida por polimorfismos genéticos del huésped en genes que regulan la producción de citocinas, lo que genera un perfil individual de susceptibilidad (31).

Esta enfermedad se distingue por su mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años menor del 20%, debido al diagnóstico tardío por su naturaleza asintomática en las etapas iniciales. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (2:1) y, aunque las tasas globales han disminuido en las últimas décadas gracias a la mejor conservación de alimentos y los cambios en los hábitos dietéticos, paradójicamente han aumentado los tumores de cardias y unión esofagogástrica, con una tendencia creciente e inexplicable en personas jóvenes menores de 40 años (32).

En la carcinogénesis del CG se involucra un modelo multifactorial complejo en el que *H. pylori*, es el principal agente etiológico. Esta bacteria se localiza específicamente en la mucosa gástrica en la infancia, instaurando una infección crónica persistente que provoca una respuesta inmunitaria del huésped y gastritis atrófica multifocal, la cual se relaciona con el proceso precanceroso. Entre los mecanismos patogénicos se incluyen la generación de especies reactivas de oxígeno que inducen daño en el Ácido desoxirribonucleico (ADN) y la hipermetilación de islas CpG (Región de ADN con dinucleótidos citosina-fosfato-guanina) que silencian genes supresores de tumores. Las diferencias en patogenicidad y carcinogénesis de las cepas de *H. pylori* dependen de ciertos factores de virulencia, especialmente del gen *cagA*, que codifica una proteína oncogénica, la proteína *CagA*, que una vez fosforilada activa cascadas moleculares carcinogénicas que implican la alteración de uniones

intercelulares, pérdida de polaridad epitelial, hiperproliferación y resistencia a la apoptosis. Otros factores de virulencia, como *vacA* (inductor de vacuolización citoplasmática y apoptosis) y *babA* (adhesina de antígenos Lewis b), modulan diferencialmente el riesgo carcinogénico, creando un modelo en el que la combinación de factores microbianos específicos, susceptibilidad genética del huésped y factores ambientales define la carcinogénesis (32).

Hasta el 90% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas y los porcentajes restantes se dividen entre MALToma, tumores carcinoides y tumores del estroma (9).

El CG se asocia con diversos hallazgos clínicos extrasistémicos, como la acantosis nigricans, el signo de Leser-Trelat, el nódulo de Virchow, el nódulo de la Hermana María José y los tumores de Krukenberg y la mayoría de los cánceres gástricos metastatizan al hígado (9).

3.1.11. Adenocarcinoma Gástrico

Son comunes dos tipos de adenocarcinoma:

Tipo intestinal: Resulta de la metaplasia y atrofia debidas a la gastritis crónica, y está asociado con el tabaquismo, el alcohol, las nitrosaminas y el tipo de sangre A. Los tumores de tipo intestinal suelen ser crecimientos intrusivos en la curvatura menor del estómago y pueden ulcerarse (9).

Tipo difuso: Es menos común pero característicamente resulta en un engrosamiento difuso de la pared gástrica que conduce a un fenómeno llamado "linitis plástica" (9).

3.1.12. Progresión histopatológica hacia el cáncer gástrico

A. Secuencia: mucosa normal → gastritis atrófica → metaplasia intestinal → displasia → adenocarcinoma.

La carcinogénesis histopatológica hacia el CG es una secuencia escalonada de alteraciones moleculares y también histológicas que transforman la mucosa gástrica normal a una neoplásica. Este proceso

patológico inicia con inflamación crónica de la mucosa gástrica, que en forma secuencial pasa por gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente a adenocarcinoma. *H. pylori*, es el principal agente iniciador de esta cascada carcinogénica, la gastritis atrófica es el punto final de la inflamación crónica prolongada, con pérdida irreversible de las glándulas gástricas especializadas (principales y parietales) y su reemplazo por tejido fibroso o células metaplásicas (33,34).

La metaplasia intestinal es el siguiente paso en esta progresión, luego se produce displasia epitelial, primero de bajo grado y luego de alto grado (carcinoma in situ), que finalmente se transforma en adenocarcinoma invasivo con destrucción de las uniones intercelulares y pérdida de la arquitectura glandular normal. Es importante saber que mientras la displasia es una lesión directamente precancerosa con riesgo de transformación inmediata, la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal son lesiones precancerosas que aumentan el riesgo de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, sobre todo cuando son multifocales o afectan ambos antros y cuerpo gástrico (33,34).

B. Modelos de carcinogénesis gástrica (Correa, Lauren, etc.).

El modelo de carcinogénesis propuesto por Pelayo Correa establece una cascada de lesiones progresivas de la mucosa gástrica que describe la transformación secuencial desde el epitelio normal hasta el adenocarcinoma en las regiones distales y medias del estómago. Este modelo secuencial explica cómo la infección por *H. pylori* actúa como factor desencadenante inicial, promoviendo una progresión histopatológica ordenada que incluye gastritis crónica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal completa, metaplasia intestinal incompleta, displasia de bajo grado, displasia de alto grado y finalmente adenocarcinoma invasivo, proceso que ocurre aproximadamente en el 1-2% de los pacientes infectados. La secuencia de Correa representa un proceso multifactorial donde los factores ambientales (dieta rica en sal, nitratos, deficiencia de vitaminas antioxidantes), genéticos (polimorfismos en

genes de citoquinas) y microbiológicos (cepas virulentas de *H. pylori*) interactúan de manera compleja y sinérgica (35).

La clasificación histológica de Lauren, establecida por Pekka Lauren en 1965, constituye el sistema de clasificación morfológica más ampliamente utilizado para el adenocarcinoma gástrico, dividiendo los tumores en dos tipos principales: adenocarcinoma de tipo intestinal y carcinoma gástrico de tipo difuso, categorías que presentan diferencias significativas en términos de morfología, epidemiología, patogénesis y pronóstico. El tipo intestinal se caracteriza por la formación de estructuras glandulares cohesivas con células columnares que remedan el epitelio intestinal, presentando células con borde en cepillo prominente y células caliciformes secretoras de mucina de tipo intestinal, mientras que el tipo difuso crece en forma de células individuales dispersas sin formación glandular, con células en "anillo de sello" que infiltran difusamente la pared gástrica. Esta clasificación histológica posee relevancia clínica fundamental ya que permite predecir la biología tumoral, el comportamiento clínico y el pronóstico: el tipo intestinal generalmente presenta mejor pronóstico, tiende a formar metástasis hepáticas y sigue la secuencia de Correa con lesiones precursoras claramente identificables, mientras que el tipo difuso muestra comportamiento más agresivo, tendencia a la carcinomatosis peritoneal, surge generalmente de novo sin lesiones precursoras definidas y afecta preferentemente a pacientes más jóvenes con menor asociación a infección por *H. pylori* (36).

C. Significado clínico de cada lesión intermedia.

Gastritis crónica: Representa la lesión inicial de la cascada carcinogénica y constituye el punto de intervención más temprano para prevenir la progresión, la persistencia de la infección incrementa significativamente el riesgo de desarrollar CG. No requiere seguimiento endoscópico específico, pero es fundamental el tratamiento erradicador para detener la progresión hacia lesiones precancerosas (31,32).

Gastritis atrófica: Presenta importancia clínica crucial al triplicar el riesgo de adenocarcinoma gástrico, especialmente cuando es extensa y afecta tanto antro como cuerpo. Su significado clínico se establece mediante la clasificación OLGA (*Operative Link on Gastritis Assessment*), con un gradiente de riesgo que va desde 0.25% anual en formas leves hasta 1% anual en atrofia severa. Requiere seguimiento endoscópico cada 3 años y representa un punto de inflexión en el manejo del paciente hacia la vigilancia activa (31,32).

Metaplasia intestinal: Constituye una condición precancerosa establecida cuyo significado clínico varía según su tipo y extensión. La metaplasia incompleta (tipos II y III) incrementa el riesgo hasta 10 veces comparado con la completa (tipo I). La clasificación OLGIM estratifica el riesgo, requiriendo las formas extensas (OLGIM III-IV) seguimiento endoscópico cada 3 años, mientras que las focales pueden no necesitar vigilancia específica (31,32).

