



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“TIPOS HISTOQUÍMICOS DE
METAPLASIA INTESTINAL Y SU
RELACIÓN CON LA DISPLASIA
GÁSTRICA EN DIAGNÓSTICOS
HISTOPATOLÓGICOS DE BIOPSIAS
GÁSTRICAS CON METAPLASIA
INTESTINAL”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

GIAN CARLOS RAMIREZ UBILLUS

LIMA - PERÚ

2021

ASESOR

PhD. César Paul Eugenio Cárcamo Cavagnaro

JURADO DE TESIS

DR. GERMAN FELIPE ALVARADO CUTIPA FLOERS

PRESIDENTE

DR. JESÚS LORENZO CHIRINOS CÁCERES

VOCAL

MG. JORGE LUIS HUERTA-MERCADO TENORIO

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mis padres por estar siempre a mi lado.

A mis hermanos y familia por su constante apoyo.

A Stefany, por la motivación y haberme enseñado a ser perseverante.

AGRADECIMIENTOS.

A mis maestros, Eduardo Sedano y Ricardo Neira, por las enseñanzas constantes y consejos en el campo profesional y personal.

A Joel, Virna y a todo el personal del servicio de anatomía patológica del hospital María Auxiliadora por haber contribuido en mi formación formidablemente.

A mi asesor, Dr. César Cárcamo, por sus enseñanzas y contribución admirable para la presente investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Planteamiento del problema	1
1.2.	Antecedentes	3
1.3.	Justificación.....	6
1.4.	Marco teórico	7
1.4.1.	Displasia gástrica	7
1.4.2.	Metaplasia intestinal.....	8
1.4.3.	Mucinas ácidas	9
1.5.	Hipótesis o pregunta de investigación (cuando corresponda).....	10
1.6.	Objetivos	12
1.6.1.	Objetivo General	12
1.6.2.	Objetivos Secundarios.....	12
2.	METODOLOGÍA	13
2.1.	Diseño y contexto del estudio	13
2.2.	Población, muestra u objeto de estudio	14
2.2.1.	Población y criterios de selección	14
2.2.2.	Tamaño de muestra y muestreo.....	17
2.3.	Materiales y reactivos.....	18
2.4.	Procedimientos y técnicas	20
2.4.1.	Procesamiento y limpieza de base de datos	20
2.4.2.	Construcción de variables	21
2.5.	Consideraciones éticas	23

2.6.	Plan de análisis	23
2.6.1.	Operacionalización de Variables.....	23
2.6.2.	Análisis de potencia	29
2.6.3.	Análisis estadístico.....	30
3.	RESULTADOS.....	32
3.1.	Descripción de las prevalencias	33
3.2.	Análisis bivariado de la presencia de displasia gástrica y las demás variables	35
3.3.	Cálculo de las razones de prevalencia	38
4.	DISCUSIÓN	40
5.	CONCLUSIONES	44
6.	RECOMENDACIONES	44
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
8.	ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: La evolución de la displasia gástrica hacia cáncer gástrico se da hasta en menos de un año. Para prevenir esto, es crucial clasificar histoquímicamente la metaplasia intestinal. No obstante, pocas investigaciones han evaluado la asociación del tipo histoquímico de metaplasia intestinal con la displasia gástrica. **Objetivo:** Evaluar si existe asociación entre el tipo histoquímico de metaplasia intestinal y la presencia de displasia gástrica en la población de diagnósticos histopatológicos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal. **Métodos:** Análisis secundario de datos de un estudio transversal. Se evaluó principalmente la asociación del tipo histoquímico de metaplasia intestinal y la presencia de displasia gástrica mediante un modelo de regresión múltiple con enfoque epidemiológico. **Resultados:** La prevalencia de displasia gástrica en los casos con metaplasia intestinal de tipo con cambios columnares es 8.16 veces la prevalencia de displasia gástrica en los casos con metaplasia intestinal sin cambios columnares ajustando por edad, presencia de atrofia y presencia de *Helicobacter pylori*. Este resultado es estadísticamente significativo ($p < 0.001$) con un IC 95%: 4.57 - 14.56. **Conclusiones:** El tipo histoquímico de metaplasia intestinal con cambios columnares se asocia a la presencia de displasia gástrica.

Palabras Clave: Enfermedades Gastrointestinales; Mucinas Gástricas; Mucosa Gástrica.

ABSTRACT

Background: The evolution of gastric dysplasia towards gastric cancer occurs in less than one year. To prevent this, it is crucial to histochemically classify intestinal metaplasia. However, few investigations have evaluated the association of the histochemical type of intestinal metaplasia with gastric dysplasia. **Objective:** To evaluate whether there is an association between the histochemical type of intestinal metaplasia and the presence of gastric dysplasia in the population of histopathological diagnoses of gastric biopsies with intestinal metaplasia. **Methods:** Secondary analysis of data from a cross-sectional study. The association of the histochemical type of intestinal metaplasia and the presence of gastric dysplasia was mainly evaluated using a multiple regression model with an epidemiological focus. **Results:** The prevalence of gastric dysplasia in cases with intestinal metaplasia of columnar changes type is 8.16 times the prevalence of gastric dysplasia compared to those without columnar changes, adjusting by age, presence of atrophy and presence of *Helicobacter pylori*. This result is statistically significant ($p < 0.001$) with a 95% CI: 4.57 - 14.56. **Conclusions:** The histochemical type of intestinal metaplasia with columnar changes is associated with the presence of gastric dysplasia.

Keywords: Gastrointestinal diseases; Gastric mucins; Gastric mucosa.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La metaplasia intestinal (MI) y la displasia gástrica (DG) son cambios histológicos en la mucosa gástrica con prevalencias en Sudamérica de 40% y 10% respectivamente (1,2). Son patologías de carácter crónico cuya vía de desarrollo se da de la siguiente manera: gastritis no atrófica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia y finalmente cáncer gástrico (3,4).

La fisiopatología de estas enfermedades gástricas consiste primero, en la aparición de gastritis aguda por causas exógenas, principalmente radiaciones, antiinflamatorios no esteroideos, alimentos, alcohol e infecciones; o por causas endógenas, principalmente enfermedades metabólicas y traumatismos (5). Luego, esta inflamación de la mucosa gástrica puede llegar a ser crónica cuando se presenta de forma recurrente y se empiezan a observar lesiones a nivel histológico, comenzando por la atrofia y continuando con las fases mencionadas anteriormente. La principal causa de esta progresión es la infección por *Helicobacter pylori*. No obstante, también se han descrito otros factores responsables, como los de carácter inmunológico (enfermedades autoinmunes), químico (hiposecreción ácida, aumento del pH y de nitrosaminas), y hereditario (5,6).

La MI puede ser clasificada mediante el método de coloración tradicional Hematoxilina-Eosina (clasificación morfológica) o mediante algún método de

coloración histoquímica (clasificación histoquímica). El primer método se basa en la morfología presente (cantidad de células caliciformes y columnares, desorden arquitectural de las criptas, etc.), para clasificar la MI en tipo I, II, III. Este método es fácil de realizar y barato, pero ha sido descrito como impreciso y subjetivo (7–9).

La segunda forma de clasificación es de uso más reciente y se basa en determinar la presencia de moléculas llamadas mucinas ácidas (sialo y/o sulfomucinas) en las células columnares de la mucosa gástrica, clasificando las biopsias en: MI sin daño o cambios en estas células (tipo I), o MI con daño o cambios en estas células (tipo II y III). Esta clasificación ha sido descrita como la más adecuada debido a su objetividad, por ese motivo, muchos estudios la consideran la ideal para generar una mejor predicción del pronóstico, comportamiento o patogénesis de un tumor gástrico (10–12).

Sin embargo, las guías de prevención para cáncer gástrico continúan utilizando la clasificación morfológica, a pesar de que esta presenta una controversia: algunos estudios afirman que hay una mayor frecuencia de DG en los casos que presentan MI tipo II/III (llamado también variedad colónica) (13–16); y otras investigaciones mencionan que no hay diferencia significativa con la frecuencia de algún tipo de MI (12,17,18). Esto ha resultado en recomendaciones heterogéneas en las diferentes guías. Por ejemplo, en pacientes que presentan metaplasia intestinal, guías europeas recomiendan seguimiento endoscópico cada tres años solo para la variedad colónica (19,20); mientras que las guías americanas sugieren seguimiento endoscópico para

cualquier tipo (cada uno o tres años para los tipos II/III y cada tres o cinco años para el tipo I) (21,22).

Por lo tanto, este estudio evaluó la asociación entre el tipo histoquímico de MI y la DG en diagnósticos histopatológicos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal.

