



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

EXPRESIÓN DE MUCINA ÁCIDA EN TEJIDO DE MUCOSA GÁSTRICA SIN
CAMBIOS MORFOLÓGICOS COMPATIBLES CON METAPLASIA
INTESTINAL.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA PRESENTA: NAVARRETE VIVEROS JESUS ENRIQUE

ASESORA:
DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
DEL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

MÉXICO D.F. JULIO DEL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González bajo la Dirección de la Dra. Sara Parraguirre Martínez.

Este trabajo de Tesis con No. PROT 01-66-2014, presentado por el alumno Jesús Enrique Navarrete Viveros se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. Sara Parraguirre Martínez, con fecha del 25 de julio de 2014 para su impresión final.

**Tutor Principal
Dra. Sara Parraguirre Martínez**

INDICE

Glosario	5
Relación de figuras y tablas	6
Resumen	8
Abstract	8
1. Introducción	9
2. Antecedentes.....	9
3. Justificación	12
4. Hipótesis.....	13
5. Objetivos.....	13
5.1. Objetivo General.....	13
5.2. Objetivos Particulares	13
6. Material y Métodos	13
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados.....	16
8. Discusión	19
9. Conclusiones	21
10. Perspectivas	22
11. Bibliografía.....	23
12. Anexos.....	25

GLOSARIO

Antro gástrico: Porción más distal del estómago, encargada de la secreción de ácido clorhídrico y el vaciamiento al intestino delgado.

Azul alciano: histoquímica utilizada para teñir de azul hidratos de carbono asociados a grupos sulfato o carboxilos. Se utiliza para detectar glicosaminoglicanos, glicoproteínas sulfatadas o carboxiladas. Estos compuestos son muy comunes en algunas secreciones glandulares y en la metaplasia intestinal ⁽⁹⁾

Expresión de histoquímica: reacción química en la que intervienen moléculas pertenecientes al propio tejido. El objetivo de la histoquímica es poner de manifiesto una molécula o familia de moléculas presentes en una sección histológica y estudiar su distribución tisular "in situ". Estas moléculas son difícilmente discernibles con colorantes generales como es la hematoxilina-eosina

Incisura angularis: surco angular del estómago que marca la separación entre el cuerpo del estómago y la porción pilórica

Inflamación: respuesta del organismo ante distintos tipos de agresión, mediada por agentes químicos producidos por una variedad de células especializadas en la respuesta inmune.

Linfocito: variedad de glóbulo blanco de la sangre. Los linfocitos constituyen aprox. un 30% del número total de leucocitos de la sangre.

Metaplasia: sustitución de un epitelio maduro por otro tipo de epitelio maduro.

Neutrófilo: tipo de glóbulo blanco, de tipo de granulocito, cuya función es fagocitar y destruir a bacterias así como participar en el inicio del proceso inflamatorio. Se caracterizan por tener un núcleo lobulado y gránulos y lisosomas en su citoplasma

Acido periódico de Schiff: histoquímica utilizada para la detección de hidratos de carbono, libres o conjugados, en los tejidos cuando están en cantidades relativamente grandes así como para identificar mucina neutra

Sistema Sydney: Sistema para la clasificación y gradificación de los procesos inflamatorios de la mucosa gástrica.⁽¹⁾

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1 Expresión de mucinas acidas en el total de la muestra estudiada.

Resultados	Numero
Biopsias positivas a azul alciano	51
Biopsias negativas a azul alciano	42
Biopsias eliminadas	07

Tabla 2 Expresión de mucinas acidas de acuerdo al sexo

	Biopsias positivas a AA	Biopsias negativas a AA
Mujeres	31	28
Hombres	20	14

Tabla 3 Expresión de mucinas acidas en biopsias gástricas en relación a la infección por Helicobacter Pylori.

	Positivas a Azul Alciano	Negativas a Azul alciano
Biopsias asociadas a Helicobacter Pylori	26	26
Biopsias no asociadas a Helicobacter Pylori	25	16

Tabla 4 Expresión de mucinas acidas en relación a la actividad en biopsias gástricas

	Con expresión de mucinas acidas	Sin expresión de mucinas acidas
Biopsias de gastritis inactivas	22	8
Biopsias de gastritis con algún grado de actividad	29	34

Tabla 5 Expresión de mucinas acidas en biopsias gástricas en relación a los distintos tipos de gastritis.

DIAGNÓSTICO	CASOS POSITIVOS A AZUL ALCIANO	CASOS NEGATIVOS CON AZU ALCIANO
Gastritis crónica inactiva	22	8
Gastritis crónica leve	18	16
Gastritis crónica moderada	5	7
Gastritis crónica severa	3	4
Gastritis folicular	3	7