Displasia: Representa la lesión directamente precancerosa con mayor significado clínico inmediato. La displasia de bajo grado requiere seguimiento endoscópico estricto cada 6-12 meses, mientras que la displasia de alto grado constituye indicación de tratamiento endoscópico o quirúrgico inmediato. Su detección representa el punto crítico donde la intervención terapéutica puede prevenir definitivamente la progresión hacia adenocarcinoma invasivo (31,32).

3.1.13. La vía Wnt/ β -catenina: mecanismos moleculares

A. Componentes principales.

La vía de señalización Wnt/ β -catenina comprende un complejo entramado de proteínas que funcionan de manera coordinada para regular la transcripción génica y controlar procesos celulares fundamentales. β -catenina constituye el componente central de esta cascada, estructuralmente formada por tres dominios funcionales: el dominio amino-terminal que contiene sitios de fosforilación para las quinasas

GSK3 β y CK1 α , un dominio central de aproximadamente 550 aminoácidos, y el dominio carboxilo-terminal de 100 aminoácidos que permite la interacción con factores de transcripción Factor de célula T / Factor potenciador linfoide (TCF/LEF) El complejo de destrucción de β -catenina está constituido por proteínas clave incluyendo APC, que funciona como proteína supresora de tumores y actúa como componente estructural del complejo; Axin, que actúa como proteína andamiaje facilitando la fosforilación de β -catenina; y GSK3 β (glicógeno sintasa quinasa 3-beta), cuya actividad quinasa es esencial para la fosforilación y posterior degradación de β -catenina (37).

Los factores de transcripción TCF/LEF (T-cell factor/Lymphoid enhancer factor) representan los efectores nucleares de la vía, formando complejos transcripcionales con β -catenina para activar la expresión de genes diana. La arquitectura molecular de esta vía también incluye receptores de superficie celular como Frizzled y co-receptores LRP5/6 (Low-density lipoprotein receptor-related proteins), así como proteínas citoplasmáticas como Dishevelled (DVL) que median la transducción de señales desde la membrana celular hasta el núcleo. Este sistema multiproteico permite la regulación precisa de procesos como la renovación de células madre cancerígenas, proliferación celular y diferenciación, ejerciendo roles cruciales en la tumorigénesis y respuesta terapéutica. La interconexión funcional entre estos componentes determina la capacidad de la célula para responder apropiadamente a señales extracelulares y mantener la homeostasis tisular (38).

B. Regulación normal de la proliferación celular.

En condiciones fisiológicas, la vía Wnt/ β -catenina mantiene un equilibrio dinámico que permite la regulación precisa de la proliferación celular mediante mecanismos de activación e inhibición finamente controlados. Cuando las señales Wnt están ausentes, β -catenina es secuestrada en el citoplasma por el complejo de destrucción multiproteico, donde GSK3 β fosforila residuos específicos de serina y treonina en el dominio amino-terminal de β -catenina, marcándola para ubiquitinación por el sistema

ubiquitina-proteasoma y su consiguiente degradación. Este mecanismo de control negativo asegura que los niveles citoplasmáticos de β -catenina se mantengan bajos, impidiendo la activación inadecuada de genes proliferativos. Simultáneamente, los factores de transcripción TCF/LEF en el núcleo actúan como represores transcripcionales al asociarse con co-represores, manteniendo silenciados los genes diana de la vía Wnt (37).

La activación fisiológica de la vía ocurre cuando ligandos Wnt se unen a receptores Frizzled y co-receptores LRP5/6, desencadenando una cascada de fosforilación que culmina en la inactivación del complejo de destrucción de β -catenina. Este proceso permite la estabilización y acumulación citoplasmática de β -catenina, su posterior translocación nuclear y la formación de complejos transcripcionales activos con TCF/LEF para promover la transcripción de genes que controlan el desarrollo embrionario y la homeostasis adulta. Los genes diana incluyen reguladores del ciclo celular como Cyclin D1 y c-Myc, así como metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP-2, 3, 7, 9, 13) que facilitan procesos de remodelación tisular. Esta regulación temporal y espacial permite que las células respondan apropiadamente a señales de desarrollo, reparación tisular y mantenimiento de poblaciones de células madre, asegurando un balance entre proliferación, diferenciación y apoptosis que preserva la arquitectura y función tisular (37).

C. Disrupción de la vía en cáncer gástrico.

La desregulación de la vía Wnt/ β -catenina en el CG se caracteriza por alteraciones moleculares complejas que resultan en la activación constitutiva de la señalización proliferativa y la pérdida de control del crecimiento celular. Las alteraciones pueden ocurrir por mutaciones somáticas o modificaciones epigenéticas en β -catenina o en otras proteínas de la vía, facilitando la acumulación aberrante de β -catenina en el núcleo y generando una activación permanente de esta cascada de señalización, evento que desencadena la expresión sostenida de genes que codifican para proteínas oncogénicas (35). Las mutaciones en el gen APC,

aunque menos frecuentes en CG comparado con el colorrectal, resultan en la pérdida de función de esta proteína supresora de tumores, eliminando su capacidad para facilitar la degradación de β -catenina. Adicionalmente, las alteraciones en Axin, incluyendo mutaciones puntuales y deleciones, comprometen la integridad del complejo de destrucción, mientras que la hipermetilación de promotores de genes reguladores negativos como DKK (Dickkopf) y SFRP (Secreted Frizzled-related proteins) contribuye a la activación aberrante de la vía (39).

La desregulación de la vía Wnt/ β -catenina en el contexto neoplásico afecta múltiples procesos celulares fundamentales incluyendo regulación, diferenciación, proliferación y muerte celular, facilitando anormalidades en el desarrollo, crecimiento y homeostasis que caracterizan la transformación maligna. En el adenocarcinoma gástrico, la acumulación nuclear aberrante de β -catenina se correlaciona con la sobreexpresión de genes diana oncogénicos como c-Myc, que promueve la progresión del ciclo celular, y Cyclin D1, que facilita la transición G1/S. Esta activación transcripcional aberrante también incluye la upregulación de metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular, facilitando procesos de invasión y metástasis. La pérdida de la regulación normal de β -catenina en las uniones adherentes compromete además la adhesión intercelular, contribuyendo al fenotipo invasivo característico del CG. Estudios moleculares han demostrado que estas alteraciones en la vía Wnt/ β -catenina pueden detectarse en etapas tempranas de la carcinogénesis gástrica, incluyendo lesiones precursoras como la metaplasia intestinal y displasia, sugiriendo su papel como evento iniciador en la transformación neoplásica del epitelio gástrico (39).

3.1.14. Expresión inmunohistoquímica y biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina

A. Técnicas IHQ para β -catenina, APC, Axin, c-Myc y Cyclin D1.

La implementación de técnicas de IHQ para la detección de componentes de la vía Wnt/ β -catenina requiere protocolos específicos optimizados para

cada marcador molecular, utilizando anticuerpos monoclonales y policlonales altamente específicos que permiten la visualización de estos biomarcadores en tejidos embebidos en parafina. Los estudios han demostrado la utilidad diagnóstica de la evaluación simultánea de proteína supresora tumoral p53 (p53), Cyclin D1, β -catenina, APC y c-myc en tejidos tumorales de pacientes con cáncer colorrectal y gástrico, empleando sistemas de detección por peroxidasa y cromógenos como 3,3'-diaminobenzidina (DAB) para generar señales visualizables. Para β -catenina, se emplean típicamente anticuerpos contra el dominio carboxilo-terminal que reconocen tanto la forma fosforilada como no fosforilada de la proteína, mientras que para APC se utilizan anticuerpos dirigidos contra regiones específicas que detectan la proteína truncada característica de las alteraciones neoplásicas. Los protocolos requieren pretratamiento térmico para recuperación antigénica en buffer citrato o Ácido Etilendiaminotetraacético, seguido de bloqueo de peroxidasa endógena e incubación con anticuerpos primarios a diluciones optimizadas (generalmente 1:100 a 1:500 para β -catenina, 1:200 a 1:800 para APC) (37).