1.2. Antecedentes

Sehmus y cols. (2015) en el estudio titulado “The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of Helicobacter pylori Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes” (18). Este fue un estudio transversal, realizado en 560 diagnósticos histopatológicos de metaplasia intestinal. Entre los resultados más importantes (prueba de Fisher), observaron que, en los casos con displasia gástrica, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.586$) entre aquellos que presentaron metaplasia intestinal con cambios columnares (17.4%) en comparación con los que presentaron metaplasia intestinal sin cambios columnares (14.2%). Tuvieron como conclusión que la metaplasia intestinal es un hallazgo común en pacientes sometidos a esofagogastroduodenoscopia en la región evaluada y que es importante tipificar los tipos de metaplasia intestinal para prevenir futuros casos de cáncer gástrico.

Mansour y cols. (2013) en la investigación titulada “Outcome of Intestinal Metaplasia in Gastric Biopsy of Patients with Dyspepsia in Guilan Province, North Iran” (23). Este fue un estudio de serie de casos realizado en el Centro de investigaciones de enfermedades Guilan (GLDRC) durante el 2010-2011, en el cual

analizaron 71 biopsias gástricas con metaplasia intestinal bajo 2 formas: la primera fue dividiéndolas en tres grupos de personas acorde al intervalo entre cuando se realizó la primera endoscopia en la que se determinó metaplasia intestinal y el ingreso al estudio, (tres, dos y año anterior al enrolamiento) con el fin de determinar los cambios histopatológicos producidos posteriormente por *Helicobacter pylori* y otros factores de riesgo no histológicos. La segunda forma fue analizar las 71 biopsias gástricas como un único grupo con el fin de identificar diferentes cambios histopatológicos, como atrofia, displasia, entre otros. Tuvieron como uno de los principales resultados (prueba de Chi cuadrado), que en los casos que presentaron displasia gástrica, no se observó diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre aquellos que presentaron metaplasia intestinal con cambios columnares (33%) en comparación con aquellos que presentaron metaplasia intestinal sin cambios columnares (20%). La conclusión del estudio fue que, en esa población de biopsias gástricas con metaplasia intestinal, la aparición de displasia gástrica fue la patología con mayor recurrencia.

Gomez y cols. (2016) en el estudio titulado “Gastric intestinal metaplasia is associated with gastric dysplasia but is inversely correlated with esophageal dysplasia” (24). Este fue una cohorte retrospectiva, en el cual analizaron 468 biopsias gástricas con metaplasia intestinal y evaluaron diversos desenlaces, entre los más importantes fueron la presencia de displasia y cáncer gástrico. Primero, mediante la prueba de Chi-Cuadrado, reportaron que, en los casos con displasia gástrica, hubo una mayor frecuencia (4.1%) de metaplasia intestinal con cambios columnares en comparación con la frecuencia (0.6%) de metaplasia intestinal sin

cambios columnares ($p=0.017$). Luego, realizaron un análisis exploratorio mediante regresión logística y demostraron que la edad, tipo de gastritis crónica, presencia de *Helicobacter pylori*, presencia de atrofia y tipo histoquímico de metaplasia intestinal ingresaron al modelo de regresión, teniendo como uno de los principales resultados que el Odds de displasia gástrica en los casos de metaplasia intestinal con cambios columnares es 6.11 veces el Odds de displasia gástrica en los casos de metaplasia intestinal sin cambios columnares, ajustado por las demás variables. La conclusión fue que los pacientes con MI de tipo con cambios columnares presentan un mayor riesgo de desarrollar displasia gástrica y cáncer, y que la vigilancia endoscópica en estos pacientes puede ser razonable.

Dinis y cols. (2004) en el estudio titulado “A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia” (25). Este fue un estudio de cohortes retrospectivo, en el cual revisaron diagnósticos histopatológicos de pacientes que tuvieron alguna patología gástrica y evaluaron cuántos desarrollaron displasia gástrica durante un seguimiento de tres años. Tuvieron como resultados más importantes: Primero, mediante la prueba de Chi-Cuadrado, demostraron que en los casos que tuvieron displasia gástrica, existió diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$) entre aquellos que presentaron metaplasia intestinal con cambios columnares (37%) en comparación con aquellos que no presentaron cambios columnares (8%). Luego, realizaron un análisis exploratorio mediante regresión de Cox y demostraron que la variable tipo histoquímico de metaplasia intestinal, fue la única que ingreso al modelo de regresión. El Hazard de desarrollar displasia gástrica en aquellos que tuvieron metaplasia intestinal con cambios

columnares fue 4.64 veces (IC 95%: 1.83-11.81) el Hazard de desarrollar displasia gástrica en aquellos que presentaron atrofia gástrica o metaplasia intestinal sin cambios columnares. Tuvieron como conclusión que debido a un mayor riesgo de desarrollar displasia gástrica, los pacientes metaplasia intestinal con cambios columnares deberían tener esquemas de seguimiento endoscópico más específicos y con mayor énfasis.

1.3. Justificación

La evolución de la DG hacia cáncer gástrico ha sido reportada hasta en menos de un año (8,26). Para poder prevenir esto, desde el siglo XX, se ha descrito que determinar la presencia de MI es fundamental. Sin embargo, desde inicios de este siglo, se ha especificado que ya no solo es importante conocer su presencia, sino también es crucial poder tipificarla para tomar una mejor elección del tratamiento a seguir.

La tipificación histoquímica de la MI ha sido reportada como la más adecuada debido a la objetividad para brindar información sobre esta patología. No obstante, todavía hay pocas investigaciones que hayan evaluado la asociación de esta forma de clasificación de la MI con otras patologías más severas, por ejemplo, la DG. Esto ha generado controversias como la mencionada anteriormente sobre la heterogeneidad de las recomendaciones en guías para prevención de cáncer gástrico. Por lo tanto, evaluar la asociación del tipo histoquímico de MI y la DG, generaría información clave para estrategias de salud pública y conocimientos

relevantes para investigaciones que evalúen un tratamiento específico, y que esto apoye también para la generación de una propia guía de prevención de cáncer gástrico (Perú no cuenta con una todavía).

Finalmente, tampoco hay estudios realizados en población peruana que evalúen esta asociación. Las prevalencias de DG y MI en este país son en promedio 3.3% y 22%, respectivamente (27,28). Estas prevalencias difieren poco del promedio de las prevalencias en la región occidental (3.75% de DG y 24.4% de MI) (7), pero esta diferencia es más marcada en comparación con la región oriental (20% de DG y 43.1% de MI) (7,29,30) y Europa (0.6% de DG y 8.9% de MI) (20).

1.4. Marco teórico

1.4.1. Displasia gástrica

Definida como lesión premaligna y precursora inmediata anterior al cáncer gástrico. El diagnóstico es histológico y se caracteriza por alteraciones citológicas (daño mucinoso, crecimiento nuclear, pleomorfismo e hiperchromatismo) y anomalías estructurales (desorden glandular, pliegues intraluminales y gemación con ramificación irregular y dilatación) (26,31,32).

La DG forma parte del camino causal descrito para el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal: gastritis crónica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia y finalmente cáncer gástrico. El adenocarcinoma gástrico es el subtipo de cáncer

gástrico más representativo (prevalencia del 90%) y la variedad intestinal es la más común, especialmente en personas mayores de 60 años (hasta 80% de los casos) (33,34).

Las clasificaciones más utilizadas para conocer los tipos de DG son las de Viena modificada y de Padova (2,26). Sin embargo, actualmente no existe una clasificación estandarizada o aceptada mundialmente, por ese motivo, conocer el reporte de la presencia o ausencia de esta patología, continúa siendo el factor más importante para la decisión del tratamiento al paciente (2,26).

Desde el estado de displasia, se ha determinado que la evolución hacia cáncer es de menos de 1 año (8,26). Por este motivo, la displasia gástrica es utilizada como un marcador de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico y es tomado en cuenta en políticas de salud pública a nivel mundial.

1.4.2. Metaplasia intestinal

Definida como patología en el cual el epitelio de la mucosa gástrica es reemplazado por un epitelio equivalente al del intestino delgado o colon (35–37).

La metaplasia intestinal es un factor de riesgo y forma parte del camino causal descrito para el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal: gastritis crónica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia y finalmente cáncer gástrico. Actualmente, existen 2 formas de tipificar la metaplasia intestinal: clasificación morfológica e histoquímica.

La clasificación morfológica se basa en la descripción de los detalles tisulares y citológicos (38–41). El tipo I o tipo intestino delgado, es la más frecuente y presenta células caliciformes y absortivas maduras, con un borde en cepillo bien definido y células de Paneth en la base de las criptas. Estas últimas son rectas y presentan una arquitectura regular.

