



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**"IDENTIFICACIÓN DE FOVEOLITIS Y DE CÉLULAS CLARAS  
(MALGUN) EN BIOPSIAS GÁSTRICAS DE PACIENTES CON  
GASTRITIS POR HELICOBACTER PYLORI"**

**“Identification of foveolitis and Clear cells (Malgun cells) in gastric biopsies  
with *Helicobacter pylori* infection related gastritis”**

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

**AUTORES**

MARIA TERESA VERGARA FIGUEROA

ROGGER OQUELIS GONZALES

ARNOLD ANTONIO NORABUENA SANCHEZ

**ASESOR**

CESAR AUGUSTO CHIAN GARCIA

**LIMA - PERÚ**

**2024**

## **JURADO**

**Presidente: ADELINA ZARELA LOZANO MIRANDA**

**Vocal: JORGE LUIS GARAVITO RENTERIA**

**Secretario(a): CESAR AUGUSTO CASTRO VILLALOBOS**

**Fecha de sustentación: 26/02/2024**

**Calificación: APROBADO**

**ASESOR DE TESIS**

CESAR AUGUSTO CHIAN GARCIA

Departamento académico de patología

ORCID: 0000-0002-4550-8655

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de investigación está dedicado a nuestras familias, por apoyarnos y guiarnos en nuestra formación académica y personal, en especial a nuestros padres, quienes siempre creyeron en nosotros.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer ante todo a Dios quien, en su bondad infinita, nos ha permitido culminar este proceso con éxito; a nuestras familias quienes, con todo su amor, siempre nos han apoyado incondicionalmente; a nuestra alma máter, la Universidad Peruana Cayetano Heredia, por brindarnos una formación íntegra considerando la medicina centrada en la persona; a nuestro asesor y maestro, Dr. Cesar Augusto Chian Garcia, que con paciencia ha estado dispuesto a aclarar nuestras dudas y a guiarnos más allá del trabajo de investigación; asimismo a la Dra. Zenaida Lozano Miranda y al resto del equipo del Departamento de Patología por brindarnos su apoyo y las facilidades para el trabajo.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

El estudio se ha realizado con esfuerzo y financiamiento propio de los autores. No existe conflicto de interés alguno.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

Todos los autores han contribuido en forma integral en el diseño, levantamiento y recolección de datos, análisis de éstos y redacción del informe final. Declaran no tener ningún conflicto de interés.

## RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

### IDENTIFICACIÓN DE FOVEOLITIS Y DE CÉLULAS CLARAS (MALGUN) EN BIOPSIAS GÁSTRICAS DE PACIENTES CON GASTRITIS POR HELICOBACTER PYLORI

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>11</b> %	<b>11</b> %	<b>2</b> %	<b>2</b> %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.upch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>2</b> %
<b>2</b>	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<b>1</b> %
<b>3</b>	<b>repositorio.unprg.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1</b> %
<b>4</b>	<b>sisbib.unmsm.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1</b> %
<b>5</b>	<b>www.r4v.info</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1</b> %
<b>6</b>	<b>dspace.unl.edu.ec</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1</b> %
<b>7</b>	<b>www.grafiati.com</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1</b> %
<b>8</b>	<b>Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS</b> Trabajo del estudiante	<b>&lt;1</b> %

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>I. Introducción</b> .....	1
<b>II. Objetivos</b> .....	6
<b>III. Material y Métodos</b> .....	6
<b>i. Diseño del estudio:</b> .....	6
<b>ii. Población:</b> .....	6
<b>iii. Objeto del estudio:</b> .....	6
<b>iv. Criterios de inclusión:</b> .....	7
<b>v. Criterios de exclusión:</b> .....	7
<b>vi. Muestra:</b> .....	7
<b>vii. Definición operacional de variables:</b> .....	7
<b>a. Variables:</b> .....	7
<b>b. Procedimientos y técnicas:</b> .....	10
<b>c. Instrumentos</b> .....	14
<b>d. Aspectos éticos del estudio:</b> .....	15
<b>e. Plan de análisis:</b> .....	16
<b>IV. Resultados</b> .....	17
<b>V. Discusión</b> .....	21
<b>VI. Conclusiones y Recomendaciones</b> .....	27
<b>VII. Referencias</b> .....	30
<b>VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS</b> .....	36

## **Resumen**

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo en 205 láminas de biopsias gástricas de pacientes a los cuales se les realizó una endoscopia digestiva alta en el hospital Nacional Arzobispo Loayza. Las biopsias, previamente seleccionadas, serán revisadas por un patólogo para la identificación de las características microscópicas de las células claras o Malgun así como características topográficas, macro y microscópicas propias de la biopsia como presencia de *Helicobacter pylori*, foveolitis, presencia de metaplasia, displasia, etc; tomando como guía el modelo de clasificación Sydney modificada. Se tomarán fotos microscópicas a 40x a todos los casos de H&E en los que se identifique foveolitis y/o cambios de células claras. Posteriormente, a las biopsias con evidencia de células Malgun se les realizará tinción inmunohistoquímica del marcador p53 para confirmar dichos hallazgos. Los casos positivos serán tabulados y descritos mediante métodos estadísticos simples (porcentajes) por el patólogo. Se detallarán las características de las células Malgun tanto en láminas con tinción de H&E como en aquellas encontradas después de la tinción con marcador p53. Vemos novedoso el realizar este tipo de estudio debido a que las células claras o Malgun son un posible estadio inicial del cáncer gástrico el cual es prevalente en la población mundial y peruana por lo que no existen muchos estudios al respecto. Este estudio es relevante para ayudar a la comprensión de la patogenia de la infección por HP y su relación con cáncer gástrico, además de existir pocos estudios sobre este tema en la literatura.

**Palabras clave:** Células Malgun, gastritis, *Helicobacter pylori*, *foveolitis*

## **Abstract**

Observational, descriptive, and retrospective study on 205 gastric laminated biopsies of patients who underwent an upper endoscopy at Hospital Nacional Arzobispo Loayza. The biopsies previously selected will be inspected by a Pathologist for the identification of microscopic characteristics of the Malgun (Korean word, means “clear”) cells, as well as the topographic, macro and microscopic characteristics of the biopsy, such as *Helicobacter pylori* infection, foveolitis, metaplasia, dysplasia, etc; using the modified Sydney classification as guide. In addition, the researchers will take microscopic photos at 40x magnification of all the H&E cases in which foveolitis and/or Malgun cell changes are present. Consequently, the biopsies with evidence of clear cells (Malgun) will be selected and immunohistochemically stained with p53 marker to confirm said results. Next, the researchers will tabulate positive cases and describe them through simple statistical methods (percentages). The Malgun cells characteristics will be detailed in both H&E/p53 staining matches. We believe it is a novel study to perform, given that clear cells or Malgun are a possible stage at diagnosis of gastric cancer and are not often the subject of other literature in the field. This study is relevant to contribute to the understanding of the *Helicobacter pylori* infection and its relation to gastric cancer pathogeny and because there are few studies about this topic.

**Key words:** Malgun cells, *Helicobacter pylori*, gastritis, foveolit

## I. Introducción

*Helicobacter pylori* es una bacteria gram-negativa que se caracteriza por colonizar la mucosa gástrica en más del 50% de la población mundial que causa gastritis en todos los individuos infectados, las úlceras pépticas están presente en el 10-20% y el desarrollo de cáncer gástrico en 1-2% de los infectados [1, 2]. El cáncer gástrico representa aproximadamente 754,000 muertes por año y es la 4ta causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo [3].

Entre los años 1993 y 2017, el cáncer gástrico fue la primera causa de muerte por cáncer en varones, y la segunda causa de muerte en mujeres en el Perú [4, 5], siendo el factor epidemiológico más importante la infección por *H. pylori* [6]. Estudios realizados en nuestro país han encontrado una prevalencia de 63.6% de infección *Helicobacter pylori* en el año 2017 [7].

El *H. pylori* desempeña un papel importante en la patogénesis del cáncer gástrico, el resultado de la infección depende de los factores ambientales y de las características bacterianas y del huésped. La carcinogénesis gástrica es un proceso de varios pasos que es reversible en la fase temprana del daño en la mucosa, pero el punto exacto sin retorno no ha sido identificado [8, 9, 10].

El rol patogénico del *H. pylori* en el cáncer gástrico es mediado por proteínas de virulencia asociadas a la estimulación inflamatoria por citotoxicidad [11], los factores de virulencia que contribuyen al desarrollo del cáncer gástrico incluyen el gen asociado a la citotoxina A (*cagA*) y la proteína *CagA*, *CagL*, la citotoxina vacuoladora (*VacA*) y la proteína inflamatoria externa (*OipA*) mientras que el posible papel en la úlcera duodenal lo promueve el gen (*dupA*) sigue sin estar claro

[8]. La respuesta inmune del huésped tiene un papel crucial en la infección por *Helicobacter pylori*, los polimorfismos en los genes que codifican las citoquinas y se asocian con la gravedad de la inflamación de la mucosa gástrica y el desarrollo de cáncer gástrico; la interleucina (IL)-1b, IL-1Ra, IL-8, IL-10 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), juegan un papel importante en la respuesta del sistema inmunitario del huésped al patógeno, en el desarrollo de lesiones de la mucosa gástrica y en la transformación de células malignas [12]. Además de los factores expuestos se encuentra el papel importante de la inflamación, que crea un microambiente tisular que favorece el rol oncogénico a través de la formación de radicales libres y otros factores [13, 14].