La determinación IHQ de Cyclin D1 y Cyclin E ha demostrado ser fundamental para el análisis de los mecanismos regulatorios del ciclo celular en CG, requiriendo protocolos que preserven la integridad antigénica y permitan la cuantificación precisa de la expresión proteica. Para c-Myc, se emplean anticuerpos monoclonales específicos que reconocen epítopes conservados de la proteína, con especial atención a la preservación de la morfología nuclear donde esta proteína ejerce su función transcripcional. La detección de genes de respuesta Wnt como CYCLIN D1, cMYC, PDK, MCT-1, AXIN2 y fibronectina mediante técnicas de IHQ permite evaluar la activación funcional de la vía β -catenina/TCF-LEF. Los controles internos y externos son esenciales, incluyendo tejidos con expresión conocida positiva y negativa, así como controles de isotipo para validar la especificidad de la tinción. La evaluación requiere microscopía óptica con aumentos estandarizados (40x

y 100x) y documentación fotográfica sistemática para análisis morfológico posterior (39).

B. Patrones de tinción: membranal, citoplasmático, nuclear.

La interpretación de los patrones de tinción IHQ de β -catenina reviste particular importancia dado que la localización subcelular refleja directamente el estado funcional de la vía de señalización Wnt y tiene implicaciones diagnósticas y pronósticas específicas. En condiciones fisiológicas, β -catenina muestra una distribución predominantemente membranal en las uniones adherentes intercelulares, mientras que en la mayoría de los cánceres gástricos se observa una expresión membranal reducida o débil (51.7% de los casos). El patrón membranal normal se caracteriza por una tinción lineal continua en los límites celulares, especialmente prominente en las regiones basales y laterales de las células epiteliales, reflejando la función estructural de β -catenina en el complejo de adhesión E-cadherina/catenina. La pérdida o reducción de este patrón membranal indica compromiso de la integridad de las uniones adherentes y correlaciona con pérdida de diferenciación celular y aumento del potencial metastásico (32,35).

La expresión nuclear de β -catenina presenta una tasa significativamente mayor en carcinomas y displasias comparado con mucosa normal, mientras que la expresión membranal aberrante también muestra diferencias significativas entre tejido normal y neoplásico (40). El patrón citoplasmático se manifiesta como una tinción difusa granular en el citoplasma celular, frecuentemente asociada con acumulación perinuclear, indicando estabilización de β -catenina debido a defectos en el complejo de degradación. La función dual de β -catenina como componente integral del complejo de adhesión E-cadherina/catenina para mantener la integridad celular epitelial y como parte de la vía de transducción de señales Wnt para transmitir señales promotoras del crecimiento al núcleo mediante interacciones con factores de transcripción TCF/LEF

, determina la interpretación de estos patrones de localización. El patrón nuclear, caracterizado por tinción intensa en los núcleos celulares, representa la activación aberrante de la vía Wnt/ β -catenina y correlaciona directamente con la transcripción de genes diana oncogénicos, constituyendo un hallazgo patognomónico de desregulación de esta cascada de señalización.

C. Interpretación de la tinción y correlación con pronóstico.

La interpretación clinicopatológica de la tinción IHQ para componentes de la vía Wnt/ β -catenina requiere un análisis integral que considere tanto la intensidad como la distribución subcelular de la expresión, estableciendo correlaciones específicas con parámetros pronósticos y supervivencia en pacientes con CG. Los metaanálisis han demostrado que la expresión citoplasmática y nuclear aberrante de β -catenina con expresión membranal negativa en CG se asocia con un incremento significativo del riesgo de mortalidad comparado con la expresión regular de β -catenina (HR combinado = 1.85, IC 95%: 1.39-2.46) (41). La cuantificación se realiza mediante sistemas de puntuación semicuantitativos que evalúan el porcentaje de células positivas (0: <5%, 1: 5-25%, 2: 26-50%, 3: 51-75%, 4: >75%) y la intensidad de tinción (0: negativa, 1: débil, 2: moderada, 3: intensa), generando un índice compuesto que refleja la carga total de expresión proteica. La expresión reducida de APC, la expresión ectópica de β -catenina, y la sobreexpresión de c-myc y Cyclin D1 constituyen alteraciones características en carcinomas gastrointestinales que desempeñan roles importantes en la carcinogénesis (41).

Aunque algunos estudios de análisis univariado no han revelado influencia significativa en la supervivencia para la expresión membranal o citoplasmática/nuclear de β -catenina, los datos sugieren que la activación de la señalización Wnt/ β -catenina ocurre en un subconjunto de carcinomas gástricos (42). La detección frecuente de β -catenina en carcinomas gástricos se relaciona con infiltración tumoral y pronóstico

desfavorable, funcionando como componente de la vía de señalización Wnt que puede promover el crecimiento celular mediante activación de genes cyclinD1 y c-myc. La interpretación pronóstica debe integrar múltiples biomarcadores de la vía, considerando que la pérdida de expresión membranal combinada con ganancia de expresión nuclear representa el fenotipo más agresivo. Los estudios de supervivencia han establecido que pacientes con expresión nuclear positiva de β -catenina presentan supervivencia global significativamente menor, menor tiempo libre de recidiva y mayor frecuencia de metástasis linfáticas y hematógenas. Esta información permite la estratificación de riesgo y la selección de terapias adyuvantes personalizadas, particularmente en el contexto de inhibidores específicos de la vía Wnt/ β -catenina actualmente en desarrollo clínico (43).

3.1.15. Correlación histopatológica y molecular

Combinar el análisis morfológico con la evaluación de biomarcadores permite una mejor comprensión del comportamiento biológico de las lesiones gástricas y su potencial de transformación maligna. Esto abre la puerta al uso de perfiles moleculares como herramientas diagnósticas y pronósticas.

A. Estudios previos que hayan evaluado asociación entre hallazgos histológicos y vía Wnt.

La correlación entre las alteraciones histológicas características de la secuencia de Correa y la desregulación de la vía Wnt/ β -catenina ha sido objeto de investigación extensiva que ha revelado asociaciones específicas entre los cambios morfológicos progresivos y las alteraciones moleculares subyacentes. El modelo de cascada multietapa para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal comprende una progresión desde gastritis superficial crónica (no atrófica) hacia gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente adenocarcinoma, proceso en el cual la señalización aberrante de Wnt/ β -catenina está ampliamente implicada y se atribuye tradicionalmente a mutaciones en Axin, APC y β -catenina que

conducen a hiperactivación constitutiva de la vía. Los estudios histomoleculares han demostrado que la activación progresiva de la vía Wnt ocurre de manera escalonada durante la transformación neoplásica, con evidencia de acumulación nuclear de β -catenina detectada desde etapas tempranas como la metaplasia intestinal incompleta. En las neoplasias gástricas de tipo células principales, se han documentado alteraciones específicas en la vía Wnt/ β -catenina, caracterizadas por tumores que consisten en glándulas anastomóticas irregulares de células columnares que remedan las células principales de las glándulas fúndicas con atipia nuclear (38).

La proteína Wnt1, un ligando secretado que activa las vías de señalización Wnt, contribuye a la autorenovación de las células madre cancerígenas y puede ser un determinante importante de la progresión tumoral y quimiorresistencia, con fuertes correlaciones documentadas entre la expresión de Wnt1, la expresión de CD44 y el grado del CG. Los análisis inmunohistoquímicos han revelado patrones específicos de expresión de componentes de la vía Wnt que se correlacionan directamente con el grado de diferenciación histológica y la progresión morfológica. Estudios longitudinales han demostrado que la pérdida progresiva de expresión membranaral de β -catenina, junto con su acumulación citoplasmática y nuclear, correlaciona temporalmente con la progresión desde gastritis atrófica hacia metaplasia intestinal incompleta y posteriormente hacia displasia de alto grado. Los análisis computacionales han revelado que las clases con expresiones bajas y altas de cada proteína exhiben disimilitud morfológica significativa en imágenes de H&E, indicando que las características morfológicas en tejidos cancerosos se correlacionan con la expresión de proteínas específicas asociadas al cáncer (42).