Por otro lado, el tipo III o tipo colónico, usualmente carece de células de Paneth y absortivas, y morfológicamente presenta abundantes células caliciformes y células columnares secretoras parecidas al epitelio superficial gástrico. Además, hay una distorsión de las criptas que suelen ser tortuosas o ramificadas. Finalmente, el tipo II ha sido definido como un fenotipo intermedio entre las características brindadas anteriormente.

La clasificación histoquímica se basa en la naturaleza de las mucinas ácidas (sialomucinas o sulfomucinas) presentes principalmente en las células columnares de la mucosa gástrica (42–44). El tipo I no presenta sialo o sulfomucinas en las células columnares de la mucosa gástrica. Por otro lado, el tipo II presenta solo sialomucinas y el tipo III presenta solo sulfomucinas en las células columnares de la mucosa gástrica.

1.4.3. Mucinas ácidas

También llamados mucopolisacáridos ácidos, son glicoproteínas que se caracterizan por tener en su composición hexosaminas, ácidos urónicos y ácido sulfúrico o fosfórico. Para la clasificación se utilizan los grupos químicos ácidos más importantes: grupos carboxilo para las sialomucinas y sulfonato para las sulfomucinas (45,46).

Las sialomucinas se caracterizan por estar compuestas principalmente de ácido siálico, ácido hexurónico y ácido hialurónico. Las sulfomucinas poseen principalmente ácido hialurónico, condroitín sulfato, heparán sulfato y queratán sulfato. Estas mucinas ácidas se encuentran de manera normal en diferentes células y tejidos, como por ejemplo, glándulas salivares submandibulares, células caliciformes, aorta, tejido cartilaginoso y piel (45,46).

Estas mucinas ácidas también pueden estar presentes en procesos patológicos, generalmente del tracto digestivo, como, por ejemplo, en el esófago de Barret, metaplasia intestinal y metaplasia del epitelio de la vesícula biliar. Pero también se pueden observar en patologías como adenocarcinomas, fibrosis quística, síndrome nefrótico y mesoteliomas (45,46).

La demostración de estas mucinas ácidas se puede realizar mediante diversos métodos de coloración histoquímicos, siendo el más usado y a la vez, el método de referencia, el método histoquímico de Alcian Blue a diferentes pH (42–44).

1.5. Hipótesis o pregunta de investigación (cuando corresponda)

¿En la población de diagnósticos histopatológicos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal, existe asociación entre el tipo histoquímico de metaplasia intestinal y la displasia gástrica?

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo General

Evaluar si existe asociación entre el tipo histoquímico de metaplasia intestinal y la presencia de displasia gástrica en la población de diagnósticos histopatológicos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal.

1.6.2. Objetivos Secundarios

- Describir las frecuencias de otros factores como: edad categorizada, sexo, presencia de *Helicobacter pylori*, presencia de atrofia, procedencia de la biopsia gástrica, tipo de infiltración y actividad de la gastritis crónica, presencia de hiperplasia foveolar, acúmulos linfáticos.

- Evaluar la asociación entre estos otros factores y la presencia de displasia.

- Determinar la razón de prevalencias de las variables principales, ajustada por edad categorizada, presencia de atrofia gástrica y presencia de *Helicobacter pylori*.

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño y contexto del estudio

El presente fue un análisis secundario de datos con un diseño transversal-analítico, proveniente de un estudio también transversal.

La base de datos que se utilizó provino del estudio “Utilidad del método de coloración Alcian Blue a pH 2.5 y 0.5 para diferenciar histoquímicamente los tipos de metaplasia intestinal”. Este estudio fue realizado en febrero-marzo del 2020. Su objetivo fue describir las frecuencias de los tipos histoquímico de metaplasia intestinal mediante el método de coloración Alcian Blue (AB) a pH 2.5 y 0.5 en bloques de parafina de biopsias gástricas diagnosticadas con metaplasia intestinal del servicio de anatomía patológica del hospital María Auxiliadora. Finalmente, se obtuvo prevalencias de 3 tipos histoquímicos de metaplasia intestinal e información adicional sobre patologías acompañantes.

El hospital María Auxiliadora es un centro de salud con complejidad o nivel III-1 y es uno de los centros de referencia del MINSA en el distrito de San Juan de Miraflores, en la zona sur de Lima Metropolitana. El servicio de anatomía patológica de este hospital solo recibe biopsias gástricas tomadas en su servicio de gastroenterología. Las muestras provienen de pacientes que presentan síntomas compatibles con alguna gastropatía o que se encuentran recibiendo algún tipo de tratamiento no oncológico, por ejemplo, el seguimiento endoscópico.

2.2. Población, muestra u objeto de estudio

2.2.1. Población y criterios de selección

Estudio primario

Bloques de parafina de biopsias gástricas diagnosticadas con metaplasia intestinal mediante el método de coloración Hematoxilina - Eosina (convencional, diagnóstico morfológico) durante enero - mayo del 2019.

Estudio de tesis

El presente estudio contó con una población conformada por los diagnósticos histopatológicos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal y clasificadas histoquímicamente durante febrero-marzo del 2020.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Estudio primario

- Bloques de parafina de biopsias gástricas diagnosticadas con metaplasia intestinal mediante el método de coloración Hematoxilina - Eosina (rutina, sin clasificación histoquímica) del período indicado.

Estudio de tesis

- Diagnósticos histopatológicos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal y clasificadas histoquímicamente mediante el método de coloración Alcian Blue a pH 2.5-0.5 durante febrero-marzo del 2020.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

Estudio primario

- Bloques de parafina que presentaron algún problema legal para su emisión.
- Bloques de parafina que no contaron con tejido remanente para las nuevas secciones a estudiar.
- Bloques de parafina que se encontraron deteriorados o dañados.
- Bloques de parafina que presentaron una identificación dudosa.
- Bloques de parafina que no se encontraron dentro del archivador.
- Más de un bloque de parafina por persona

Estudio de tesis

- Diagnósticos histopatológicos que necesitaron una reevaluación debido a dudas o complicaciones para su determinación.

2.2.2. Tamaño de muestra y muestreo

El estudio primario incluyó todos los 793 bloques de parafina de biopsias con diagnóstico de metaplasia intestinal obtenidos del período enero-mayo del 2019. Posteriormente, se seleccionaron aquellos según los criterios de inclusión y exclusión, quedando finalmente 512.

Se estableció ese período debido a 2 razones:

La primera fue en base a que hay estudios que recomiendan que cuando se va a realizar un estudio para demostrar moléculas se escojan bloques de parafina con el almacenamiento más reciente posible. Estas investigaciones han demostrado que un bloque de parafina almacenado puede tener una reactividad adecuada o útil por un máximo de 2 años (47,48). El segundo motivo constó en detalles logísticos del propio servicio, el cual no permite sacar bloques de parafina almacenados muy recientes debido a que estos pueden estar siendo constantemente utilizados para procedimientos posteriores al diagnóstico inicial.

El presente estudio analizó una submuestra de 451 en base a los nuevos criterios de inclusión/exclusión.

2.3. Materiales y reactivos

El procesamiento de muestras biológicas se realizó en el estudio primario y aplicó solo para la variable tipos histoquímicos de metaplasia intestinal. Se utilizó el método de coloración histoquímico AB a pH 2.5 - 0.5. Este método es el Gold Standard para demostrar y diferenciar mucinas ácidas. Lo realizó un experto en este ámbito mediante el siguiente protocolo convencional:

- Dos pasos por xilol durante 5 minutos cada uno para ambas láminas histológicas.
- Dos pasos por etanol absoluto (100°) durante 5 minutos cada uno para ambas láminas histológicas.
- Dos pasos de etanol de 96° durante 5 minutos cada uno para ambas láminas histológicas.
- Lavado con agua corriente durante 1 minuto para ambas láminas histológicas.
- A una lámina histológica se le aplicó un par de gotas del colorante Alcian Blue a pH 2.5 durante 5 minutos y a la otra lámina histológica se le aplicó un par de gotas del colorante Alcian Blue a pH 0.5 durante 10 minutos.

- Lavado con agua corriente durante 1 minuto para ambas láminas.

- Contraste con Hematoxilina de Harris durante 5 minutos para ambas láminas.
- Inmersión rápida (breves segundos) en alcohol ácido al 1% para ambas láminas.

- Lavado con agua corriente durante 1 minuto para ambas láminas.

- Dos pasos de etanol de 96° durante 5 minutos cada uno para las dos láminas histológicas.