Se conoce que la lesión precursora del cáncer gástrico es la gastritis crónica atrófica (Estadios III y IV de la clasificación OLGA) [15, 16]. Un estudio publicado el año 2000 por Lee et al [13] hace alusión a un cambio característico denominado “Células Malgun” que sería la primera manifestación morfológica de cambios oncogénicos en asociación con infección por *H. pylori*.

La infiltración inflamatoria de las foveolas conocida como foveolitis, mediada por quimiotaxis por citoquinas, y asociada a los factores de virulencia de *H. pylori* [8] consiste en 2 formas específicas, de acuerdo a la ubicación del infiltrado inflamatorio, en la superficie o en la zona proliferativa de las foveolas. La foveolitis neutrofílica de la zona proliferativa es la característica más resaltante de la gastritis por *H. pylori*, pues raramente se ve en otras causas de gastritis. Se encuentra presente independientemente del estadio en el que se encuentra la gastritis [8].

El impacto patológico que se genera a partir de la infiltración es significativo, como respuesta a la progresiva y continua exposición a los agentes inflamatorios secretados por los neutrófilos; el epitelio gástrico inicia un proceso de proliferación epitelial; y estando en presencia de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, ocurren cambios mutagénicos y daño genómico acumulado en el epitelio.

El resultado del daño acumulado se refleja en la aparición de células epiteliales de aspecto “claro” o “transparente”, traducido al coreano, cambios “Malgun”. Estas células mantienen sus propiedades proliferativas pese a los cambios mutagénicos por los que ha pasado [13, 17]; confirmado mediante la detección por inmunohistoquímica de citoqueratina 8 y PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular); siendo éstos indicadores de actividad mitótica y metabólica [13].

Las células Malgun están caracterizadas por tener un núcleo largo y pálido con un patrón de eucromatina; además presentan un nucleolo agrandado y un citoplasma claro. El núcleo puede ser ovoide o redondo y la distribución de las células puede ser de manera individual o en grupos. Adicionalmente su aparato de Golgi y mitocondria no se desarrollaron adecuadamente [17].

En lo que respecta a su ubicación podemos encontrarlas tanto en la zona proliferativa como en el epitelio de superficie y en menor cantidad en las glándulas profundas. En la zona proliferativa, donde ocurre la foveolitis aguda, se las ha encontrado frecuentemente junto a infiltrados neutrofilicos. En esta zona se ha

visto una correlación entre la infección por *H. pylori* y la presencia de foveolitis [17].

En el caso del epitelio superficial suelen propagarse hacia la superficie por lo que desplazan a las células epiteliales adyacentes debido a que el tamaño y claridad del núcleo y el citoplasma va incrementándose.

Se han utilizado distintas tinciones para poder identificar a las células Malgun y se ha llegado a la conclusión de que la mayoría de las células fueron teñidas con anticuerpo anti-citoqueratina N°8; sin embargo, no fueron teñidas con sinaptofisina, cromogranina y Ki67 [17].

En el caso de la tinción triple de Warthin-Starry tiñe preferentemente a la heterocromatina de las células, por lo que no tiñe a los núcleos de las células Malgun al estar compuestos mayoritariamente por eucromatina.[17]

Finalmente, la elección de la tinción con p53 radica en su bajo costo en comparación con otras tinciones de inmunohistoquímica y fácil uso, además la proteína p53 se encuentra en el núcleo de la célula y está implicada en división y destrucción celular, la alteración del gen que da origen a la proteína p53 es común en el carcinoma gástrico.[13]

Se ha observado células positivas a p53 que están presente en biopsias con gastritis severa y compatibles morfológicamente con células Malgun, por lo que el uso de la tinción p53 permite detectar proteínas p53 mutadas implicadas en la carcinogénesis, la presencia de estas células positivas a p53 sugiere fuertemente que los primeros pasos de la carcinogénesis pueden comenzar en una sola célula.

En esta tinción se observa los núcleos grandes y redondos teñidos de un color pardo. [13]

### ***Justificación***

El cáncer de estómago es el primer cáncer en ambos sexos con mayor incidencia en Lima metropolitana teniendo una tasa de mortalidad de alrededor de 20 por 100 mil habitantes en todo el Perú [18]. Los estudios epidemiológicos han mostrado que los individuos infectados por *H. pylori* tienen un riesgo mayor de adenocarcinomas gástricos. El riesgo de cáncer gástrico no del cardias son casi seis veces mayor para población infectada por *H. pylori* que para la que no tiene la infección, especialmente si la bacteria cuenta con la toxina CagA ya que causa la inactivación de las proteínas supresoras de tumores, incluida la p53 y una mayor exposición a la toxina conlleva a una inflamación crónica [19]. Hay pocos estudios en la literatura basados en la identificación de foveolitis y cambios de células claras (Malgun), ninguno en la literatura nacional, por lo que este estudio puede llenar vacíos de conocimiento al poder ampliar la información que se tiene de la patogenia de la infección por *Helicobacter pylori* así como los cambios histológicos más tempranos que reflejarán su potencial oncogénico lo que podría conllevar a incorporar esta información en los reportes anatomopatológicos por lo que nos proponemos hacer una evaluación histológica de 200 biopsias gástricas de pacientes con gastritis por infección de *H. pylori* a fin de identificar estos cambios y sugerir que utilicen el sistema de clasificación Sydney de manera adicional, idea propuesta por Lee [20].

## II. OBJETIVOS

### Principal:

- Determinar presencia de foveolitis y células Malgun en una serie de biopsias gástricas de pacientes con el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*.

### Secundarios:

- Determinar la frecuencia de biopsias gástricas con presencia de células Malgun en tinción H&E que presentan marcador p53 positivo.
- Determinar la frecuencia de las biopsias que tengan ambos hallazgos de foveolitis y células de Malgun (p53) con la presencia de *Helicobacter pylori*.

## III. MATERIAL Y MÉTODOS

### i. Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo y prospectivo.

### ii. Población:

Biopsias gástricas de pacientes del HNAL obtenidas por endoscopia digestiva alta para el estudio de gastritis realizadas en los meses de mayo y junio del 2023 en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

### iii. Objeto del estudio:

Biopsias gástricas

**iv. Criterios de inclusión:**

Biopsias gástricas de pacientes con gastritis con sospecha de infección por *Helicobacter pylori* enviadas para estudio anatomopatológico al Departamento de Patología del HNAL en los meses de mayo y junio del 2023.

**v. Criterios de exclusión:**

- a. Biopsias de lesiones que no corresponden a gastritis (pólipos, gastropatía reactiva, cáncer gástrico, etc.)
- b. Biopsias gástricas cuyo corte histológico no incluya el fondo de las foveolas debido a que impide identificación de foveolitis y células claras.

**vi. Muestra:**

El tamaño muestral se realizará por conveniencia tomándose 205 biopsias gástricas consecutivas, tomadas durante los meses de mayo y junio del 2023.

**vii. Definición operacional de variables:**

**a. Variables:**

**Variables cualitativas ordinales:**

1. Atrofia gástrica:

Pérdida de glándulas gástricas apropiadas (según la región anatómica del estómago); esta definición incluye atrofia propiamente dicha; que se define como un descenso en la densidad de las glándulas, acompañado de fibrosis/proliferación

fibromuscular [21]; y atrofia metaplásica, por reemplazo de las glándulas gástricas normales por tejido metaplásico intestinal [21].

2. Inflamación:

a. Aguda: Infiltrados neutrofilicos de la lámina propia, foveolas (foveolitis) [13] o epitelio superficial [22]. Se gradúa arbitrariamente como leve, moderada o severa, según la experiencia del patólogo.

b. Crónica: Aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia [22]. Se gradúa arbitrariamente como leve, moderada o severa, según la experiencia del patólogo

3. Daño mucinoso: Depleción de las vacuolas de mucina en las células foveolares [23] Se clasifican según extensión y severidad:

a. Parcial: depleción incompleta de la vacuola de mucina [23]

b. Total: depleción completa de la vacuola (núcleo expuesto) [23]

c. Focal: solo se aprecia la depleción en una sola región del epitelio [23]

d. Multifocal: se aprecia la depleción en más de un foco del epitelio [23]

e. Difuso: depleción extensa del epitelio [23]

4. Metaplasia intestinal: cambio de las células de la superficie del epitelio gástrico y su reemplazo por células de morfología intestinal, y que se mide en porcentaje de tejido afectado [23,24]
  - a. Completa: similares a las células del intestino delgado, con propiedades absortivas y borde en cepillo [23,24]
  - b. Incompleta: similares a las células del intestino grueso, con poca cantidad de células absortivas [23,24]
5. Displasia: alteraciones precancerosas de la proliferación celular, arquitectura del tejido, con pérdida de la diferenciación y atipia celular [23]

**Variables cualitativas nominales:**

- a. Clasificación Sydney para gastritis: Clasificación que correlaciona hallazgos endoscópicos topográficos y morfológicos de una lesión gástrica; con una división histopatológica con características específicas según el grado del daño al tejido [6] (Ver Anexo 1)
- b. Foveolitis: presencia de infiltrado neutrofilico alrededor de la foveola gástrica [13].
- c. Cambios típicos de células de Malgun: células de apariencia neuroendocrina, con halo perinuclear claro, núcleo redondeado que abarca gran parte de la célula, nucleolo prominente, que se ubican mayormente en el fondo de la foveola gástrica [13, 17].