B. Importancia de la integración morfológica y molecular en el diagnóstico precoz.

La integración sinérgica del análisis morfológico tradicional con la evaluación molecular de biomarcadores representa un paradigma

transformador en el diagnóstico precoz del CG, permitiendo una caracterización multidimensional de las lesiones que supera las limitaciones inherentes de cada aproximación individual. Los avances en la identificación de biomarcadores moleculares y el desarrollo de terapias dirigidas han mejorado el pronóstico de pacientes con CG avanzado, con varios biomarcadores establecidos ampliamente integrados en el diagnóstico clínico de rutina para guiar tratamientos personalizados. Esta aproximación integrada permite la detección de alteraciones moleculares tempranas que preceden a los cambios morfológicos evidentes, facilitando la identificación de lesiones en estadios pre-neoplásicos cuando las intervenciones terapéuticas son más efectivas. La implementación de algoritmos de diagnóstico que combinan parámetros histológicos tradicionales (arquitectura glandular, grado de diferenciación, invasión) con perfiles de expresión molecular (β -catenina, APC, c-Myc, Cyclin D1) permite una estratificación de riesgo más precisa y personalizada (35,40).

El CG es una enfermedad altamente heterogénea desde perspectivas morfológicas y moleculares, con numerosas clasificaciones histológicas y moleculares que reflejan esta complejidad, lo que subraya la necesidad crítica de aproximaciones diagnósticas multifacéticas. Durante las últimas dos décadas, la falta de biomarcadores diagnósticos altamente sensibles y no invasivos ha llevado a mejoras solo modestas en el pronóstico del CG, situación que la integración morfomolecular pretende remediar. La correlación cuantitativa entre características morfológicas digitales y expresión de biomarcadores específicos permite el desarrollo de sistemas de inteligencia artificial que pueden identificar patrones sutiles imperceptibles al análisis morfológico convencional. El CG es uno de los cánceres más comunes mundialmente, con un mal pronóstico asociado al diagnóstico en etapas tardías, lo que disminuye significativamente la supervivencia global y destaca la importancia de la detección temprana para mejorar el curso clínico de estos pacientes. Esta integración metodológica facilita además el monitoreo de la progresión de lesiones precursoras, permitiendo

intervenciones terapéuticas dirigidas y seguimiento personalizado basado en perfiles de riesgo molecular individualizados (39,40).

3.2. Revisión de antecedentes investigativos

3.2.1. Antecedente internacional

Zhou y otros en 2021, realizaron un estudio titulado "*Expresión de Wnt3, β -catenina y MMP - 7 en cáncer gástrico y lesiones precancerosas y sus correlaciones con la infección por H. pylori*" con el objetivo de comparar la expresión de proteínas asociadas a la vía Wnt (Wnt3, β -catenina, MMP-7) en CG y lesiones precancerosas con infección por H. pylori positiva y negativa, explorando los mecanismos subyacentes de la vía Wnt en la formación del CG. La metodología incluyó 166 muestras de parafina divididas en tres grupos: CG (n=57), lesiones precancerosas (n=84), y gastritis superficial crónica (n=25), utilizando tinción Giemsa mejorada para detectar H. pylori e IHQ para evaluar la expresión de Wnt3, β -catenina y MMP-7. Los principales hallazgos revelaron alta expresión de Wnt3, β -catenina y MMP-7 en grupos de CG y lesiones precancerosas, con β -catenina mostrando translocación nuclear característica, y expresión significativamente mayor en subgrupos H. pylori positivos comparado con negativos (P<0.05). Los autores concluyeron que la activación aberrante de la vía Wnt está involucrada en la ocurrencia y desarrollo de lesiones precancerosas y CG, relacionándose estrechamente con la infección por H. pylori, y que Wnt3, β -catenina y MMP-7 pueden servir como marcadores moleculares para diagnóstico temprano de CG (44).

Zuo y sus colegas desarrollaron en 2022 el estudio titulado "*Helicobacter pylori infection activates Wnt/ β -catenin pathway to promote the occurrence of gastritis by upregulating ASCL1 and AQP5*" con el objetivo de evaluar la significancia mecanística de ASCL1 y AQP5 en la infección por H. pylori asociada a gastritis, explorando la activación de la vía Wnt/ β -catenina como mediadora de este proceso patológico. La metodología comprendió el establecimiento de modelos murinos de gastritis mediante infección con H. pylori, análisis bioinformático de datos de microarray GSE106656, utilización de ratones knockout AQP5^{-/-}, cultivo de células epiteliales gástricas primarias

murinas, y aplicación de técnicas moleculares avanzadas incluyendo PCR con transcripción inversa RT-PCR, IHQ, Western blot, ensayos de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP), y análisis de citometría de flujo para evaluar la infiltración de células inflamatorias y apoptosis. Los principales hallazgos revelaron que la infección por *H. pylori* elevó significativamente la expresión de AQP5 y ASCL1 en la mucosa gástrica y células epiteliales gástricas, con *H. pylori* induciendo la expresión de AQP5 mediante regulación transcripcional de ASCL1 y activando la vía de señalización Wnt/ β -catenina; adicionalmente, el knockout de AQP5 suprimió la respuesta inflamatoria, redujo la apoptosis y atenuó la gastritis inducida por *H. pylori*, mientras que la sobreexpresión de ASCL1/AQP5 promovió apoptosis e inflamación en células epiteliales gástricas infectadas. Los autores concluyeron que la infección por *H. pylori* activa la vía Wnt/ β -catenina mediante la upregulación del eje ASCL1/AQP5 para inducir gastritis, estableciendo que estos biomarcadores moleculares pueden servir como dianas terapéuticas potenciales y marcadores diagnósticos tempranos para la gastritis asociada a *H. pylori* (7).

3.2.2. Antecedente Nacional

A nivel nacional no se lograron ubicar antecedentes muy relacionados, no obstante a continuación se presenta un estudio que podrá servir como referencia para las interpretaciones del presente trabajo:

Saavedra en 2024, desarrolló el estudio titulado “*Frecuencia de Helicobacter Pylori en muestras histopatológicas gástricas malignas y premalignas, Servicio de Anatomía Patológica -Hospital Regional Lambayeque, 2016-2019*”. Este estudio censal de diseño observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal se propuso establecer la prevalencia de *H. pylori* en especímenes histopatológicos de lesiones gástricas malignas y premalignas. La cohorte de investigación incluyó la totalidad de pacientes cuyos especímenes histológicos gástricos fueron procesados y analizados en el servicio de anatomía patológica de la institución mencionada. Un total de 566 pacientes cumplieron los criterios de inclusión establecidos, presentando una media etaria de 57.3 años con un rango comprendido entre 8 y 97 años, observándose una concentración

predominante de casos en la quinta (23.9%), sexta (24%) y séptima (17%) décadas de vida. La prevalencia global de *H. pylori* en los especímenes analizados alcanzó el 70.5%, evidenciando mayor frecuencia en el género masculino (71.2%). La distribución de los hallazgos histopatológicos mostró 147 casos (26%) de gastritis crónica atrófica, 333 casos (58.8%) de metaplasia intestinal, 60 casos (10.6%) de displasia y 26 casos (4.6%) de carcinoma gástrico, constituyendo la metaplasia intestinal el diagnóstico más prevalente y distribuyéndose en 166 individuos (49.85%) con forma completa, 73 casos (21.92%) con forma incompleta y 94 casos (28.22%) con patrón mixto. Se documentó una elevada prevalencia de *H. pylori* en lesiones de carácter premaligno, mientras que no se evidenciaron diferencias significativas respecto a su presencia o ausencia en muestras de naturaleza maligna, observándose además una relación inversa entre el avance de la edad y la frecuencia de *H. pylori*, concomitantemente con un incremento en la severidad de las lesiones histológicas (45).