- Dos pasos de etanol absoluto (100°) durante 5 minutos cada uno para las dos láminas histológicas.

- Dos pasos de xilol durante 5 minutos cada uno para las dos láminas histológicas.

- Montaje con Bálsamo de Canadá sintético.

- Observación al microscopio óptico convencional.

Finalmente, al observar los mismos campos de visualización de las células columnares en ambas láminas histológicas, el tipo histoquímico de metaplasia intestinal se determinó de la siguiente manera:

- Tipo I: Células columnares no teñidas de azul en ambas láminas histológicas. Por lo tanto, esto denota ausencia de ambas mucinas ácidas (sialo y sulfomucinas).

- Tipo II: Células columnares de color azul en la lámina histológica con Alcian Blue a pH 2.5, pero en la lámina con Alcian Blue a pH 0.5, las células columnares no se encuentran teñidas de azul. Por lo tanto, esto denota presencia predominante de sialomucinas.

- Tipo III: Células columnares teñidas de azul en ambas láminas histológicas. Por lo tanto, esto denota presencia predominante de sulfomucinas.

2.4. Procedimientos y técnicas

2.4.1. Procesamiento y limpieza de base de datos

La base de datos contó con 11 variables y 451 observaciones. La información específica sobre las variables fue recogida en una ficha de recolección de datos durante el estudio primario (Anexo 3). Posteriormente, estos datos fueron trasladados a un documento de Excel y después, hacia una base de datos en STATA 16.0.

Se verificó que no hubiese registros duplicados, valores perdidos y luego si existieron datos no plausibles. No se encontraron observaciones que incumplan alguna de estas evaluaciones.

Finalmente, se generaron y/o verificaron que las etiquetas para las categorías de las variables tengan siempre al “0” como referencia y que la secuencia sea consecutiva a este número, esto para facilitar el posterior análisis estadístico.

2.4.2. Construcción de variables

La variable presencia de *Helicobacter pylori* fue recategorizada debido a que el reporte en cruces es considerado subjetivo e impreciso (14,18,28,36). Por ese motivo, el reporte en investigaciones siempre es hecho en base solo a su presencia o ausencia.

La variable número de acúmulos linfáticos fue categorizada debido a que el rango no fue amplio (de 0 a 3) y con mayor frecuencia se reporta su presencia o ausencia debido a que está relacionado con la severidad de la gastritis crónica (39). Con respecto a la edad, la mediana fue de 63 años (rango 20-89) y no cumplió con el supuesto de linealidad en el modelo de regresión utilizado, entonces, se optó por categorizarla. Se eligió el punto de corte utilizado también por otros estudios en el cual describen un mayor riesgo para desarrollar displasia gástrica entre los 50 y 60 años en pacientes con alguna gastropatía previa, como la presencia de metaplasia intestinal (26,49,50).

Finalmente, las variables principales también fueron modificadas posterior a su recolección. Las categorías iniciales para la presencia de displasia fueron:

Ausencia, displasia leve, moderada y severa. Se realizó una recategorización debido a que esta forma de clasificación de la DG está desfasada y es subjetiva (2,26). Actualmente no existe una clasificación estandarizada o aceptada mundialmente, por ese motivo, conocer el reporte de la presencia o ausencia de esta patología, continúa siendo una de las formas más importante para la decisión del tratamiento al paciente (2,26). Por lo tanto, se trabajó con las categorías “Sí” o “No” para la presencia (agrupación de las categorías leve, moderada y severa) o ausencia de DG, respectivamente.

Para la variable tipo histoquímico de metaplasia intestinal, se renombró el tipo I en “sin cambios columnares” y se agruparon los tipos II-III en “con cambios columnares”. Esto debido a dos motivos:

La metaplasia intestinal tipo I expresa la ausencia de mucinas ácidas (sialo o sulfomucinas) en las células columnares de la mucosa gástrica. Por otro lado, la MI tipo II y tipo III expresan que existen mucinas ácidas de tipo sialo y sulfomucinas respectivamente, en las células columnares de la mucosa gástrica. Entonces, es indiferente qué tipo de mucina ácida está presente, ya que de igual manera esto significa que existe ya un daño y que se está produciendo un cambio en estas células.

El tipo II es un fenotipo intermedio y con una futura conversión a tipo III. Por ese motivo, es muy común que en guías actuales para prevención de cáncer gástrico, se agrupen estos casos en 2 tipos: cuando el paciente tiene metaplasia intestinal

tipo I (sin cambios columnares) y cuando el paciente tiene metaplasia intestinal tipo II o III (con cambios columnares).

2.5. Consideraciones éticas

El estudio primario contó con la aprobación del Comité Institucional de Ética en la Investigación, el cual forma parte la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del hospital María Auxiliadora (Anexo 1). Esta investigación no utilizó consentimientos informados debido a que la realización de los procedimientos no necesitó la participación de sujetos humanos. El presente estudio también fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Anexo 2).

La codificación de los datos para la presente tesis siguió el mismo esquema que utilizó el estudio primario. Este consistió en escribir primero el año actual, y luego números que representan el orden de llegada de cada muestra. Este esquema evita incluir datos personales que puedan afectar la confidencialidad, como: nombres del paciente, dirección, teléfonos o algún otro tipo de información personal que permita identificar al paciente o a algún otro involucrado en el estudio.

2.6. Plan de análisis

2.6.1. Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Tipo y Escala de Medición
Presencia de displasia gástrica	Alteraciones citológicas y anormalidades estructurales en la mucosa gástrica.	Presencia o ausencia de las alteraciones descritas en células de la mucosa gástrica observadas en una lámina histológica	No Sí	Categórica Nominal
Tipo histoquímico de metaplasia intestinal	Reemplazo del epitelio de la mucosa gástrica por el	Presencia o ausencia de mucinas ácidas (sialo o	Sin cambios columnares	Categórica Nominal

	de la mucosa intestinal	sulfomucinas) en las células columnares de la mucosa gástrica, observadas en una lámina histológica	Con cambios columnares	
Sexo	Características biológicas que definen a una persona como hombre o mujer	Especificación del sexo del paciente en el diagnóstico	Masculino Femenino	Categórica Nominal
Edad categorizada	Tiempo de vida del paciente	Edad reportada en el diagnóstico y categorizada según período de interés para el desarrollo de displasia gástrica	<50 años 50-60 años >60 años	Categórica Ordinal
Presencia de acúmulos linfáticos	Acumulación de linfocitos, que también pueden ir acompañados	Reportado según la observación de una lámina histológica bajo el microscopio óptico de las	No Sí	Categórica Nominal

	de polimorfonucle ares	características mencionadas		
Presencia de <i>Helicobacter pylori</i>	Presencia de la bacteria <i>Helicobacter pylori</i> en la mucosa gástrica	Informado según la observación de una lámina histológica bajo el microscopio óptico	Ausencia Presencia	Categórica Nominal
Presencia de hiperplasia foveolar	Aumento del número de células en la foveola gástrica	Reportado según la observación de una lámina histológica bajo el microscopio óptico de la característica descrita	No Sí	Categórica Nominal
Infiltración de la gastritis crónica	Avance de las células inflamatorias agudas (polimorfonucl eares) en la mucosa gástrica	Comunicado según la observación de una lámina histológica bajo el microscopio óptico del avance hasta el cuello/ fondo o zona más alejada	Superficial Profunda	Categórica Ordinal

		de la foveola gástrica		
Presencia de atrofia	Presencia de escasas glándulas cortas y aisladas o ausencia de estas (dejando pequeños hoyos)	Informado según la observación de una lámina histológica bajo el microscopio óptico de las características descritas	No Sí	Categórica Nominal
Actividad de la gastritis crónica	Presencia de células inflamatorias agudas (polimorfonucl eares)	Reportado según la observación de una lámina histológica bajo el microscopio óptico de la cantidad observada	No presenta Leve Moderada Severa	Categórica Ordinal
Procedencia de la biopsia gástrica	Zona del estómago donde se realiza la endoscopia	Informado según la zona de extracción de la biopsia gástrica	Antro Cuerpo	Categórica Nominal

2.6.2. Análisis de potencia

Al tratarse de un análisis secundario de datos previamente recolectados, se consideró pertinente realizar el cálculo de la potencia estadística.