- d. Cambios atípicos de células Malgun: células Malgun con alteración de la arquitectura nuclear posterior al cambio [13].

**Variables cuantitativas:**

- a. Folículos linfoides: Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), en el que las células linfoides adoptan una disposición similar a las placas de Peyer en distintas zonas de la mucosa, y que presenta un centro germinal de alto índice mitótico (folículo secundario) o carente de él (folículo primario) [25,26,27].
- b. *Helicobacter pylori*: Bacteria gram-negativa pequeña, espiralada y microaerofílica, que habita la mucosa gástrica del 50% de la población mundial [6, 28]

**b. Procedimientos y técnicas:**

- 1. Selección de casos:

Las muestras fueron tomadas por el servicio de Gastroenterología durante los meses de mayo y junio del 2023 como parte de la atención regular del hospital, y se encuentran almacenadas en el servicio de anatomía patológica; al igual que todas las muestras que llegan al servicio. Se eligió seleccionar aquellas láminas con un diagnóstico anatomopatológico positivo de *Helicobacter pylori* entre 205 biopsias recibidas de aquellos pacientes que brindaron su consentimiento de forma escrita. De manera mensual en el servicio de patología se analizan 1200

muestras, de las cuales alrededor del 30% son biopsias gástricas (360 muestras). En más de la mitad de éstas se suele hallar una infección por *H. Pylori*. La lectura de las láminas se realizó junto a la doctora Zenaida Lozano Miranda, médico patóloga del servicio con 25 años de experiencia, siguiendo la misma evaluación que incluye el diagnóstico de *H. pylori*; y usando siempre los mismos instrumentos.

## 2. Tinciones

- a. H&E: Por cada caso seleccionado, previamente teñido con tinción H&E como parte de la rutina de diagnóstico en el Servicio de Patología; se creó una base de datos que incluye: edad del paciente, sexo del paciente, código de patología, apariencia endoscópica de la lesión, localización topográfica, nivel o grado de atrofia, grado de inflamación aguda/crónica, presencia de *H. pylori*, grado de daño mucinoso, grado de metaplasia intestinal completa/incompleta, presencia de folículos linfoides primarios/secundarios, grado de displasia; y por último, según el protocolo de SYDNEY MODIFICADO por Lee, estarán los hallazgos, de presencia o ausencia, de foveolitis y células Malgun.
- b. Técnica de inmunohistoquímica para marcador p53: El procesamiento de inmunohistoquímica se realizó

siguiendo el protocolo recomendado por el proveedor de reactivos, sólo en aquellas biopsias que fueron positivas para el hallazgo de *Helicobacter pylori* y de células Malgun en tinción H&E; de acuerdo con la siguiente secuencia.

- i. Se diseñó el proyecto para su proceso de aprobación considerándose que una vez aprobado se realizaron las pruebas de inmunohistoquímica con el marcador p53, con lo cual se inició la creación de la base de datos.
- ii. El proceso de tinción por inmunohistoquímica se realizó según el siguiente protocolo:
  1. Realizar cortes histológicos de 4 micras de espesor en laminas ionizadas.
  2. Secado en plancha a 60°C
  3. Desparafinación a través de tres pasos sucesivos en Xilene, cada uno de 10 minutos de duración.
  4. Hidratación del tejido a través de pasos sucesivos de 10 minutos de duración, dos de alcohol absoluto y dos de alcohol de 90°.
  5. Dejar reposar en buffer fosfato pH 7.4 (PBS) por 10 minutos.

6. Recuperación antigénica en Baño María por 30 minutos utilizando solución de recuperación antigénica (antigen retrieval solution™)
7. Reposo por 30 minutos, manteniendo las láminas en solución de recuperación antigénica durante 30 minutos.
8. Incubación con peróxido de hidrógeno durante 10 minutos para evitar reacción cruzada con peroxidasas endógenas. Lavado por 10 minutos en PBS.
9. Incubación con anticuerpo primario durante 30 minutos. Lavado por 10 minutos en PBS.
10. Incubación con polímero durante 10 minutos (Dako™). Lavado por 10 minutos en PBS.
11. Incubación con cromógeno DAB durante 5 minutos. Lavado en agua corriente por 5 minutos.
12. Contraste con hematoxilina, introducir las láminas en hematoxilina durante 30 segundos.
13. Deshidratación a través de pasos sucesivos por alcohol de 95°, alcohol absoluto y Xilene.
14. Montaje con entellán.

iii. Lectura de inmunohistoquímica:

La evaluación de los resultados de la inmunohistoquímica se realizó por la misma patóloga. En las láminas se buscó la zona de las foveolas gástricas, considerándose POSITIVA la identificación de por lo menos un núcleo que haya captado el cromógeno en dicha zona y NEGATIVA la ausencia total de núcleos positivos.

**c. Instrumentos**

Las láminas de las biopsias, previamente teñidas con tinción H&E, fueron revisadas por los investigadores y la patóloga para la identificación de las características microscópicas señaladas en la ficha de recolección de datos. Se tomaron fotos microscópicas a 40x a todos los casos en los que se identifique foveolitis y/o cambios de células claras, utilizando una cámara digital Olympus DP21 incorporada en el microscopio óptico del servicio. Todas las biopsias fueron presentadas a un patólogo con experiencia en estudio de biopsias gástricas para que indique si está de acuerdo o no con la identificación de foveolitis, células Malgun y características de las células Malgun (típicas, atípicas, indeterminadas). Una vez se tuvieron las láminas con los hallazgos de *Helicobacter pylori* y células Malgun se les realizó tinción inmunohistoquímica con p53 para confirmar dichos hallazgos.

**d. Aspectos éticos del estudio:**

El proyecto fue presentado al Comité de Ética Institucional para su aprobación, antes de su ejecución, se procedió a su etapa operativa una vez se obtuvo la aprobación.

Adicionalmente se solicitó autorización al jefe del departamento de anatomía patológica del hospital para el uso de las láminas y los pacientes fueron abordados por los investigadores principales para que se les informe e invite a formar parte del proyecto. Aquellos que aceptaron firmaron un consentimiento informado para que las láminas seleccionadas puedan pasar a inmunohistoquímica, de cumplir los criterios para dicha tinción (Anexo 4). Se consideró que la prueba de inmunohistoquímica con p53 que se realizó en el tejido, es una prueba complementaria dentro del estudio de la enfermedad del paciente, sin embargo, cabe resaltar que los resultados por el momento no tuvieron relevancia clínica suficiente para ser abordados por el médico tratante o ser utilizado para el diagnóstico precoz de cáncer de estómago, ni para el tratamiento.

Asimismo, se deja constancia que el uso de un único corte histológico para realizar la inmunohistoquímica, no resultó en pérdida significativa de los tejidos guardados en el archivo del Departamento de Patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza de cada paciente, que permanecen a disposición de dichos pacientes hasta por diez años después de ser obtenidos, luego de lo cual son

eliminados como residuos biológicos según las disposiciones internas del Departamento.

La confidencialidad respecto a la identidad de los pacientes y de los resultados de los estudios realizados en sus muestras está garantizado por el hecho de que durante todo el proceso se utilizaron los códigos de patología para la identificación de las muestras.

Se deja, asimismo, constancia, que la realización de las pruebas de inmunohistoquímica mencionadas no representó ningún riesgo para la salud o la vida del paciente.

**e. Plan de análisis:**

Las variables cualitativas y cuantitativas fueron tabuladas y los datos de las tablas analizados por métodos estadísticos simples (porcentajes) utilizando el programa Stata 18 (Ver Anexo 3). Los datos de la evaluación de los investigadores y el asesor fueron descargados en tablas. Se estableció la frecuencia de todas las variables planteadas en aquellas biopsias que cumplieran con el diagnóstico anatomopatológico de *Helicobacter pylori*, y se determinó cuáles de éstas se asocian con la frecuencia de foveolitis y células Malgun; además del resto de variables estudiadas.