4. HIPÓTESIS

4.1. Hipótesis general:

- Las alteraciones en la expresión de los biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina (β -catenina, APC, Axin, c-Myc y Cyclin D1) se asocian con las etapas de progresión histológica descritas en la secuencia de Correa, pudiendo constituir marcadores tempranos de transformación neoplásica gástrica.

4.2. Hipótesis secundaria:

- El patrón de expresión de los biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina varía significativamente entre las distintas etapas histológicas de la secuencia de Correa.
- La translocación nuclear de β -catenina aumenta progresivamente desde la gastritis atrófica hacia la displasia y el adenocarcinoma.
- Existe una correlación positiva entre la expresión alterada de APC, Axin, c-Myc y Cyclin D1 y la severidad de las lesiones histológicas gástricas.
- La alteración conjunta de los biomarcadores de la vía Wnt/ β -catenina puede servir como un predictor temprano de riesgo neoplásico en pacientes con gastritis atrófica.



CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. Técnicas

- **Análisis documental:** revisión de historias clínicas, informes anatomopatológicos y resultados previos de laboratorio.
- **Examen histopatológico:** mediante tinción de H&E para evaluar los cambios estructurales en el tejido gástrico.
- **HQ:** aplicación de técnicas complementarias como Alcian Blue–PAS para caracterizar el tipo de metaplasia intestinal y diferenciar los componentes mucinosos.
- **IHQ:** para determinar la expresión de biomarcadores seleccionados (β -catenina, E-cadherina, p53, Ki-67, CDX2). Se analizará la intensidad y el patrón de marcaje (membranoso, citoplasmático o nuclear), especialmente para β -catenina.
- **Biología molecular:**
 - Extracción de ADN a partir de bloques FFPE.
 - PCR para amplificación de regiones génicas específicas, como el gen CTNNB1 (que codifica la β -catenina) y el gen APC.
 - RT-PCR (transcripción reversa seguida de PCR) en casos con ARN de calidad, para detectar expresión génica de los mismos marcadores.
 - Secuenciación Sanger de los productos amplificados para identificar mutaciones puntuales o variaciones en genes de la vía Wnt/ β -catenina.
- **Registro sistemático de datos:** codificación y almacenamiento de variables clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas/moleculares en fichas electrónicas para su análisis posterior.
- **Análisis estadístico:** Procesamiento de los datos mediante software estadístico, aplicando pruebas de asociación (χ^2 , ANOVA, correlación de Spearman, etc.) para determinar relaciones significativas entre los hallazgos clínico-patológicos, inmunohistoquímicos y moleculares.

4.3. Instrumentos

- Microscopio óptico de alta resolución con cámara acoplada.

- Termociclador para PCR y, de ser posible, termociclador en tiempo real (RT-PCR).
- Sistema de electroforesis y fuente de poder.
- Espectrofotómetro o fluorímetro para cuantificación de ADN/ARN.
- Cabina de flujo laminar o campana PCR.
- Centrífuga de mesa.
- Equipos de cómputo con software especializado (SPSS, R o similar).
- Software de análisis molecular (Chromas, FinchTV, BLAST, MEGA).
- Fichas de recolección de datos y formularios de control de calidad

4.4. Materiales

- Láminas histológicas teñidas con H&E.
- Muestras en bloques de parafina previamente archivadas.
- Anticuerpos primarios para IHQ (β -catenina, p53, Ki-67, etc.).
- Kits de detección IHQ (peroxidasa/DAB).
- Buffers de recuperación antigénica (citrato pH 6.0, EDTA pH 8.0–9.0).
- Soluciones de montaje, xilol, alcoholes y agua destilada.
- Portaobjetos y cubreobjetos.
- Kits de extracción de ADN y ARN para tejidos FFPE.
- Reactivos para PCR: Taq polimerasa, dNTPs, primers, $MgCl_2$, buffers y controles positivos/negativos.
- Reactivos para tinciones histoquímicas (Alcian Blue–PAS).
- Tubos Eppendorf, puntas con filtro y material descartable libre de nucleasas.
- Base de datos electrónica institucional (con acceso autorizado).
- Equipos de cómputo con acceso a internet para búsqueda de bibliografía y análisis bioinformático.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ámbito

A. Ubicación espacial

El presente estudio se realizará en el Servicio de Anatomía Patológica del HNCASE, el cual se encuentra ubicado en el cruce de las calles Peral y Filtro, distrito de Arequipa.

B. Ubicación temporal

La ubicación temporal corresponderá al periodo del año 2025 del que se obtendrán los datos de pacientes con gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma gástrico diagnosticado en el servicio de Anatomía Patológica del HNCASE.

2.2. Unidades de estudio

Serán los casos de pacientes que fueron diagnosticados con gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y adenocarcinoma gástrico en el servicio de anatomía patológica en el HNCASE que cumplan los criterios de inclusión durante el periodo mencionado en la ubicación temporal.

2.3. Temporalidad

- Periodo de estudio: enero del año 2026.
- Recolección y procesamiento: febrero y marzo de 2026.
- Estructuración de resultados: abril de 2026.

2.4. Población, muestra, criterios de inclusión y exclusión

A. Población

Pacientes con biopsias gástricas procesadas en el Servicio de Anatomía Patológica del HNCASE durante el año 2025, y cuyos diagnósticos incluyan gastritis atrófica, metaplasia, displasia gástrica o adenocarcinoma gástrico.

B. Muestra

- Muestra no probabilística por conveniencia.
- Se seleccionarán todos los casos que cumplan los criterios de inclusión y no tengan criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes con biopsias gástricas diagnosticadas en el HNCASE durante el año 2025.
- Bloques de parafina con tejido conservado y representativo.
- Diagnósticos confirmados por histopatología: gastritis atrófica, metaplasia, displasia o adenocarcinoma gástrico.

Criterios de exclusión

- Muestras mal fijadas o con tejido insuficiente para estudios adicionales.
- Casos con historia clínica incompleta o inaccesible.
- Pacientes con lesiones gástricas secundarias a causas no neoplásicas (como infección por Strongyloides, granulomatosis u otras enfermedades no relacionadas con la vía neoplásica).
- Casos en los que no se pueda realizar IHQ ni análisis molecular por deterioro del material.

3. ESTRATEGIAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

- Previa autorización y coordinación de horario se ingresará al aplicativo Anat Pat con usuario permitido.
- Se realizará búsqueda de casos con diagnóstico gastritis atrófica, metaplasia, displasia gástrica o adenocarcinoma gástrico que cumplan con los criterios de inclusión.
- Se solicitará el consentimiento informado a los pacientes cuyas muestras serán utilizadas en el estudio, garantizando la

- confidencialidad de su información y el cumplimiento de los principios éticos de investigación biomédica.
- Para cada caso se buscará los datos necesarios en las historias clínicas tanto digitales como físicas.
 - Se recuperarán los bloques de parafina correspondientes a los casos seleccionados.
 - Se excluirán las muestras con tejido insuficiente, mala fijación o deterioro.
 - Las láminas teñidas con H&E serán revisadas nuevamente por al menos dos patólogos para confirmar:
 - El diagnóstico.
 - La categoría lesional (gastritis atrófica, metaplasia, displasia, adenocarcinoma).
 - El grado o patrón histológico, si aplica.
 - Se realizarán cortes adicionales de los bloques seleccionados para aplicar tinción IHQ con anticuerpos dirigidos contra:
 - β -catenina.
 - APC.
 - Axin.
 - c-Myc.
 - Cyclin D1.
 - Se registrarán los siguientes datos:
 - Intensidad de la tinción (ausente, débil, moderada, fuerte).
 - Porcentaje de células positivas.
 - Localización subcelular (nuclear, citoplasmática o membranal).
 - Se empleará una ficha de recolección estructurada en Excel, que incluirá:
 - Código del paciente (anonimizado).
 - Edad y sexo (si se incluye).
 - Diagnóstico histopatológico.
 - Grado de lesión.
 - Resultados de IHQ para cada biomarcador.