Se realizó el cálculo de poder para la comparación de dos proporciones independientes, utilizando el software Epidat 4.2:

[1] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:

Datos:

Proporción esperada en:	
Población 1:	37,000%
Población 2:	8,000%
Razón entre tamaños muestrales:	6,16
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Tamaño de la muestra*	Potencia (%)
451	99,9

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

Para este cálculo, se asumió en pacientes con DG, una prevalencia esperada de 8% de MI del tipo sin cambios columnares (25); y una prevalencia esperada de 37% de MI del tipo con cambios columnares (25). El nivel de significancia establecido fue del 5% (prueba de dos colas) y se consideró un total de 388 pacientes con MI de tipo sin cambios columnares y 63 pacientes con MI de tipo

con cambios columnares. Finalmente, el resultado mostró que el poder estadístico del análisis fue del 99.9%.

2.6.3. Análisis estadístico

Para estos procedimientos se utilizó STATA 16.0. Todas las variables en este estudio fueron categóricas.

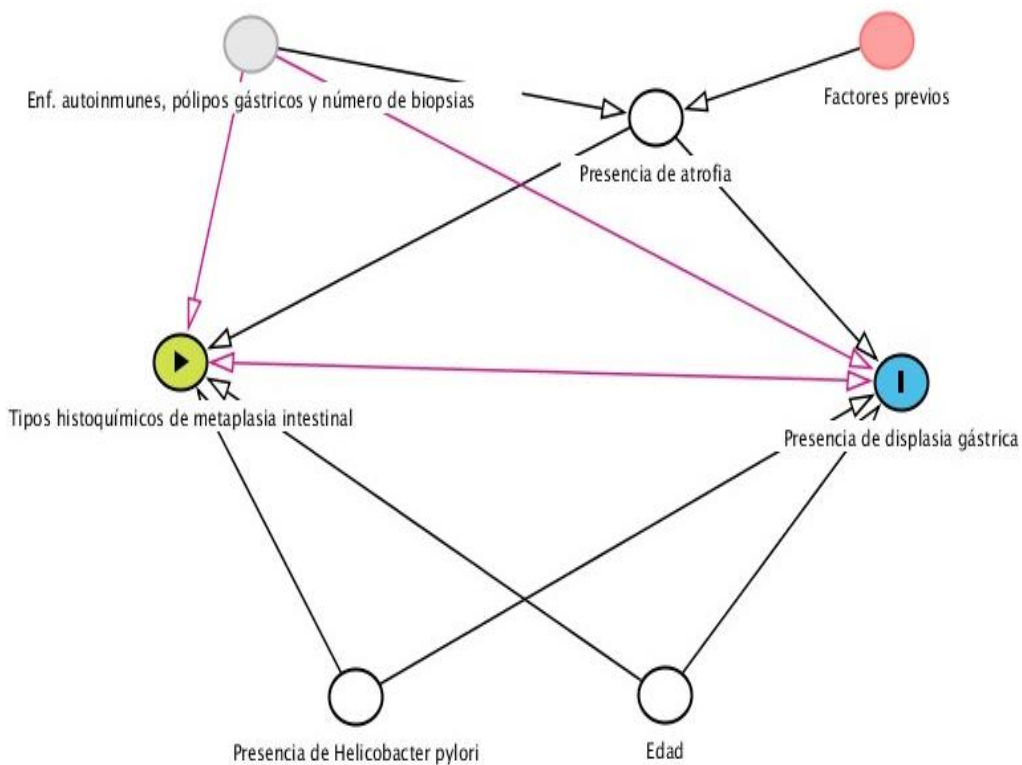
El análisis descriptivo de las variables se realizó mediante el cálculo de las frecuencias relativas y absolutas. Se usó la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre la presencia de displasia gástrica (variable dependiente) y las demás variables.

Para la determinación de la razón de prevalencias de las variables incluidas en el modelo con enfoque epidemiológico, se utilizó modelos lineales generalizados (GLM).

Tanto para el análisis bivariado como para la regresión múltiple, se utilizaron modelos lineales generalizados (GLM) con familia de distribución poisson (debido a problemas de convergencia durante el proceso de análisis), función enlace log (debido a se desea calcular razones de prevalencia) y varianzas robustas (el error estándar robusto se acercaría al error estándar que correspondería a la distribución de la variable dependiente, la cual debería ser la binomial), ajustando por las variables edad categorizada, presencia de atrofia, presencia de *Helicobacter pylori* y tipo histoquímico de metaplasia intestinal.

Finalmente, se decidió optar por un enfoque epidemiológico debido se conocen los confusores, mediadores y otras variables relacionadas al camino causal hacia displasia gástrica. Esto se puede observar en el siguiente Diagrama Acíclico Dirigido (DAG) propuesto:

DAG



Factores previos: Procedencia de la biopsia gástrica, gastritis crónica, hiperplasia foveolar, acúmulos linfáticos y cronicidad de daños causados por malos hábitos alimenticios, alcoholismo, tabaquismo y AINES.

Variables confusoras medidas: Atrofia, edad y presencia de H.P.

Variables principales: Tipos histoquímicos de metaplasia intestinal (independiente principal) y presencia de displasia gástrica (dependiente)

Variable confusora no medida: Cronicidad de daños causados por enfermedades autoinmunes, pólipos gástricos y número de biopsias gástricas por paciente.

3. RESULTADOS

El flujograma de selección de participantes (**figura 1**) fue el siguiente: De 793 bloques disponibles durante el estudio madre, se excluyeron 281 bloques que contaron con las siguientes características: deteriorados (63), identificación dudosa (74), no se encontraron en el archivador (44), más de un bloque por persona (98), presentaron algún problema legal para la emisión del diagnóstico (2). Quedando 512 observaciones disponibles para el presente análisis secundarios de datos, de las cuales, se excluyeron 61 diagnósticos histopatológicos que presentaron la siguiente característica: dudas o controversias para la determinación del tipo histoquímico de metaplasia intestinal.

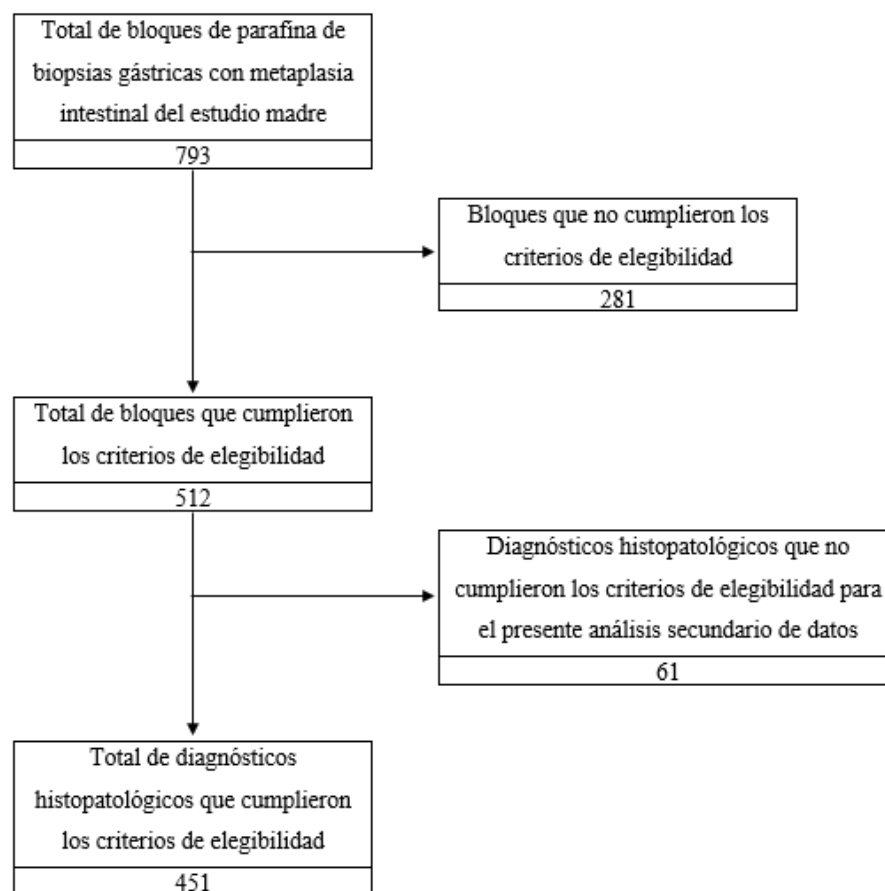


Figura 1. Flujograma de selección de participantes.

3.1. Descripción de las prevalencias

Del total de la muestra en la **tabla 1**, se puede observar una mayor frecuencia del sexo femenino (63.9%) y de los mayores de 60 años (57.9%). Además, prevalecieron fases iniciales de la gastritis crónica: infiltración superficial (73.2%) y actividad leve (36.6%). También predominó la ausencia de atrofia (81.2%) y la presencia de *Helicobacter pylori* (50.3%). Por último, para las variables principales se puede apreciar mayores prevalencias del tipo histoquímico de metaplasia intestinal sin cambios columnares (86.0%) y de la ausencia de displasia (88.0%).