#### IV. Resultados

En el presente trabajo de investigación, se lograron firmar 155 consentimientos informados, recolectando 210 láminas de biopsias gástricas con sospecha de infección por *Helicobacter pylori* en el servicio de patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante los meses de mayo y julio del 2023, con el apoyo del servicio de gastroenterología. De estas 210 láminas, cumplieron los criterios de inclusión 205 ya que se encontró una lámina con el diagnóstico de adenocarcinoma, un pólipo, una con gastropatía reactiva, una muestra de esófago y un paciente no acudió al servicio a entregar su muestra.

Se identificó *Helicobacter pylori* mediante tinción H&E en 38.54% (79 láminas) como se puede observar en la Tabla I. Las características de esta población objetivo fueron las siguientes: la edad promedio fue de 58 años teniendo un rango desde 28 hasta 82 años donde las mujeres representaron un 72.2% (57 láminas) y los hombres un 27.8% (22 pacientes). La localización de la lesión en la mayoría de toma de muestras durante el procedimiento endoscópico fue en el antro que representa el 54.4% (43 láminas) mientras que en el cuerpo del estómago representa el 24.1% (19 láminas), y la unión antro-cuerpo un 21.5% (17 láminas). En el 82.28% de láminas no se encontró ningún grado de atrofia. En lo que respecta al grado de inflamación crónica se observó que la mayoría de las muestras presentaba inflamación crónica leve y moderada siendo sus porcentajes de 20.25% (16 láminas) y 78.5% (62 láminas) respectivamente quedando las severas en 1.27% (1 lámina) de las 79 láminas. La presencia de foveolitis se encontró en un 88.61% que representaron 70 láminas; quedando un

restante de 9 láminas con infección por *Helicobacter pylori*, pero sin foveolitis. Además la presencia de displasia solo fue encontrada en 1 lámina.

Por otro lado, en lo que respecta al grado de metaplasia intestinal se encontró del tipo completa y una combinación de ambas en los siguientes porcentajes: 13.92% y 7.6% respectivamente. Por lo tanto, no se encontró metaplasia incompleta.

Adicionalmente, el daño mucinoso se encontró presente en la mayoría de las 79 biopsias (69.62%); encontrándose en mayor porcentaje el tipo parcial multifocal y focal en 42 y 11 láminas respectivamente. Los folículos linfoides se encontraron en 64.56%. De estas 79 láminas, y respecto a la presencia de células Malgun tanto típicas como atípicas se pudo observar en 52 láminas.

Asimismo, como se observa en la tabla II las características encontradas en las 52 láminas positivas para células Malgun con tinción H&E pertenecieron a pacientes del sexo femenino en un 73.1% (38 láminas), y 26.9% del sexo masculino (14 láminas), teniendo una edad promedio de 55.2 años. La mayoría de hallazgos de células Malgun se dieron en la zona del antro, con 51.92% (27 láminas); siguiéndole la unión antro-cuerpo con 25% (13 láminas) y en láminas de cuerpo con 23.08% (12 láminas).

No se halla ningún grado de atrofia en 76.93% de las láminas (40 láminas). Los hallazgos de folículos linfoides y daño mucinoso estuvo presente en 67.31% y 69.23% respectivamente (35 y 36 láminas). Hubo una cantidad considerable de láminas con la presencia de inflamación aguda, siendo la de grado moderado la más frecuente, con 88.46% (46 láminas). De manera similar, la inflamación

crónica estuvo presente en 78.85% de las láminas (41 láminas). Hubo una única lámina con el hallazgo de displasia (1.92%). Se halló metaplasia intestinal completa en 13.92% (11 láminas), y completa-incompleta en 7.6% (6 láminas); no se observaron láminas con metaplasia intestinal puramente incompleta. Asimismo, el hallazgo de foveolitis fue positivo para el 96.15% de las láminas (50) ya que en 2 de estas láminas hubo infección por *Helicobacter pylori* mas no la presencia de foveolitis. Por último, de las 52 láminas a las que se le realizó tinción inmunohistoquímica con marcador p53; se obtuvieron 15 láminas con resultados positivos (28.85%); todas ellas con hallazgo positivo de foveolitis.

Las células Malgun que se pudieron observar en la coloración de Hematoxilina Eosina tenían las siguientes características (Imagen 1): en su mayoría se encontraban solas en la superficie (círculos amarillos) o en grupos al fondo de la foveola (círculo rojo), tenían un núcleo redondeado, nucleolo prominente con halo perinuclear claro, se encuentran en zonas proliferativas, rodeado de infiltrado inflamatorio, con foveolitis y rodeadas de neutrófilos que se encuentran encerrados en círculos verdes. Por otro lado, se pudo observar una biopsia donde se identificó células Malgun atípicas las cuales tenían la alteración de la arquitectura nuclear que los caracteriza y se puede observar en la imagen 2. Como se indicó anteriormente pasaron 52 láminas a tinción con inmunohistoquímica con p53 de los cuales se encontraron 15 láminas positivas cuyas características epidemiológicas fueron las siguientes: el promedio de edad fue de 49.3 años, se pudo observar que en su mayoría (66.67%) fueron del sexo femenino. Por otro lado, en esta tinción se observó los núcleos grandes y redondos teñidos de un color pardo como se observa en la imagen 3.

Se evaluó la diferencia estadísticamente significativa entre las características de las láminas positivas para células Malgun en H&E y en aquellas que no se visualizaron estas células, pero igual se encontraban infectadas por *Helicobacter pylori*. Después de utilizar el programa Stata 18 se encontró relación estadísticamente significativa solo en las variables de daño mucinoso, foveolitis y atrofia; siendo no significativa en las demás que se puede ver en la tabla III.

## V. Discusión

Como fue descrito en los resultados, la mayoría de las biopsias con diagnóstico anatomopatológico de infección por *Helicobacter pylori* pertenecieron a pacientes de sexo femenino con un promedio de edad de 58 años, lo cual, comparando con cifras de otros artículos que también estudiaron características epidemiológicas e histológicas de biopsias endoscópicas, podemos concluir que nuestra población tiene un promedio de edad mayor, siendo el promedio de edad de los artículos revisados de 46.35, 45,12 y 48,2 años. Esta diferencia podría deberse a que en estos estudios se incluyó población menor de edad además del factor de que los estudios fueron realizados en clínicas donde el proceso para poder realizar una endoscopia no toma tanto tiempo como cuando un paciente cuenta con un seguro público. [29,30]

Con respecto al sexo, las mujeres en nuestro estudio representaron el 72.2% de la población el cual fue un porcentaje parecido a otros estudios donde la prevalencia de mujeres fue de 71.76% y de 63.3%, siendo en todos los estudios revisados la población que acude con mayor frecuencia a realizarse una endoscopia. [29,31]

En el caso de la localización topográfica esta se realizó en mayor porcentaje (54.4%) de la zona del antro, teniendo 43 de las 79 biopsias positivas para *Helicobacter pylori*; luego de revisar la bibliografía se ha encontrado que la sensibilidad de la biopsia antral es de 64% y la corporal de 79%. Sin embargo, si existe exposición a IBPs esto disminuye la sensibilidad de la biopsia antral a 44%. Por lo tanto, a pesar de que la mayoría de las biopsias positivas sean de la

zona del antro podría ser este un número menor al esperado debido al uso de IBPs de los pacientes. [32]

En lo que respecta a la metaplasia, en nuestro estudio se observó metaplasia en 21.52% de las 79 muestras, el cual va incrementando cuando se evalúa por rango de edad siendo de 11.11% en un rango de 28 a 45 años, 38.89% en un rango de 46 a 64 años y de 50% en un rango de 65 a 82 años. Según otros estudios nuestro porcentaje es similar (18.2% y 14.28%). [30,31]

En contraste, uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de metaplasia intestinal es la edad; en estudios de Chacaltana Mendoza *et al* se logró determinar que los pacientes de igual o mayor de 50 años presentaron 4 veces más riesgo de presentar metaplasia intestinal en comparación con aquellos pacientes menores de 50 años.

Por otro lado, comparando con otros estudios respecto a las características histológicas y su actividad podemos observar que en estudios anteriores al nuestro se ha tenido un porcentaje de 2.7% y 2.04% de biopsias con displasia lo cual es mayor que nuestro estudio donde solo se obtuvo un 1.27%, porcentaje más cercano al estudio realizado por Salas donde tuvo un porcentaje de displasia del 1.18%. [30,33,34]

En lo que respecta a la atrofia, en nuestro estudio se obtuvo un 17.72%, ligeramente diferente a otro estudio que muestra un porcentaje de 14.7%. En estudios previos se encontró una asociación estadísticamente significativa entre presencia de *Helicobacter pylori* con daño mucinoso, actividad aguda y presencia de folículos linfoides. En nuestro estudio todas estas variables tienen

un porcentaje cercano a dichos estudios: presencia de folículos linfoides 64.56% vs 55% y daño mucinoso de 69.62% vs 75.1%; mientras que la actividad aguda se encontró en mayor medida, 94.96% vs 68.64% [30].