- Finalmente, los datos serán ingresados en el programa estadístico Soporte SPSS para Windows 10 Pro obteniéndose tablas y gráficas de los resultados obtenidos.
- Se realizarán controles positivos y negativos para cada biomarcador en cada corrida de IHQ.
- Las evaluaciones serán cegadas para evitar sesgos (el evaluador no sabrá qué tipo de lesión está analizando al observar la tinción molecular).

3.2. Recursos

- Humanos:
 - Autor: Jenny Gabriela Fernandez Sivincha
 - Asesora: Dra. Mares Cuadros de Pinto, Claudia
 - Patólogo coevaluador.
 - Biólogo/Tecnólogo.
 - Personal administrativo para acceso a archivos clínicos.
- Institucionales:
 - Se solicitará permiso y aprobación de la comisión de Ética e Investigación y jefatura del servicio de Anatomía Patológica del HNCASE.
 - Además de solicitar acceso a los aplicativos propios de la institución necesarios para el estudio
- Materiales:
 - Insumos de histología, HQ e IHQ.
 - Microscopios.
 - Computadora con software de análisis estadístico.
 - Acceso a bases de datos Anat Pat y ESSI.
 - Materiales de escritorio
 - Impresora

- Económicos
 - El presupuesto requerido será autofinanciado con recursos propios del investigador.

3.3. Criterio para Manejo de Resultados

Una vez recolectados los datos, estos se sistematizarán estadísticamente para el análisis, interpretación y conclusiones finales. Lo datos recolectados serán tipeados en Excel y se sistematizará con SPSS 25 que lo analizará como multivariantes.



CRONOGRAMA

Actividades	Enero				Febrero				Marzo				Abril			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Semanas																
Revisión ética y obtención del consentimiento informado	•	•	•	•												
Revisión de historias clínicas y selección de casos		•	•	•	•	•										
Evaluación histopatológica (H&E)			•	•	•	•	•									
Tinciones histoquímicas e inmunohistoquímicas (HQ/IHQ)					•	•	•	•	•							
Extracción de ADN y análisis molecular (PCR/RT-PCR/Sanger)									•	•	•	•	•			
Registro y sistematización de datos									•	•	•	•	•			
Análisis estadístico e interpretación de resultados									•	•	•	•				
Redacción del informe													•	•	•	•

Correlación Histopatológica y Molecular en la Gastritis Atrófica y su Progresión a Neoplasia Gástrica mediante la Evaluación de la Vía Wnt/ β -catenina en Pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo durante el Año 2025

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,.....de.....años de edad, identificado con DNI (), carné de extranjería () N°....., en calidad de paciente y/o representante legal del mismo, en pleno uso de mis facultades mentales y de mis derechos de salud declaro:

Haber sido informada/o satisfactoriamente llegando a comprender plenamente todo lo que a continuación se detalla, respecto al procedimiento con mis muestras en tacos y láminas archivadas en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo (HNCASE).

INFORMACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

La presente investigación es conducida por la médica Jenny Gabriela Fernandez Sivincha. La meta de este estudio es Analizar la correlación entre las alteraciones histopatológicas y la expresión de biomarcadores moleculares asociados a la vía Wnt/ β -catenina en la progresión de la gastritis atrófica a neoplasia gástrica, en pacientes atendidos en el HNCASE durante el año 2025.

Si usted accede a participar en este estudio se pasará a hacer un estudio de su muestra endoscópica que está almacenada como tacos y láminas en el HNCASE.

Si en esta nueva evaluación hubiera nuevos hallazgos o estos difieren de los previamente observados, se le informará oportunamente.

POSIBLES RIESGOS

Se realizarán cortes adicionales del bloque de parafina correspondiente a la muestra gástrica, lo que podría ocasionar desgaste parcial o total del tejido, quedando eventualmente sin material remanente para futuros estudios.

POR LO TANTO: Manifiesto en forma libre y voluntaria mi consentimiento para que se realice uso de mis tacos y láminas, teniendo conocimiento del procedimiento y posibles

riesgos y que la información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación.

Se me ha informado que puedo revocar este consentimiento incluso luego de haberlo firmado y que, si tengo alguna duda sobre este estudio, puede hacer preguntas en cualquier momento.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Firma y huella del paciente o representante legal

Nombre.....

DNI.....

REVOCATORIA DE CONSENTIMIENTO

En pleno uso de mis facultades y a pesar de haber recibido información adicional, revoco mi consentimiento asumiendo las consecuencias derivadas de mi decisión.

Firma y huella del paciente o representante legal

Nombre.....

DNI.....

REFERENCIAS

1. Mamun TI, Younus S, Rahman MdH. Gastric cancer—Epidemiology, modifiable and non-modifiable risk factors, challenges and opportunities: An updated review. *Cancer Treat Res Commun.* 2024;41:100845.
2. Azer SA, Awosika AO, Akhondi H. Gastritis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 18 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>
3. Cheng HC, Yang YJ, Yang HB, Tsai YC, Chang WL, Wu CT, et al. Evolution of the Correa's cascade steps: A long-term endoscopic surveillance among non-ulcer dyspepsia and gastric ulcer after *H. pylori* eradication. *J Formos Med Assoc.* mayo de 2023;122(5):400–10.
4. Menon G, El-Nakeep S, Babiker HM. Gastric Cancer. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 25 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/>
5. Khalili-Tanha G, Khalili-Tanha N, Rouzbahani AK, Mahdieh R, Jasemi K, Ghaderi R, et al. Diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in gastric cancer: from conventional to novel biomarkers. *Transl Res.* diciembre de 2024;274:35–48.
6. Chiurillo MA. Role of the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. *World J Exp Med.* 2015;5(2):84.
7. Zuo W, Yang H, Li N, Ouyang Y, Xu X, Hong J. Helicobacter pylori infection activates Wnt/ β -catenin pathway to promote the occurrence of gastritis by upregulating ASCL1 and AQP5. *Cell Death Discov.* el 10 de mayo de 2022;8(1):257.
8. Wang YM, Luo ZW, Shu YL, Zhou X, Wang LQ, Liang CH, et al. Effects of Helicobacter pylori and Moluodan on the Wnt/ β -catenin signaling pathway in mice with precancerous gastric cancer lesions. *World J Gastrointest Oncol.* el 15 de marzo de 2024;16(3):979–90.

9. Hsu M, Safadi AO, Lui F. Physiology, Stomach. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 18 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535425/>
10. Gocht A, Schumacher U. Description of the normal gastric mucosa in anatomy education: How many leukocytes are acceptable? Clin Anat. abril de 2023;36(3):441–6.
11. Zhang SL, Lollie TK, Chen Z, Narasimhalu T, Wang HL. Histopathologic diagnosis of gastritis and gastropathy: a narrative review. Dig Med Res. junio de 2023;6:9–9.
12. Pennelli G, Grillo F, Galuppini F, Ingravallo G, Piloizzi E, Rugge M, et al. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach. Pathologica. septiembre de 2020;112(3):153–65.
13. Sugimoto M, Ban H, Ichikawa H, Sahara S, Otsuka T, Inatomi O, et al. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in Identifying Patients at High Risk for Gastric Cancer. Intern Med. 2017;56(6):579–86.
14. Garcés-Durán R, Llach J, Da Fieno A, Córdova H, Fernández-Esparrach G. Diagnóstico endoscópico de la infección por *H. pylori*. Gastroenterol Hepatol. junio de 2023;46(6):483–8.
15. Toyoshima O, Nishizawa T, Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. World J Gastroenterol. el 7 de febrero de 2020;26(5):466–77.
16. Pakodi F, Abdel-Salam OME, Debreceni A, Mózsik G. *Helicobacter pylori*. One bacterium and a broad spectrum of human disease! An overview. J Physiol-Paris. marzo de 2000;94(2):139–52.
17. Matos R, Amorim I, Magalhães A, Haesebrouck F, Gärtner F, Reis CA. Adhesion of *Helicobacter* Species to the Human Gastric Mucosa: A Deep Look Into Glycans Role. Front Mol Biosci. el 7 de mayo de 2021;8:656439.
18. Matos R, Sousa HS, Nogueiro J, Magalhães A, Reis CA, Carneiro F, et al. *Helicobacter* species binding to the human gastric mucosa. Helicobacter. febrero de 2022;27(1):e12867.