Tabla 1. Características demográficas y de las biopsias gástricas con metaplasia intestinal y clasificadas histoquímicamente en el hospital María Auxiliadora durante febrero-marzo del 2020 (n=451).

Características demográficas	N (%)
Sexo	
Masculino	163 (36.1)
Femenino	288 (63.9)
Edad categorizada (años)	
<50	60 (13.3)
50-60	130 (28.8)
>60	261 (57.9)
Características de las biopsias gástricas	N (%)
Presencia de acúmulos linfáticos	
No	233 (51.7)

Sí	218 (48.3)
Presencia de <i>Helicobacter pylori</i>	
No	224 (49.7)
Sí	227 (50.3)
Presencia de hiperplasia foveolar	
No	251 (55.7)
Sí	200 (44.3)
Infiltración de la gastritis crónica	
Superficial	330 (73.2)
Profunda	121 (26.8)
Presencia de atrofia	
No	366 (81.2)
Sí	85 (18.8)
Actividad de la gastritis crónica	
Nula	91 (20.2)
Leve	165 (36.6)
Moderada	135 (29.9)
Severa	60 (13.3)
Procedencia de la biopsia gástrica	
Antro	283 (62.8)
Cuerpo	168 (37.2)
Tipo histoquímico de metaplasia intestinal	
Sin cambios columnares	388 (86.0)
Con cambios columnares	63 (14.0)
Presencia de displasia gástrica	
No	397 (88.0)
Sí	54 (12.0)

3.2. Análisis bivariado de la presencia de displasia gástrica y las demás variables

La **tabla 2** evidencia que la prevalencia de displasia gástrica es significativamente más frecuente en los casos con metaplasia intestinal de tipo histoquímico con cambios columnares (55.6%) que en los casos con metaplasia intestinal de tipo histoquímico sin cambios columnares (4.9%, $p < 0.001$). Adicionalmente, también se encontró asociación entre la presencia de displasia gástrica y las siguientes características: presencia de *Helicobacter pylori* (16.3% vs 7.6%, $p = 0.006$), infiltración profunda (versus superficial, 19.8% vs 9.1%, $p = 0.003$), presencia de atrofia (35.3% vs 6.6%, $p < 0.001$) y actividad severa de la gastritis crónica (25.0% vs. 12.1%, 6.1% y 13.3% para actividad nula, leve y moderada respectivamente, $p = 0.002$).

Tabla 2. Análisis bivariado entre la presencia de displasia gástrica y todas las demás variables (n=451).

Características	Presencia de displasia		p†
	No (n=397) n (%)	Sí (n=54) n (%)	
Sexo			
Masculino	146 (89.6)	17 (10.4)	0.546
Femenino	251 (87.1)	37 (12.9)	
Edad categorizada (años)			
<50	53 (88.3)	7 (11.7)	0.057

50-60	107 (82.3)	23 (17.7)	
>60	237 (90.8)	24 (9.2)	
Presencia de acúmulos linfáticos			
No	206 (88.4)	27 (11.6)	0.885
Sí	191 (87.6)	27 (12.4)	
Presencia de <i>Helicobacter pylori</i>			
No	207 (92.4)	17 (7.6)	0.006
Sí	190 (83.7)	37 (16.3)	
Presencia de hiperplasia foveolar			
No	216 (86.1)	35 (13.9)	0.189
Si	181 (90.5)	19 (9.5)	
Nivel de infiltración de la gastritis crónica			
Superficial	300 (90.9)	30 (9.1)	0.003
Profunda	97 (80.2)	24 (19.8)	
Presencia de atrofia			
No	342 (93.4)	24 (6.6)	<0.001
Sí	55 (64.7)	30 (35.3)	
Tipo de actividad de la gastritis crónica			
Nula	80 (87.9)	11 (12.1)	0.002
Leve	155 (93.9)	10 (6.1)	
Moderada	117 (86.7)	18 (13.3)	
Severa	45 (75.0)	15 (25.0)	
Procedencia de la biopsia gástrica			
Antro	249 (88.0)	34 (12.0)	1.000
Cuerpo	148 (88.1)	20 (11.9)	
Tipo histoquímico de metaplasia intestinal			
Sin cambios columnares	369 (95.1)	19 (4.9)	<0.001
Con cambios columnares	28 (44.4)	35 (55.6)	

†Prueba exacta de Fisher de 2 colas.

3.3. Cálculo de las razones de prevalencia

La **tabla 3** demuestra que para la edad categorizada, la prevalencia de displasia gástrica en las personas mayores de 60 años es 48% y 43% menor (análisis bivariado: $p=0.016$; regresión múltiple: $p=0.008$, respectivamente) a la prevalencia de displasia gástrica en las personas entre 50-60 años. No se encontraron diferencias (tanto en el análisis bivariado como en la regresión múltiple) entre las prevalencias de displasia gástrica en los grupos de comparación: menores de 50 años y entre 50-60 años. Además, para las variables presencia de atrofia y presencia de *Helicobacter pylori*, la asociación con la presencia de displasia gástrica se mantuvo tanto en el análisis bivariado ($p<0.001$ y $p=0.006$, respectivamente) como en la regresión múltiple ($p=0.001$ y $p=0.040$, respectivamente). De igual manera, la dirección de la asociación entre estas variables se mantuvo en ambos análisis (las prevalencias de displasia gástrica en los que presentaron atrofia y *Helicobacter pylori* fueron mayores a las prevalencias de displasia gástrica en los que no presentaron estas características).

Finalmente, en esta población de diagnósticos histopatológicos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal y clasificados histoquímicamente, la prevalencia de displasia gástrica en aquellos casos con metaplasia intestinal de tipo con cambios columnares es 8.16 veces la prevalencia de displasia gástrica en aquellos casos con metaplasia intestinal de tipo sin cambios columnares controlando por edad, presencia de atrofia y presencia de *Helicobacter pylori*. Este resultado es estadísticamente significativo ($p<0.001$) con un IC 95%: 4.57 - 14.56.

Tabla 3. Asociación entre el tipo histoquímico de metaplasia intestinal y la presencia de displasia gástrica, enfoque epidemiológico.

Características	Análisis bivariado			Regresión múltiple*		
	RP	IC 95%	p	RP	IC 95%	p
Edad categorizada (años)						
50-60	Ref.			Ref.		
<50	0.66	0.30-1.45	0.301	1.15	0.56 - 2.35	0.705
>60	0.52	0.31 - 0.89	0.016	0.57	0.38 - 0.87	0.008
Presencia de atrofia						
Sí	5.38	3.32 - 8.72	<0.001	2.58	1.51 - 4.41	0.001
Presencia de <i>Helicobacter pylori</i>						
Sí	2.15	1.25 - 3.70	0.006	1.61	1.02 - 2.53	0.040
Tipo histoquímico de metaplasia intestinal con cambios columnares						
Sí	11.34	6.94 - 18.55	<0.001	8.16	4.57 - 14.56	<0.001

*Ajustado por edad categorizada, presencia de atrofia, presencia de *Helicobacter pylori* y tipo histoquímico de metaplasia intestinal. RP: Razón de prevalencias. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

4. DISCUSIÓN

Este estudio encontró que el tipo histoquímico de metaplasia intestinal con cambios columnares se asocia a una mayor frecuencia de displasia gástrica. A nuestro entender, este es el primer estudio en Latinoamérica en evaluar esta asociación, y uno de los más grandes en el mundo.

Este resultado corresponde con lo encontrado por Gomez y Dinis (24,25), pero difiere de los resultados de Olmez y Mansour (18,23). La diferencia con el estudio de Olmez podría deberse porque solo incluyeron pacientes sometidos a endoscopia por primera vez, por ende, probablemente las muestras no presentaron las mayores severidades de la enfermedad. En el caso del estudio de Mansour, la diferencia podría deberse a un tamaño de muestra pequeño y también porque excluyeron aquellos que presentaban lesiones precancerosas (úlceras y pólipos gástricos) y aquellos que estaban realizándose un tratamiento quirúrgico.

Con respecto a la presencia de atrofia gástrica, la prevalencia encontrada en este estudio (18.8%) es compatible con el rango reportado en otras investigaciones (12% - 21.6%) (18,23,35,51,52). También se reportó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de displasia gástrica y la presencia de *Helicobacter pylori*, así como también con la presencia de atrofia. Esto es similar a otros estudios (18,23,24,53,54), pero difiere con la investigación realizada por Dinis (25). Esto podría deberse principalmente a la diferencia en las poblaciones, ya que ese estudio

se realizó en una región considerada de bajo riesgo para patologías gástricas (Europa) (20,22).