Esta diferencia de porcentaje en estas variables se ve asociada a una diferencia importante entre el porcentaje de población afectada por *Helicobacter pylori* el cual ha ido disminuyendo con los años teniendo un porcentaje de 78.69% en un estudio realizado en el año 1997 comparado con otro estudio realizado en el año 2005 que obtuvo un 68.64% y nuestro estudio donde se obtuvo un porcentaje de 38.54%. [31]

Según los estudios nacionales, la prevalencia de *Helicobacter pylori* se encuentra alrededor del 80 y 90% en los niveles socioeconómicos bajos en la costa, sierra y selva, a diferencia de los niveles más altos donde ha ido disminuyendo con los años. [33]

Adicionalmente, en este estudio se obtuvo un 38.54% de biopsias positivas a infección por *Helicobacter pylori* del total de láminas observadas (79 de 205); de las cuales, 70 tuvieron el hallazgo de foveolitis (88.6%) concomitante a la infección por *Helicobacter pylori*. En comparativa con el estudio de Lee, el hallazgo fue de 137 casos de foveolitis en 172 casos de infección por *Helicobacter pylori* (79.65%). [17]

También surgió la pregunta de por qué puede haber hallazgos de foveolitis sin la presencia de HP. Esto puede deberse a infecciones crónicas o infecciones recientes en proceso de erradicación por tratamiento antibiótico, lo cual no se observaría en el microscopio.

### **Células Malgun (H&E y p53)**

Los hallazgos coinciden con la descripción proporcionada por Jang J. y Lee I., que describieron a las células Malgun como células de apariencia neuroendocrina, con halo perinuclear claro y visible, núcleo redondeado que abarca gran parte de la célula, nucleolo prominente, que se ubican mayormente en el fondo de la foveola gástrica y rodeada por infiltrado neutrofílico (foveolitis); diferenciándose de las células neuroendocrinas en que éstas presentan núcleo hipercrómico, al igual que el resto de las células. [13, 17] (Ver Imagen 1) Además de tener una presentación atípica (Ver imagen 2)

Asimismo, con la tinción p53 se visualiza un núcleo hipercrómico, resaltando en contraste el halo perinuclear claro y el nucleolo, los cuales no captan la tinción. (Imagen 3) [13]

### **p53**

Por otro lado, el gen TP53 está involucrado en diversas funciones celulares, como en el ciclo celular y apoptosis. Por ende, mutaciones en este gen supresor de tumores conllevan al desarrollo de cáncer [35].

p53 existe como gen supresor de tumores en todas las células del cuerpo; entonces ¿por qué la tinción no afecta a todas las células del campo? La proteína p53 existe de forma natural conocida como p53-wild type; que se encuentra unida a su proteína reguladora MDM2, que le dota de un tiempo de vida media de 20 minutos, lo cual no hace posible su tinción. En cambio, cuando p53 sufre mutaciones; se encuentra en el núcleo, con un tiempo de vida media más largo y

sin estar unido a promotores, lo cual hace posible la tinción. En otras palabras, la tinción p53 únicamente se adhiere a las células que presentan p53 aberrante (mutada), es decir células con cambios oncogénicos. [35]

Para que la infección de *Helicobacter pylori* influya/cause el desarrollo de cáncer, algunas condiciones deben cumplirse, las que incluyen factores de virulencia propios del *Helicobacter pylori* [11]; en Lima, Perú, más del 90% de las cepas de Hp presentan la proteína citotóxica asociada al gen A (CagA), la cual se encuentra asociada a mayor daño epitelial en la mucosa gástrica y mayor producción de citoquinas proinflamatorias [11]. El desarrollo del cáncer gástrico depende también de otros factores ambientales o alimenticios; ello es la razón de que en otros países haya una baja prevalencia de cáncer a pesar de la alta prevalencia de la bacteria [11].

Una característica que comparten diversos tipos de cáncer es la resistencia a la apoptosis, entre ellos y relacionado a la infección por Hp se encuentran el carcinoma gástrico y el linfoma tipo MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), en el cual se puede encontrar fuertemente la presencia de cepas CagA [36]; la cual afecta el funcionamiento normal de TP53 como gen supresor de tumores.

En un estudio realizado por Shintaro, et.al., se halló que la presencia de CagA disminuye la actividad de p53 al impedir su activación de forma indirecta. CagA; siendo una proteína de membrana, no interactúa directamente con p53, una proteína intranuclear; pero sí lo hace con sus promotores en la membrana (MDM2 Y RGC) [36].

Este efecto dota al cáncer gástrico de la capacidad de sobrevivir a la apoptosis.

Por otro lado, en un estudio realizado por Matsumoto, et.al la infección de cepas CagA predispone al desarrollo de mutaciones en TP53 mediante la sobreexpresión aberrante y activación en el epitelio gástrico de citidina deaminasa. [37]

Una enzima fundamental en la maduración de inmunoglobulinas mediante hipermutación y recombinación class-switch mediante la desaminación de C: U [38]; específicamente induce directamente la producción del factor nuclear kb (NF-kB), la cual a su vez estimula la activación desmedida de citidina deaminasa. Finalmente, la acción de esta enzima da como resultado las mutaciones de TP53. Al erradicar la infección de Hp., el tejido gástrico deja de expresar citidina deaminasa [37].

Existe además un mecanismo de regulación negativa de la función p53 a través de la activación de AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1); con la consiguiente fosforilación de HDM2 (MDM2) una proteína ubiquitina-ligasa encargada de la ubiquitinación de p53 para su degradación. En otras palabras, la infección de *Helicobacter pylori* incrementa la degradación de p53 activa [39].

Cuando éste último mecanismo de desregulación predomina sobre la afección mutágeno de *Helicobacter pylori*, se pierde la función de p53; sin embargo, tampoco puede captar la tinción, siendo como un resultado negativo de p53-null para la inmunohistoquímica [40].

## **VI. Conclusiones y Recomendaciones**

### **7.1 Fortalezas**

- El presente estudio es el primero a nivel nacional sobre el tema.
- Se visualiza al futuro la realización de más estudios sobre las células Malgun; que puedan tener una relevancia estadística más significativa.
- p53 es una tinción accesible a la investigación científica y de bajo costo.
- En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza se realiza una cantidad apreciable de endoscopías digestivas altas; con una frecuencia igual de apreciable.
- La relevancia de este estudio radica en impulsar la investigación futura de las células Malgun, por la posible implicancia clínica que éstas pudieran tener en el desarrollo del cáncer gástrico.

### **7.2 Limitaciones**

- El hallazgo de resultados negativos para el marcador p53 no descarta la presencia de células Malgun; debido a la existencia de células p53-null; por lo que se necesitan estudios más exhaustivos y específicos para diferenciar tales células de células verdaderamente p53 negativas.
- No se puede extrapolar los resultados a una población más general, debido al tipo de estudio realizado (observacional, descriptivo)

- La toma de las muestras no ha sido protocolizada por el método de toma de muestra Sydney, ya que son muestras tomadas de manera rutinaria según criterio.
- No se puede contrastar la tinción de p53 con otros marcadores, debido a la ausencia de estudios similares a nivel nacional.

### **7.3 Conclusiones**

- En el presente trabajo se encontró foveolitis en las láminas con diagnóstico anatomopatológico de infección por *Helicobacter pylori*, con una frecuencia de 88.61% (70 láminas).
- Se observaron células Malgun en 65.82% (52) de las láminas infectadas por *Helicobacter pylori*, en tinción H&E.
- Se pudo observar células Malgun tanto en tinción H&E como en tinción inmunohistoquímica con marcador p53 en 15 láminas, las cuales además presentaban el hallazgo de foveolitis.
- El uso de la tinción p53 para el presente trabajo resultó de utilidad limitada, ya que podría dar lugar a falsos negativos.

### **7.4 Recomendaciones**

- Se sugiere estandarizar la toma de biopsias para aquellos casos con sospecha de infección por *Helicobacter pylori*, utilizando el método

de toma de biopsia de Sydney; para aumentar la sensibilidad del estudio anatomopatológico.

- Se recomienda recopilar información previa de los pacientes como tratamiento antibiótico contra *Helicobacter pylori* y uso de IBPs, de este modo se evitará afectar la obtención de los hallazgos al momento de la lectura de las láminas.
- Se recomienda evaluar la posibilidad de realizar seguimiento a aquellos pacientes con resultados positivos para tinción p53

## VII. Referencias

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 420–429.
2. Kusters JG, van Vliet, AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin microbiol rev*. 2006; 19(3): 449-90.
3. Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob. Health*. 2016; 4(9); e609–e616.
4. Torres Lao, RE. La Priorización del Cáncer en el Perú; Oficina General de Epidemiología - Enfermedades no transmisibles - Grupo del Cáncer. 2001: 21-27
5. BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO DEL PERÚ, VOL. 27, SE 31 - 2018 (Semana epidemiológica del 29 de julio al 04 de agosto, 2018), Ministerio de Salud del Perú; ISSN 2415-076 2: 703-704
6. Valdivia Roldán M. Gastritis y Gastropatías. *Rev. Gastroenterol. Perú*. 2011; 31(1): 38-48
7. Pareja Cruz A, Navarrete Mejía PJ, Parodi García JF. Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. *Horiz Med*. 2017; 17(2): 55-58

8. Sokic-Milutinovic A, Alempijevic T, Milosavljevic T. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(41): 11654-11672.
9. Waldum HL, Fossmark, R. Types of Gastric Carcinomas. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(12): 4109.
10. Carrasco-Garcia E, García-Puga M, Arevalo S, et al. Towards precision medicine: linking genetic and cellular heterogeneity in gastric cancer. *Ther adv med oncol*. 2018; 10: 1-5
11. Ramírez Ramos A, Sánchez Sánchez R. *Helicobacter Pylori* y Cáncer Gástrico. *Rev. Gastroenterol Perú*. 2008; 28(3): 258-266
12. de Brito BB, da Silva F, de Melo FAF. Role of polymorphisms in genes that encode cytokines and *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *World J Clin Oncol*. 2018; 9(5): 83-89.
13. Jang J, Lee S, Jung Y, et al. Malgun (clear) cell change in *Helicobacter pylori* gastritis reflects epithelial genomic damage and repair. *Am J Pathol*. 2003; 162(4): 1203-1211.
14. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health prev med*. 2018; 23(1): 50.
15. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(10): 1104-1111.

16. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018; 89(8): 88-92.
17. Lee, H., Jang, J., Kim, Y., Ahn, S., Gong, M., Choi, E., & Lee, I. “Malgun” (clear) cell change of gastric epithelium in chronic *Helicobacter pylori* gastritis. *Pathology-Research and Practice*, 2000; 196(8), 541-551.
18. *PROGRAMA PRESUPUESTAL 0024 PREVENCIÓN Y CONTROL DEL CÁNCER.* (2021). Perú: Ministerio de Salud. Recuperado de [https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2021/ANEXO2\\_6.pdf](https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2021/ANEXO2_6.pdf)
19. André AR, Ferreira MV, Mota RM, Ferrasi AC, Pardini MI, Rabenhorst SH. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori*: correlation with p53 mutation and p27 immunoexpression. *Cancer Epidemiol.* 2010 Oct;34(5):618-25. doi: 10.1016/j.canep.2010.05.005. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541486.
20. Lee I. Critical pathogenic steps to high-risk *Helicobacter pylori* gastritis and gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21): 6412-6419
21. Rugge C, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(7): 1249–1259.
22. Kayaçetin, S, Güreşçi S. What is gastritis? What is gastropathy? How is it classified? *Turk J Gastroenterol.* 2014; 25(3): 233-47.

23. Torres Silva E, Cabello J, Salinas C, et al. Endoscopías digestivas altas y biopsias gástricas en la Clínica Médica Cayetano Heredia. Rev Med Hered. 1997; 8(2): 58-66
24. Chacaltana Mendoza A, Soriano Álvarez C, Frisancho Velarde O. Factores de riesgo asociados a metaplasia intestinal gástrica en pacientes sin enfermedad gastroduodenal significativa. ¿Está siempre asociada la infección por *Helicobacter pylori*? Rev. Gastroenterol. Perú. 2012; 32(1):50-57
25. Ramos Pacheco, JL. Gastritis nodular: correlación clínica, endoscópica e histopatológica en pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, febrero-julio 2014. Tesis para el grado de Especialista en Gastroenterología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2014
26. del Pilar López R, Andrade P. Tejido Linfoide y Linfomas gástricos. Rev Col Gastroenterol. 2010; 25(4): 409-418
27. Martínez Marín JD, Henao Riveros SC. Hiperplasia linfoide folicular gástrica e infección por *Helicobacter pylori* en adultos colombianos. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2009; 24(2):148-156.
28. González López L, Rodríguez González BL. Patogénesis de la infección por *Helicobacter pylori*. Rev cubana med. 2011; 50(4): 441-452
29. Ayala Rios S., Pichilingue Prieto O., et.al. Dispepsia: Características clínicas, hallazgos endoscópicos e histológicos en pacientes atendidos en el

Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú, durante el año 2010. Rev Gastroenterol Peru. 2013;33(1):28-33

30. Salas Sánchez W., Benites Galvez M., Asociación de Helicobacter pylori y patología gástrica no neoplásica en una clínica privada de Lima Norte. Rev Med Hered 16 (2), 2005: 89-96
31. Robledo Ocampos Percy P. RELACION ENTRE CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y HALLAZGOS ENDOSCOPICOS E HISTOLOGICOS EN PACIENTES CON GASTRITIS CRONICA POR HELICOBACTER PYLORI EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE APOYO II SULLANA, 2016-2017. UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA, FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD, 2018
32. Prochazka Zárate R., Salazar Miente F., et.al., Prevalencia de Helicobacter pylori en una Clínica Privada de Lima. Sensibilidad de las Biopsias del Antro y el Cuerpo, y la Prueba Rápida de la Ureasa. Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-1: 33-39
33. Sangama Sánchez E. “FACTORES EPIDEMIOLOGICOS E HISTOPATOLÓGICOS ASOCIADOS A HELICOBACTER PYLORI EN PACIENTES ATENDIDOS DEL HOSPITAL II ESSALUD PUCALLPA DURANTE EL PERIODO 2016 - 2018”. UNIVERSIDAD NACIONAL DE UCAYALI, FACULTAD DE MEDICINA HUMANA, ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA, 2021

34. Muhannad S., Corti R. ¿Por qué es importante detectar la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal gástrica? ¿Cuál es la forma adecuada de hacerlo? *Rev Gastroenterol Peru.* 2020;40(3):260-6
35. Ando Koji, Oki Eiji, Saeki Hiroshi, et al. Discrimination of p53 immunohistochemistry-positive tumors by its staining pattern in gastric cancer. *Cancer Medicine*, 2005, 4(1): 75-83
36. Umehara Shintaro, Higashi Hideaki, et al. Effects of *Helicobacter pylori* CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma. *Oncogene* (2003) 22, 8337–8342
37. Matsumoto Yuko, Marusawa Hiroyuki, et al. *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nature Medicine* 13(4): 470-476
38. Sheppard Emily C., Brandstrup Rikke, et al. Epigenomic Modifications Mediating Antibody Maturation, *Front. Immunol.* 9:355.
39. Wei Jinxiong, Nagy Toni, et.al. Regulation of p53 Tumor Suppressor by *Helicobacter pylori* in Gastric Epithelial Cells. *GASTROENTEROLOGY* 2010; 139: 1333-1343
40. Zhang Wenjing, Guo Zheng, et.al. Identification of a functional p53 responsive element within the promoter of XAF1 gene in gastrointestinal cancer cells. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* 36: 1031-1037, 2010

## VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

TABLA I. Hallazgos en las 79 láminas con *Helicobacter pylori*.

Hallazgo	Número	Porcentaje
<b>Infección por <i>Helicobacter pylori</i></b>		
Presente	79 (n=205)	38.54%
<b>Sexo</b>		
Femenino	57 (n=79)	72.2%
Masculino	22 (n=79)	27.8%
<b>Localización topográfica</b>		
Antro	43 (n=79)	54.4%
Cuerpo	19 (n=79)	24.1%
Unión Antro-cuerpo	17 (n=79)	21.5%
<b>Atrofia</b>		
Leve	9 (n=79)	11.39%
Moderado	4 (n=79)	5.06%
Severo	1 (n=79)	1.27%
<b>Folículos linfoides</b>		
Presente	51 (n=79)	64.56%
<b>Daño mucinoso</b>		
Presente	55 (n=79)	69.62%

**Inflamación aguda (actividad)**

---

Leve	4 (n=79)	5.06%
Moderado	67 (n=79)	84.81%
Severo	4 (n=79)	5.06%

**Inflamación crónica**

---

Leve	16 (n=79)	20.25%
Moderado	62 (n=79)	78.5%
Severo	1 (n=79)	1.27%

**Displasia**

---

Presente	1 (n=79)	1.27%
----------	----------	-------

**Metaplasia**

---

Completa	11 (n=79)	13.92%
Incompleta	0 (n=79)	0%
Completa e incompleta	6 (n=79)	7.6%

**Foveolitis**

---

Presente	70 (n=79)	88.61%
----------	-----------	--------

**Células Malgun en H&E**

---

Presente	52 (n=79)	65.82%
----------	-----------	--------

---

TABLA II: Hallazgos en las 52 láminas con células Malgun por tinción H&E

<b>Hallazgo</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Células Malgun en H&amp;E</b>		
Presente	52 (n=79)	65.82%
<b>Foveolitis</b>		
Presente	50 (n=52)	96.15%
<b>Sexo</b>		
Femenino	38 (n=52)	73.1%
Masculino	14 (n=52)	26.9%
<b>Localización topográfica</b>		
Antro	27 (n=52)	51.92%
Cuerpo	12 (n=52)	23.08%
Unión Antro-cuerpo	13 (n=52)	25%
<b>Atrofia</b>		
Leve	7 (n=52)	13.46%
Moderado	4 (n=52)	7.69%
Severo	1 (n=52)	1.92%
<b>Folículos linfoides</b>		
Presente	35 (n=52)	67.31%
<b>Daño mucinoso</b>		
Presente	36 (n=52)	69.23%