19. Bahadori A, De Witte C, Agin M, De Bruyckere S, Smet A, Tümgör G, et al. Presence of gastric *Helicobacter* species in children suffering from gastric disorders in Southern Turkey. *Helicobacter*. octubre de 2018;23(5):e12511.
20. Liu J, He L, Haesebrouck F, Gong Y, Flahou B, Cao Q, et al. Prevalence of Coinfection with Gastric Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* (NHPH) Species in *Helicobacter pylori*-infected Patients Suffering from Gastric Disease in Beijing, China. *Helicobacter*. agosto de 2015;20(4):284–90.
21. Mannion A, Dzink-Fox J, Shen Z, Piazuolo MB, Wilson KT, Correa P, et al. *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance and Gene Variants in High- and Low-Gastric-Cancer-Risk Populations. McElvania E, editor. *J Clin Microbiol*. el 20 de abril de 2021;59(5):e03203-20.
22. Bravo LE, Matta AJ, Zambrano DC. Inmunotipificación de linfocitos en mucosa gástrica de pacientes infectados por *H. pylori* en dos regiones geográficas con contraste en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. *Andes Pediatr*. el 10 de junio de 2022;93(3):400.
23. Javed S, Skoog EC, Solnick JV. Impact of *Helicobacter pylori* Virulence Factors on the Host Immune Response and Gastric Pathology. En: Backert S, editor. *Molecular Mechanisms of Inflammation: Induction, Resolution and Escape by Helicobacter pylori* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado el 19 de septiembre de 2025]. p. 21–52. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-15138-6_2
24. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. el 3 de junio de 2015;50(6):657–67.
25. Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. el 1 de febrero de 2020;14(2):93–102.
26. Okamura T, Iwaya Y, Kitahara K, Suga T, Tanaka E. Accuracy of Endoscopic Diagnosis for Mild Atrophic Gastritis Infected with *Helicobacter pylori*. *Clin Endosc*. el 31 de julio de 2018;51(4):362–7.

27. Pittayanon R, Rerknimitr R, Klaikaew N, Sanpavat A, Chaithongrat S, Mahachai V, et al. The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* julio de 2017;46(1):40–5.
28. Piñol F, Paniagua M, Pérez G, Gra B, Cendán A, Borbolla E. Metaplasia intestinal en pacientes con reflujo duodenogástrico y ácidos biliares totales elevados. *Rev Cuba Med.* marzo de 2010;49(1):17–32.
29. Rodrigues LGM, Nogueira AMMF, Araújo LA, Salles PGO, Carvalho SPD, Cabral MMDA. Metaplasia intestinal e carcinoma gástrico: correlação com os subtipos histológicos da neoplasia. *J Bras Patol E Med Lab* [Internet]. 2001 [citado el 19 de septiembre de 2025];37(4). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442001000400010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
30. Baek DH, Kim GH, Park DY, Lee BE, Jeon HK, Lim W, et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. *BMC Gastroenterol.* diciembre de 2015;15(1):17.
31. Peek RM, Crabtree JE. Infección por *Helicobacter* y neoplasia gástrica. *J Pathol.* enero de 2006;208(2):233–48.
32. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* junio de 2013;42(2):211–7.
33. Kuligowski J, Sanjuan-Herráez D, Vázquez-Sánchez MA, Brunet-Vega A, Pericay C, Ramírez-Lázaro MJ, et al. Metabolomic Analysis of Gastric Cancer Progression within the Correa's Cascade Using Ultraperformance Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *J Proteome Res.* el 5 de agosto de 2016;15(8):2729–38.
34. Toh JWT, Wilson RB. Pathways of Gastric Carcinogenesis, *Helicobacter pylori* Virulence and Interactions with Antioxidant Systems, Vitamin C and Phytochemicals. *Int J Mol Sci.* el 3 de septiembre de 2020;21(17):6451.

35. Correa P, Piazuolo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* enero de 2012;13(1):2–9.
36. Laurén P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA: An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* septiembre de 1965;64(1):31–49.
37. Sarem M, Corti R, Sarem M, Corti R. ¿Por qué es importante detectar la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal gástrica? ¿Cuál es la forma adecuada de hacerlo? *Rev Gastroenterol Perú.* julio de 2020;40(3):260–6.
38. Sotelo S, Manterola C. Morfología y Repercusiones Diagnóstico-Terapéuticas de las Lesiones Preneoplásicas Gástricas. *Int J Morphol.* septiembre de 2019;37(3):917–27.
39. Kuang W, Xu J, Xu F, Huang W, Majid M, Shi H, et al. Current study of pathogenetic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: a comprehensive review. *Front Cell Dev Biol.* el 10 de diciembre de 2024;12:1513426.
40. Khazaaleh S, Alomari M, Rashid MU, Castaneda D, Castro FJ. Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting. *Cleve Clin J Med.* enero de 2024;91(1):33–9.
41. Liu Q, Tang J, Chen S, Hu S, Shen C, Xiang J, et al. Berberine for gastric cancer prevention and treatment: Multi-step actions on the Correa's cascade underlie its therapeutic effects. *Pharmacol Res.* octubre de 2022;184:106440.
42. Huang H, Zhong W, Wang X, Yang Y, Wu T, Chen R, et al. The role of gastric microecological dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Front Microbiol.* el 31 de julio de 2023;14:1218395.
43. Li W, Zhang T. Precancerous pathways to gastric cancer: a review of experimental animal models recapitulating the correa cascade. *Front Cell Dev Biol.* el 2 de julio de 2025;13:1620756.
44. Zhou Z, Ye G, Peng J, He B, Xu S, Fan W, et al. Expression of Wnt3, β -catenin and MMP-7 in gastric cancer and precancerous lesions and their correlations with *Helicobacter*

pylori infection. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. el 28 de junio de 2021;46(6):575–82.

45. Saavedra R. Frecuencia de Helicobacter Pylori en muestras histopatológicas gástricas malignas y premalignas, servicio de anatomía patológica - Hospital Regional Lambayeque, 2016-2019 [Internet] [Tesis para optar título de médico cirujano]. [Repositorio Institucional - USAT]: Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo; 2024. Disponible en:

https://tesis.usat.edu.pe/bitstream/20.500.12423/7097/1/TL_SaavedraGuevaraRenato.pdf



ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Estudio: Correlación Histopatológica y Molecular en la Gastritis Atrófica y su Progresión a Neoplasia Gástrica mediante la Evaluación de la Vía Wnt/ β -catenina en Pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo Año 2025

I. Identificación y seguimiento

- Identificación de paciente de estudio (DNI): _____
- Número de historia clínica: _____
- Código de muestra / bloque: _____
- Fecha de toma de muestra (dd/mm/aaaa): _____
- Fecha de inclusión en estudio (dd/mm/aaaa): _____
- Nombre del revisor/operador (iniciales): _____
- Centro: Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo

II. Datos demográficos

- Edad (años): _____
- Sexo: Masculino Femenino Otro
- Residencia (Distrito/Provincia/Departamento): _____
- Ocupación (breve): _____

III. Antecedentes clínicos relevantes

- Antecedentes familiares de cáncer gástrico: Sí No
 - Si sí, parentesco: _____
- Tabaquismo: Nunca Exfumador Actual
 - Si ex/actual Frecuencia: _____
 - Periodo: Desde _____ Hasta _____
 - Paquetes/año: _____