Este estudio encontró una predominancia de mujeres (63.9%), la cual no corresponde con la proporción de pacientes del sexo femenino que se atendieron en el hospital en mención en el 2019 (51.3%) (55). Diversas investigaciones con similar población de estudio, han reportado también una predominancia del sexo femenino (18,23,25,51,56,57). Solo dos de estos estudios reportaron asociación entre el sexo y la presencia de displasia gástrica. Esta diferencia se podría deber a condiciones específicas o propias de las poblaciones de estos estudios. Uno de ellos enroló inmigrantes asiáticos (56), para los cuales, se conoce que presentan un mayor riesgo para el desarrollo de patologías gástricas. El otro, una población proveniente de un área desatendida de la ciudad de Chicago (EE. UU.), la cual se caracterizó por presentar muy pocos proveedores de atención primaria, alta mortalidad infantil y pobreza, además de una gran población de ancianos (51).

Se resalta también que los varones son los que poseen un mayor riesgo para desarrollar displasia o cáncer gástrico (2,14,31,50,58,59). No obstante, diversos estudios han reportado que las mujeres son las que presentan una mayor frecuencia de lesiones histológicas precursoras, destacando primero la metaplasia intestinal y luego la atrofia gástrica (18,23,25,51,56,57). Esto sugiere que la transición de atrofia/metaplasia hacia displasia/cáncer es más frecuente en varones. Sin embargo, no se ha encontrado en la literatura una explicación para este fenómeno.

El presente estudio encontró diferencias en el riesgo de displasia gástrica entre los pacientes con más de 60 años y aquellos con edades entre 50 y 60 años, pero no se encontró un mayor riesgo entre este último grupo y los menores de 50 años. Esto es similar a otros estudios (23–25,56), y se resalta las declaraciones realizadas en estas investigaciones, en las cuales destacan que, en la última década, está aumentando paulatinamente la presencia de patologías gástricas en grupos de edad más jóvenes (< 50 años).

Como limitaciones potenciales, se tiene a la falta de información sobre confusores conocidos para la asociación entre metaplasia intestinal y displasia gástrica: Diagnóstico de anemia perniciosa, historial familiar de cáncer gástrico, estado de fumador (≥ 20 paquetes/año), consumo alto de sal (excreción de sodio en orina de 24h mayor ≥ 195 mmol/d), de alcohol (≥ 6.87 g/d), y de carnes procesadas, ahumadas o asadas (≥ 20 gr/día) (23,56,60,61). Tampoco se pudo disponer de información sobre la presencia de pólipos gástricos, el número de biopsias gástricas por paciente y la infección por el virus Epstein-Barr, para los que todavía hay controversia respecto a su rol como confusores para la asociación de interés de este estudio (20,22,62–65).

Es importante mencionar que el estudio primario excluyó aquellos casos que presentaron más de un bloque de parafina de biopsias gástricas con metaplasia intestinal, lo cual podría resultar en un sesgo de selección dado que aquellos con más de un bloque podrían con mayor probabilidad, presentar la enfermedad más severa. Sin embargo, a diferencia de otros estudios, es probable que esto afecte en

menor medida los resultados, debido a que esta población contiene diagnósticos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal provenientes de pacientes sometidos a endoscopia por primera vez y también sometidos a tratamientos no oncológicos (quirúrgicos).

5. CONCLUSIONES

Esta investigación demostró que el tipo histoquímico de metaplasia intestinal con cambios columnares se asocia a la presencia de displasia gástrica.

Adicionalmente, la presencia de displasia gástrica se asoció significativamente a la presencia de *Helicobacter pylori* y a la presencia de atrofia gástrica.

6. RECOMENDACIONES

Nuestro estudio proporciona evidencia de la necesidad de un seguimiento más cuidadoso de los pacientes que presenten el tipo histoquímico de metaplasia intestinal con cambios columnares, dado que podrían estar en mayor riesgo de progresión hacia adenocarcinoma gástrico.

Se recomienda complementar el actual con estudios longitudinales que provean mayor evidencia de causalidad, con el fin de confirmar los resultados de este estudio, y eventualmente establecer el tiempo promedio entre la detección de los cambios columnares y el desarrollo de displasia gástrica.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giraud AS. Metaplasia as a premalignant pathology in the stomach. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2053-6.
2. Salas Caudevilla A. Evaluation of dysplasia in gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(10):602-11.
3. Hassawi BA-J, Khalil KH, Sharafadin ZA. Prevalence of intestinal metaplasia and dysplasia in infectious and non-infectious chronic gastritis. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2017;3(9):2228-31.
4. Kinoshita H, Hayakawa Y, Koike K. Metaplasia in the Stomach-Precursor of Gastric Cancer? *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
5. Martínez A, Carlos L. Tipos de gastritis y su tratamiento. *Offarm*. 2003;22(8):57-64.
6. Garrido C, A R. Metaplasia intestinal gástrica: ¿cómo la estamos abordando? *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2012;27(4):259-62.
7. Bedoya U Á, Sansón G. F, Yépez Fuertes V. Y, Santacruz M. C, Cifuentes C. Y, Calvache P. D, et al. Prevalencia y severidad de las lesiones precursoras de malignidad en un área de alto riesgo de cáncer gástrico. Pasto 2012. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2012;27(4):275-81.
8. Gómez M, Otero W, Caminos JE. Cáncer gástrico en pacientes jóvenes en Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2012;27(3):166-72.
9. García-Flórez LJ. High-grade gastric epithelial dysplasia. Diagnostic and therapeutic controversies. *Cir Esp*. 2007;81(4):222-3.

10. Einstien D, Prathiba A, Parijatham BO, Maheswari K. Role of Mucin Histochemistry in Gastric Mucosal Lesions. *International Journal of Scientific Study*. 2016;4(8):146-9.
11. Jass JR, Walsh MD. Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. *J Cell Mol Med*. 2001;5(3):327-51.
12. Mandal PK, Chakrabarti S, Ray A, Chattopadhyay B, Das S. Mucin histochemistry of stomach in metaplasia and adenocarcinoma: An observation. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34(4):229-33.
13. Martínez-Galindo MG, Zamarripa-Dorsey F, Carmona-Castañeda A, Angeles-Labra A, Peñavera-Hernández R, Ugarte-Briones C, et al. Características histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en pacientes mexicanos. Experiencia de 10 años en el Hospital Juárez de México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(1):21-6.
14. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(1):1-9.
15. Ruiz-Romero D, Téllez-Ávila FI, Barreto-Zúñiga R, Zamora-Nava. LE. Prevención, escrutinio y seguimiento endoscópico de lesiones premalignas del tracto digestivo superior y medio. *Endoscopía*. 2015;27(3):135-45.
16. Awad E, Mohamed E, Raheem A. Demonstration of Mucins in Gastrointestinal Tract Carcinoma Lesions in Sudanese Patients. *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology*. 2014;21(2):28-31.
17. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):493-8.

18. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of Helicobacter pylori Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:434039.
19. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012;44(1):74-94.
20. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019;68(9):1545-75.
21. Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel ME, González R, et al. Recommendations of the Chilean Association for Digestive Endoscopy for the management of gastric pre-malignant lesions. *Rev Med Chil.* 2014;142(9):1181-92.
22. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology.* 2020;158(3):693-702.
23. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Soati F, Mansour-Ghanaei A, Atrkar-Roushan Z. Outcome of intestinal metaplasia in gastric biopsy of patients with dyspepsia in Guilan Province, North Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(6):3549-54.

24. Gomez JM, Patrie JT, Bleibel W, Frye JW, Sauer BG, Shami VM, et al. Gastric intestinal metaplasia is associated with gastric dysplasia but is inversely correlated with esophageal dysplasia. *World J Gastrointest Endosc.* 2017;9(2):61-9.
25. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lombaviana H, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol.* 2004;57(2):177-82.
26. Castro JJ, Camacho DS, Sáenz LL, Montero FR. Displasia gástrica, experiencia en el Hospital San Juan de Dios 2004-2008. 1. 2012;2(10).
27. Siccha-Sinti C, Lewis-Trelles R, Romaní-Pozo D, Espinoza-Ríos J, Cok J. Prevalence of histological types of gastric polyps in adult patients from a public hospital in Lima-Peru (2007 - 2016). *Rev Gastroenterol Peru.* 2019;39(1):12-20.
28. Manrique-Lemus MN, Rojas-Vilca JL, Soriano-Álvarez C, Palomino-Portilla E. *Helicobacter pylori* y lesiones gástricas premalignas en pacientes con dispepsia no investigada en un hospital general de Lima. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.* 2018;31(4):128-36.
29. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter.* 2001;6(4):294-9.
30. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016;31(2):201-9.
31. Ortego J, Cebrián C. Precursores del cáncer gástrico. Factores de riesgo, condiciones y lesiones premalignas de la mucosa gástrica. *Gastroenterología y Hepatología Continuada.* 2002;1(2):87-92.