**Inflamación aguda (actividad)**

---

Leve	0 (n=52)	0%
Moderado	46 (n=52)	88.46%
Severo	4 (n=52)	5.06%

**Inflamación crónica**

---

Leve	10 (n=52)	19.23%
Moderado	41 (n=52)	78.85%
Severo	1 (n=52)	1.92%

**Displasia**

---

Presente	1 (n=52)	1.92%
----------	----------	-------

**Metaplasia intestinal**

---

Completa	11 (n=52)	13.92%
Incompleta	0 (n=52)	0%
Completa e incompleta	6 (n=52)	7.6%

**Tinción p53**

---

Positiva	15 (n=52)	28.85%
----------	-----------	--------

Tabla III: Tabla de contingencia entre biopsias con la presencia y ausencia de células Malgun en infección por *Helicobacter pylori*

Hallazgo (n=79)	Células Malgun Presentes en H&E	Células Malgun Ausentes en H&E	Valor de p
<b>Daño mucinoso</b>			p<0.05
Presente	36 (45.57%)	7 (8.86%)	43 (54.43%)
Ausente	16 (20.25%)	20 (25.32%)	36 (45.57%)
<b>Foveolitis</b>			p<0.05
Presente	50 (63.29%)	20 (25.32%)	70 (88.61%)
Ausente	2 (2.53%)	7 (8.86%)	9 (11.39%)
<b>Atrofia</b>			p<0.05
Presente	12 (15.19%)	2 (2.53%)	14 (17.72%)
Ausente	40 (50.63%)	25 (31.65%)	65 (82.28%)

GRÁFICO 1: Modelo de clasificación Sydney para histología gástrica. Según las características endoscópicas e histológicas. (6)

<b>Tipo de gastritis</b> Agudas Crónicas	<b>Etiología</b>	<b>Términos sinónimos</b>
Gastritis no atrófica	H. pylori ¿Otros factores?	Gastritis crónica superficial Gastritis antral difusa Gastritis antral crónica Gastritis tipo B
<b>Gastritis atrófica</b> Gastritis atrófica multifocal  Gastritis autoinmune	H. pylori Factores ambientales Autoinmunidad ¿H. pylori?	Pangastritis atrófica Gastritis tipo B o tipo AB Gastritis corporal difusa Gastritis asociada a Anemia perniciosa Gastritis tipo A
<b>Formas especiales de Gastritis</b> Gastropatías químicas  Radiación Linfocítica	AINES Reflujo biliar Otras sustancias Injuria por radiación ¿Gluten? ¿Mecanismos Varioliforme autoinmunes? Drogas ¿H. pylori? ¿Idiopáticas?	Gastropatía reactiva Gastropatía de reflujo      Asociada a Enf. Celiaca
<b>Gastritis granulomatosas</b> no infecciosas Sarcoidosis aisladas Gastritis eosinofílica Sensibilidad Gastritis infecciosas	Enf. De Crohn Sustancias extrañas Gastritis alérgica Bacterias (No H. pylori) Virus Hongos	Gastritis granulomatosas ¿Idiopática? alimentaria Gastritis flemonosa Gastritis enfisematosa Cytomegalovirus Parásitos Anisakiasis

GRÁFICO II: Modelo de recolección de datos de Excel – Según Sydney (6)

Edad y sexo					
Cód. de Patología					
Apariencia endoscópica	E=eritema	C=erosión	NA=nódulo/acinar	A= atrófica	L= lesión plana
SIDNEY					
Antro					
Cuerpo					
Atrofia	N=NO	S=SI	L=Leve	M=Moderado	S=Severo
Inflamacion aguda	L=Leve	M=Moderado	S=Severo		
Inflamacion cronica	L=Leve	M=Moderado	S=Severo		
Daño mucinoso	N=NO	PF	PMF	TMF	
Metaplasia intestinal	N=NO	S=SI	C=Completa	I=Imcompleta	%
Foliculos linfoides	N=NO	S=SI	P=Primario	S=Secundario	Nº
Displasia	N=NO	S=SI	L=Leve	M=Moderado	S=Severo
Helicobacter pylori	N=NO	1+/3+	2+/3+	3+/3+	
Foveolitis	N=NO	S=SI			
Cambios de células claras (Malign)	N=NO	E=Equivoco	S=SI		

Gráfico III: Helicobacter pylori / factor de virulencia CagA.