- Consumo de alcohol: Nunca Ocasional Regular Abuso
- Infección por H. pylori previa: Sí No Desconocido
- Método diagnóstico: Histología Urea respiratoria Test rápido ureasa Serología Antígeno fecal Otro: _____
- Tratamiento previo para H. pylori: Sí No
- Si sí, fecha y esquema: _____
- Uso crónico de AINEs/aspirina: Sí No
- Historia de gastritis/atrofia previa (endoscopia previa): Sí No
- Si sí, fecha: _____ y hallazgos: _____

IV. Datos endoscópicos (si aplica)

- Fecha endoscopia que generó la muestra: _____
- Hallazgos macroscópicos: Normal Erosiones Úlcera Lesión polipoide Lesión sospechosa de neoplasia Atrofia visible Otro: _____
- Localización de la biopsia/muestra: Antro Cuerpo/fondo Cardias Múltiples (especificar): _____
- Extensión de la lesión (según endoscopista): Localizada Extensa (antro + cuerpo)

V. Macroscopía (registro por laboratorio)

- Tipo de muestra: Biopsia endoscópica Gastrectomía parcial Gastrectomía total Otro: _____
- Número de fragmentos recibidos: _____
- Dimensiones (mm) del espécimen/fragmento mayor: _____
- Calidad de la muestra: Adecuada Parcialmente adecuada Inadecuada

VI. Histopatología (H&E) — variables y codificación

- Diagnóstico principal (marcar): Gastritis crónica no atrófica Gastritis atrófica leve
- Gastritis atrófica moderada Gastritis atrófica severa Metaplasia intestinal completa
- Metaplasia intestinal incompleta Displasia (Bajo grado) Displasia (Alto grado) Adenocarcinoma

- OLGA stage (si aplica): 0 I II III IV No calculado
- OLGIM stage (si aplica): 0 I II III IV No calculado
- Presencia de metaplasia intestinal: No Sí
- Si sí, Tipo (según HE / tinciones especiales): Completa (tipo I) Incompleta (tipo II/III) No tipificada
 - Si incompleta, subtype (si disponible): Tipo II Tipo III Indeterminado
- Grado de actividad / inflamación (según escala ligera-moderada-severa):
- Ninguna Leve Moderada Severa
- Atrofia glandular (grado): Ninguna Leve Moderada Severa
- Otros hallazgos relevantes (neoplasia, metaplasia pseudopilórica, etc.):

VII. Tinciones especiales (marcar y resultados)

- PAS: POS NEG No realizado
- Alcian Blue pH 2.5: POS NEG No realizado
- HID/AB (High Iron Diamine/Alcian blue) para mucinas sulfatadas: POS NEG No realizado
- Giemsa para H. pylori: POS NEG No realizado
- Comentarios sobre tinciones especiales y conclusión (breve):

VIII. Inmunohistoquímica (IHQ) y marcadores moleculares

β-catenina (IHQ):

- Fecha realizada: _____
- Clone / fabricante: _____
- Localización de tinción: Exclusivamente membranosa Citoplasmática Nuclear (parcial) Nuclear (difusa) Mezclada
- %células positivas intensidad _____ (0-3+) _____
- Interpretación: Negativo Positivo focal Positivo difuso Nuclear significativo

E-cadherin (IHQ) (si realizado):

- Normal membranosa Disminuido Ausente No realizado
- %células positivas intensidad _____ (0-3+) _____

Otros marcadores Wnt relacionados (opcionales):

- Axin2 (IHQ): Pos Neg No realizado
- Cyclin D1 (IHQ): Pos Neg No realizado

Análisis molecular (genético):

- CTNNB1 (β -catenin) — estudio mutacional: No realizado Sí
- Si sí: técnica: PCR-Sanger NGS panel qPCR Otro: _____
- Resultado: Sin mutación Mutación (especificar exón/aa):

- APC — mutaciones/alteraciones: No realizado Sí
- Resultado: Sin alteración Alteración detectada (detalle): _____

IX. Interpretación integrada (histología + molecular)

- Conclusión histomolecular (seleccionar): Gastritis atrófica sin metaplasia de riesgo \uparrow
- Gastritis atrófica con metaplasia intestinal completa (bajo riesgo) Gastritis atrófica con metaplasia intestinal incompleta (alto riesgo) Displasia (grado): Bajo Alto Adenocarcinoma Otro: _____
- Evidencia de activación de la vía Wnt/ β -catenina: No Indeterminada Sí (especificar base: IHQ nuclear, mutación CTNNB1, sobreexpresión Cyclin D1, etc.):

X. Tratamiento y seguimiento clínico

- Tratamiento realizado tras diagnóstico (marcar): Erradicación H. pylori Vigilancia endoscópica Polipectomía / resección endoscópica Gastrectomía Quimioterapia/Radioterapia Otro: _____

- Fecha inicio tratamiento: _____
- Seguimiento disponible (sí/no): Sí No
 - Si sí, fecha última consulta/seguimiento (dd/mm/aaaa): _____
 - Evolución clínica: Estable Progresión a displasia Progresión a carcinoma
Remisión de lesiones endoscópicas/histológicas Otro: _____
 - Fecha de progresión a displasia/neoplasia (si aplica): _____

XI. Variables de control / calidad de datos

- Nombre del patólogo responsable del reporte histológico (iniciales): _____
- Nombre del técnico de laboratorio (iniciales): _____
- ¿Muestras duplicadas/replicadas para IHQ / molecular? Sí No
- Comentarios sobre calidad / factores que puedan sesgar resultados:

XII. Códigos y valores perdidos

- No aplica / no informado: NA
- Muestra no disponible / perdida:
- Prueba no realizada por falta de recurso / consentimiento: NR

XIII. Firma y verificación

- Investigador responsable (firma / iniciales): _____ Fecha:

- Verificador de datos (firma / iniciales): _____ Fecha:

Notas para el recolector

ABREVIATURAS

Abreviatura	Inglés	Español
AINEs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Antiinflamatorios no esteroideos
APC	Adenomatous Polyposis Coli	Poliposis adenomatosa del colon (gen supresor tumoral)
β-catenina	Beta-catenin	β -catenina (proteína clave en la vía Wnt)
CagA	Cytotoxin-associated gene A	Gen asociado a citotoxina A de <i>Helicobacter pylori</i>
CpG	Cytosine-phosphate-Guanine	Región de ADN con dinucleótidos citosina-fosfato-guanina
CTNNB1	Catenin Beta 1 gene	Gen que codifica la β -catenina
CG	Gastric Cancer	Cáncer Gástrico
DAB	3,3'-diaminobenzidine	3,3'-diaminobenzidina
ECL	Enterochromaffin-like cells	Células similares a enterocromafines
HCl	Hydrochloric acid	Ácido Clorhídrico
H&E	Hematoxylin and eosin	hematoxilina y eosina
HNCASE	Carlos Alberto Segúin Escobedo National Hospital	Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo
<i>H. heilmannii</i> sl	<i>Helicobacter heilmannii sensu lato</i>	<i>Helicobacter heilmannii sensu lato</i>
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HQ	Histochemistry	Histoquímica
IHQ	Immunohistochemistry	Inmunohistoquímica
MALT	Gastric mucosa-associated lymphoid tissue	Tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica
NHPH	Gastric <i>Helicobacter non-H. Pylori</i>	<i>Helicobacter</i> gástricas no pertenecientes a <i>H. Pylori</i>
PCR	Polymerase Chain Reaction	Reacción en cadena de la polimerasa
p53	Tumor protein p53	Proteína supresora tumoral p53
RAC	Regular Arrangement of Collecting Venules	Disposición regular de vénulas colectoras
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
TCF/LEF	T-cell factor / Lymphoid enhancer factor	Factor de célula T / Factor potenciador linfoide
TNE	Neuroendocrine tumors	tumores neuroendocrinos