32. Valdivia Roldán M. Gastritis and gastropathies. *Rev Gastroenterol Peru.* 2011;31(1):38-48.
33. Hoshi H. Management of Gastric Adenocarcinoma for General Surgeons. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):523-34.
34. Nomura E, Okajima K. Function-preserving gastrectomy for gastric cancer in Japan. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):5888-95.
35. Rubiano Vinueza J, Velásquez Galvis M. Atrophy, metaplasia, and gastric cancer: where is the evidence? *Revista Colombiana de Cirugía.* 2007;22(1):39-46.
36. Chacaltana Mendoza A, Soriano Álvarez C, Frisancho Velarde O. Associated risk factors in patients with gastric intestinal metaplasia with mild gastroduodenal disease. Is it always related to *Helicobacter pylori* infection? *Rev Gastroenterol Peru.* 2012;32(1):50-7.
37. Llorens S. P, Contreras M. L. Diagnóstico de la metaplasia intestinal gástrica antral y angular por cromoesndoscopia en sus etapas iniciales. *Gastroenterol latinoam.* 2007;13-20.
38. Rocha N, Huertas S, Albis R, Aponte D, Sabbagh LC. Correlación de los hallazgos endoscópicos e histológicos en el diagnóstico de metaplasia intestinal gástrica en pacientes referidos para endoscopia digestiva alta en la Clínica Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología.* 2012;27(4):263-8.
39. Torres Silva E, Cabello J, Salinas C, Cok J, Bussalleu A. Endoscopías digestivas altas y biopsias gástricas en la Clínica Médica Cayetano Heredia. *Revista Medica Herediana.* 1997;8(2):58-66.

40. Liu Bejarano H. Gastritis crónica atrófica: concordancia endoscópica, histológica, lesiones asociadas y aplicación de la cromoendoscopia virtual. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2011;31(2):116-23.
41. Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, Merigliano S, Costantini M, Cagol M, et al. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Cancer*. 2000;88(11):2520-8.
42. Everson Pearse A. Carbohydrates. En: *Histochemistry*. Second edition. p. 228-60.
43. García del Moral R. Histoquímica de hidratos de carbono o glúcidos. En: *Laboratorio de Anatomía Patológica*. Primera edición. p. 226-38.
44. Lillie RD, Conn HJ. Fluorescent and Related Dyes. En: *H J Conn's Biological Stains: A Handbook on the Nature and Uses of the Dyes Employed in the Biological Laboratory*. Eighth edition. 1969. p. 241-5.
45. Bansil R, Turner BS. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;124:3-15.
46. Thornton DJ, Sheehan JK. From mucins to mucus: toward a more coherent understanding of this essential barrier. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(1):54-61.
47. Thompson SM, Craven RA, Nirmalan NJ, Harnden P, Selby PJ, Banks RE. Impact of pre-analytical factors on the proteomic analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Proteomics Clin Appl*. 2013;7(3-4):241-51.
48. Engel KB, Moore HM. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(5):537-43.

49. Mayol-Oltra A, Marti-Obiol R, López-Mozos F, Báguena-Requena G, Ortega-Serrano J. The influence of advanced age on the morbi-mortality of gastric cancer after curative surgery. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(4):194-9.
50. Delgado-Figueroa N, Casas-Junco P, Torres-Jasso JH, Bustos-Carpinteyro AR, Santiago-Luna E, Marín-Contreras ME, et al. Risk factors associated to diffuse gastric cancer and intestinal histological patterns in an adult population from Western Mexico. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):173-8.
51. Almouradi T, Hiatt T, Attar B. Gastric Intestinal Metaplasia in an Underserved Population in the USA: Prevalence, Epidemiologic and Clinical Features. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:856256.
52. Torres Perez IJ. Estudio comparativo entre el diagnóstico morfológico del tipo de metaplasia intestinal con la confirmación histoquímica por el método de Gomori-Alcian Blue [Tesis]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2001.
53. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(7):856-65.
54. You WC, Li JY, Blot WJ, Chang YS, Jin ML, Gail MH, et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer.* 1999;83(5):615-9.
55. Compendio estadístico 2019 [Internet]. Oficina de Estadística e Informática, Hospital María Auxiliadora; 2019. Disponible en: <http://www.hma.gob.pe/v2/pdf/publicaciones/39.pdf>

56. Abadir A, Streutker C, Brezden-Masley C, Grin A, Kim Y-I. Intestinal metaplasia and the risk of gastric cancer in an immigrant asian population. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2012;5:43-50.
57. Rothery GA, Day DW. Intestinal metaplasia in endoscopic biopsy specimens of gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1985;38(6):613-21.
58. Cao M, Chen W. Risk factors of severe gastric dysplasia and gastric cancer in rural areas of China among individuals at high-risk: A population-based, cross-sectional study. *Annals of Oncology*. 2020;31:S91.
59. Morales Díaz M, Corrales Alonso S, Vanterpoll Héctor M, Avalos Rodríguez R, Salabert Tortolo I, Hernández Diaz O. Cáncer gástrico: algunas consideraciones sobre factores de riesgo y *Helicobacter pylori*. *Revista Médica Electrónica*. 2018;40(2):433-44.
60. Hernández-Ramírez RU, López-Carrillo L. Dieta y cáncer gástrico en México y en el mundo. *Salud Pública de México*. 2014;56(5):555-60.
61. Song JH, Kim YS, Heo NJ, Lim JH, Yang SY, Chung GE, et al. High Salt Intake Is Associated with Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1133-8.
62. Argüello Viúdez L, Córdova H, Uchima H, Sánchez-Montes C, Ginès À, Araujo I, et al. Gastric polyps: Retrospective analysis of 41,253 upper endoscopies. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(8):507-14.
63. Ünler GK, Teke Özgür G, Göktürk HS, Korkmaz H, Erinanç ÖH. Is there any association between colonic polyps and gastric intestinal metaplasia? *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(3):221-6.

64. Beltrán Gárate B, Camara A, Kapsoli Sánchez M del C, Castro Uriol D, Yábar Berrocal A. Impacto del virus Epstein Barr en el cáncer gástrico en el Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2019;39(4):319-22.
65. Medina-Ortega ÁP, López-Valencia D, Mosquera-Monje SL, Mora-Obando DL, Dueñas-Cuéllar RA, Medina-Ortega ÁP, et al. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *Iatreia*. 2017;30(2):131-45.

Anexo 2. Aprobación de la presente tesis



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Dirección Universitaria de
**INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y
TECNOLOGÍA (DUICT)**

CONSTANCIA 636 - 36 - 20

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXPEDITA**.

Título del Proyecto : "Tipos histoquímicos de metaplasia intestinal y su relación con la displasia gástrica en diagnósticos histopatológicos de biopsias gástricas con metaplasia intestinal".

Código de inscripción : 203394

Investigador principal : Ramírez Ubillus, Gian Carlos

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. **Protocolo de investigación**, versión 3.2 recibida en fecha 08 de diciembre del 2020.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador reportará cada seis meses el progreso del estudio y alcanzará un informe al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **09 de diciembre del 2021**.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 10 de diciembre del 2020.



Dra. Frine Samalvides Cuba
Presidenta
Comité Institucional de Ética en Investigación

Anexo 3. Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

➤ Código de la muestra:

1. Sexo del paciente:

- a) Masculino
- b) Femenino

2. Edad del paciente:

3. Tipo histoquímico de metaplasia intestinal:

- a) Tipo I
- b) Tipo II
- c) Tipo III

4. Tipificación de displasia gástrica:

- a) Ausencia
- b) Leve
- b) Moderada
- b) Severa

5. Número de acúmulos linfáticos:

6. Tipificación de *Helicobacter pylori*:

- a) No presencia
- b) Una cruz
- c) Dos cruces
- d) Tres cruces

7. Presencia de hiperplasia foveolar:

- a) Sí
- b) No

8. Infiltración de la gastritis crónica:

- a) Superficial
- b) Profunda

9. Presencia de atrofia:

- a) Sí
- b) No

10. Actividad de la gastritis crónica:

- a) No presenta
- b) Leve
- c) Moderada
- d) Severa

11. Procedencia de la biopsia gástrica:

- a) Antro
- b) Cuerpo