Imagen 1: Célula Malgun en tinción de H&E

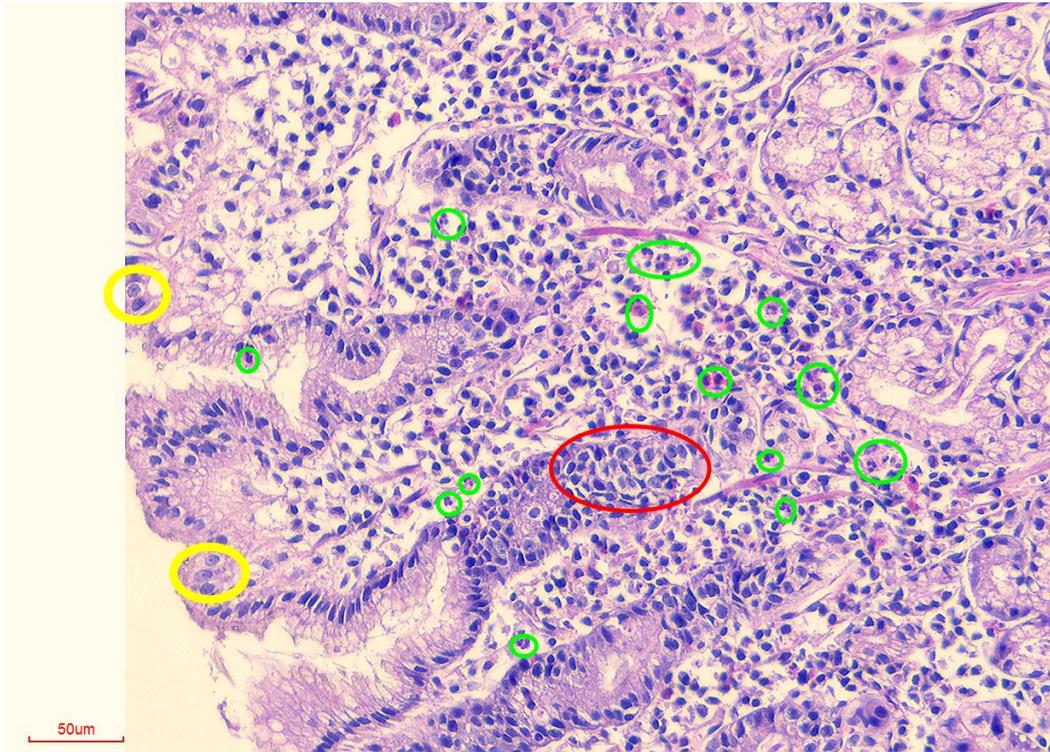


Imagen 2: Célula Malgun atípica

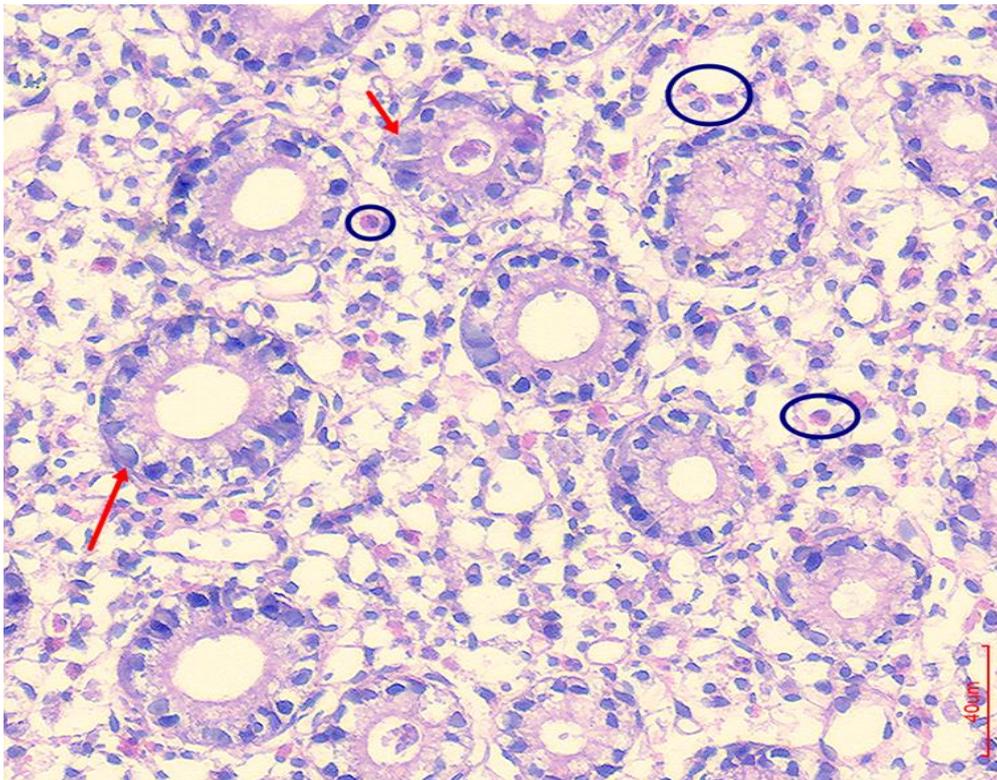
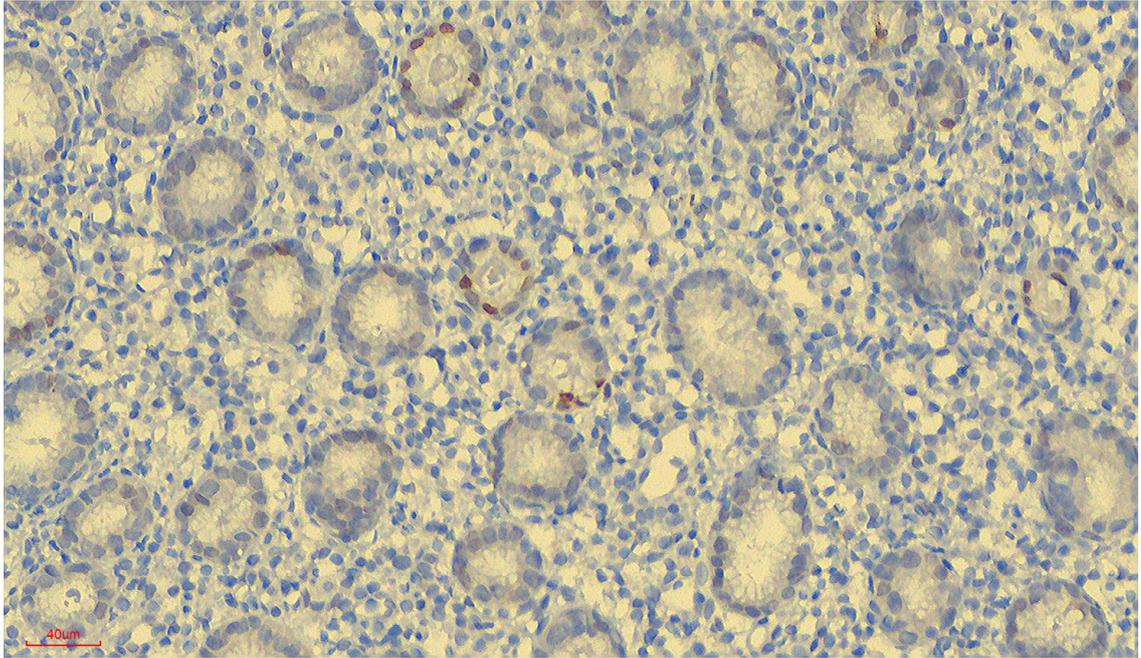


Imagen 3: Célula Malgun en tinción p53



## IX. ANEXOS:

### ANEXO 1: Consentimiento informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(Adultos)	
<b>Título del estudio:</b>	Identificación de foveolitis y células claras Malgun en biopsias gástricas de pacientes con gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>
<b>Investigadores:</b>	Oquelis Gonzales, Rogger Norabuena Sánchez, Arnold Vergara Figueroa, María Teresa
<b>Institución:</b>	Universidad Peruana Cayetano Heredia

#### **Invitación a participar:**

Se les está invitando a Ud. a participar en un estudio de investigación titulado "Identificación de foveolitis y células claras Malgun en biopsias gástricas de pacientes con gastritis por *Helicobacter pylori*". Este estudio se está realizando en pacientes a los cuales se les ha realizado una endoscopia alta y se encuentra el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* en el servicio de gastroenterología del HNAL.

Este estudio de investigación ha sido revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética (SIDISI- 205877) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

#### **Propósito del estudio:**

El cáncer de estómago es el primer cáncer en ambos sexos con mayor incidencia en Lima metropolitana teniendo una tasa de mortalidad de alrededor de 20 por 100 mil habitantes en todo el Perú. Los estudios epidemiológicos han mostrado que los individuos infectados por *H. pylori* tienen un riesgo mayor de adenocarcinomas gástricos. El resultado del daño acumulado por la bacteria se refleja en la aparición de células epiteliales de aspecto "claro" o "transparente", traducido al coreano como "Malgun".

En este estudio se buscará identificar células Malgun en biopsias gástricas de pacientes con *Helicobacter pylori*. Este es un estudio desarrollado por investigadores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el servicio de anatomía patológica del hospital nacional Arzobispo Loayza

#### **Procedimientos:**

Durante el procedimiento endoscópico indicado previamente por el servicio de Gastroenterología, se le tomarán algunas biopsias gástricas de ser considerado necesario para el diagnóstico. Si decide participar en este estudio, primero la biopsia pasará por los procedimientos habituales que realiza el servicio de anatomía patológica, luego de lo cual, si se logra identificar ciertas células, una de todas las muestras pasará por una tinción adicional

#### **Riesgos:**

Se deja constancia que el uso de un único corte histológico para realizar la inmunohistoquímica con p53, no resultará en ninguna pérdida significativa de los tejidos guardados en el archivo del Departamento de Patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

#### **Beneficios:**

. Los resultados que obtengamos mediante esta investigación serán publicados en el portal de investigación de la universidad, pero en ningún momento se revelará su identidad. El paciente no pasará por ningún otro procedimiento para ser incluido en este proyecto.

#### **Costos y compensación**

Los costos de todos los exámenes serán cubiertos por el estudio y no le ocasionarán gasto alguno. No deberá pagar nada por participar en el estudio. Igualmente, no recibirá ningún incentivo económico

---

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

(Adultos)	
<i>Título del estudio:</i>	Identificación de foveolitis y células claras Malgun en biopsias gástricas de pacientes con gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>
<i>Investigadores:</i>	Oquelis Gonzales, Rogger Norabuena Sánchez, Arnold Vergara Figueroa, María Teresa
<i>Institución:</i>	Universidad Peruana Cayetano Heredia

ni de otra índole.

**Confidencialidad:**

Nosotros guardaremos su información con códigos y no con nombres. Sólo los investigadores tendrán acceso a las bases de datos. Si los resultados de este seguimiento son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participaron en este estudio.

**USO FUTURO DE INFORMACIÓN**

No se desea almacenar los datos recaudados en esta investigación y serán eliminados una vez sea publicado el estudio.

**USO FUTURO DE MUESTRAS**

Cabe resaltar que nosotros no almacenaremos sus muestras ya que estas son almacenadas por el hospital por un periodo máximo de 10 años.

**Derechos del participante:**

Si decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin daño alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor no dude en preguntarnos y/o escribimos a los siguientes correos: [rogger.oquelis.g@upch.pe](mailto:rogger.oquelis.g@upch.pe) , [arnold.norabuena.s@upch.pe](mailto:arnold.norabuena.s@upch.pe) y [maria.vergara.f@upch.pe](mailto:maria.vergara.f@upch.pe).

Si tiene preguntas sobre los aspectos éticos del estudio, o cree que ha sido tratado injustamente puede contactar al Dr. Luis Arturo Pedro Saona Ugarte, presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia al teléfono 01-3190000 anexo 201355 o al correo electrónico: [orvei.ciei@oficinas-upch.pe](mailto:orvei.ciei@oficinas-upch.pe)

Asimismo, puede ingresar a este enlace para comunicarse con el Comité Institucional de Ética en Investigación UPCH: <https://investigacion.cayetano.edu.pe/etica/ciei/consultasoquejas>

**Una copia de este consentimiento informado le será entregada.**

---

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

<b>(Adultos)</b>	
<b>Título del estudio:</b>	Identificación de foveolitis y células claras Malgun en biopsias gástricas de pacientes con gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>
<b>Investigadores:</b>	Oquelis Gonzales, Rogger Norabuena Sánchez, Arnold Vergara Figueroa, María Teresa
<b>Institución:</b>	Universidad Peruana Cayetano Heredia

**DECLARACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO**

Acepto voluntariamente participar en este estudio, comprendo las actividades en las que participaré si decido ingresar al estudio, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Por ende, manifiesto haber leído la información proporcionada o me ha sido leída y he tenido la oportunidad de preguntar sobre ella al investigador principal que me invito a formar parte del estudio. Así también las dudas que he podido tener se me han contestado satisfactoriamente.

_____ <b>Nombres y Apellidos Participante</b>	_____ <b>Firma</b>	_____ <b>Fecha y Hora</b>
_____ <b>Nombres y Apellidos Testigo (si el participante es analfabeto)</b>	_____ <b>Firma</b>	_____ <b>Fecha y Hora</b>
_____ <b>Nombres y Apellidos Investigador</b>	_____ <b>Firma</b>	_____ <b>Fecha y Hora</b>