RESUMEN

La metaplasia intestinal gástrica se define por la presencia de tres elementos: las células caliciformes, las células de Paneth y el borde en cepillo. Las células caliciformes de la metaplasia intestinal expresan mucinas ácidas, un tipo distinto de mucinas a las que expresa la mucosa gástrica en condiciones normales, las cuales son mucinas neutras. Se ha demostrado mediante técnicas de histoquímica que mucosas gástricas sin cambios morfológicos de metaplasia intestinal pueden expresar mucinas ácidas. El objetivo del presente estudio es determinar cuántos casos expresan mucina ácida en tejidos de mucosa gástrica sin cambios morfológicos compatibles con metaplasia intestinal. Se revisaron 100 casos con diagnósticos de gastritis con distintos grados de inflamación, sin atrofia, ni metaplasia de tipo intestinal. Siete de los casos, resultaron con metaplasia intestinal, la cual se confirmó con la revisión en conjunto del HyE y azul alciano. De los 93 casos restantes 51 (54.8%) mostraron expresión de mucinas ácidas mediante Azul alciano y 42 (45.2%) fueron negativos con la histoquímica de azul alciano. Concluimos que las biopsias de mucosa gástrica con diagnóstico de gastritis sin datos morfológicos compatibles con metaplasia de tipo intestinal pueden expresar mucinas ácidas en un porcentaje importante, pero no absoluto. La expresión de mucinas ácidas en estos casos no está influenciada por la presencia de infección por *Helicobacter Pylori*.

Abstract

Intestinal metaplasia is defined by the presence of three components: Goblet cells, Paneth cells and brush border. Goblet cells in intestinal metaplasia produce acid mucines, which is different from normal gastric mucosa, which produce neutral mucines. It has been proved that even gastric biopsies without morphologic changes associated with intestinal metaplasia can produce acid mucines, which are positive with blue alcian. The aim of this study is to know how many cases with gastric mucosa and without morphologic changes associated with intestinal metaplasia express acid mucines. We analyzed 100 biopsies with different grades of inflammation, without atrophy and intestinal metaplasia. Seven biopsies were diagnosed as gastritis with intestinal metaplasia at the moment we examined the biopsies with alcian blue. We found in the other 93 biopsies that 51 (54.8%) of them were positive with blue alcian and 42 (45.2%) were negative. We concluded that gastric biopsies with diagnosis of gastritis without intestinal metaplasia can express acid

mucines, however this finding does not always occur. This acid mucines expression is not influenced by *Helicobacter Pylori* infection.

1.- INTRODUCCIÓN

El presente estudio busca demostrar el porcentaje de biopsias gástricas con diagnóstico de gastritis sin metaplasia intestinal que expresan mucinas acidas mediante el empleo de la técnica de histoquímica de azul alciano. En condiciones normales la mucosa gástrica produce mucinas neutras, las cuales son positivas mediante la tinción especial de acido periodico de Schiff (PAS). En la metaplasia intestinal, la mucosa gástrica muestra células caliciformes, células de Paneth y células con borde en cepillo, sin embargo, no solo se trata de cambios a nivel morfológico, pues las células caliciformes expresan mucinas acidas, las cuales pueden ser sialomucinas o sulfomucinas, ambas positivas con la técnica de azul alciano. En estudios previos se ha demostrado que estas mucinas se pueden expresar sin necesariamente presentarse cambios morfológicos de metaplasia intestinal, sin embargo la muestra de estos estudios es escasa y limitada. Considerando que la metaplasia intestinal es la lesión más predisponente para el carcinoma gástrico, el determinar y comprender su fisiopatología resulta fundamental.

2. ANTECEDENTES

Antes de 1980 la investigación y el conocimiento sobre gastritis eran escasos y particularmente poco atractivos para la comunidad científica. Aunque se consideraba que se contaba con una gran cantidad de conocimiento sobre esta enfermedad, su curso natural y sus asociaciones, fue después del descubrimiento del *Helicobacter Pylori* por Robin Warren y Barry Marshall en 1983 que el entendimiento de la gastritis se modificó radicalmente. La infección por *Helicobacter Pylori* se convirtió así, en el factor principal y precipitante de la mayoría de las patologías asociadas a gastritis, así como de sus secuelas. A partir de entonces, profesionistas de la medicina, microbiólogos e investigadores retomaron el interés por la gastritis. No fue inesperado que con tantas disciplinas involucradas en la investigación de esta enfermedad se formara una considerable diversidad de conocimiento y términos relacionados, lo cual llevó a discrepancias entre patólogos y clínicos por lo que entre 1988 y 1990 se llevaron a cabo

varias reuniones lideradas por George Misiewicz y Guido Tytgat, al final de esos dos años, un nuevo sistema de clasificación para la gastritis fue presentado durante el congreso mundial de Gastroenterología celebrado en Sídney, Australia. Este “Sistema de Sídney”⁽¹⁾ presentaba por primera vez una serie de variables a evaluar como la topografía, la morfología e incluso la etiología. Sin embargo, este sistema, no fue aceptado inmediatamente y como consecuencia, se realizó una revisión de la clasificación, en la ciudad de Houston, en el año de 1994, finalizando con el actual sistema de Sídney, el cual marcó como debían de ser valoradas diversas variables morfológicas de las biopsias gástricas con procesos inflamatorios. De esta forma, el reporte histopatológico final incluiría el tipo, grado de severidad, la extensión del proceso patológico, además de la probable etiología, de ser posible.

Entre los puntos más importantes que propuso este nuevo sistema de clasificación, se encontraba que los estudios endoscópicos realizados deberían incluir obligadamente la toma de biopsias para su análisis histológico, específicamente, dos muestras de fondo y cuerpo, dos más de región antral y una de incisura angularis, esta última zona se creyó necesaria debido a la noción de que el máximo grado de atrofia y metaplasia intestinal se encontraban en dicha área.

Si se conoce la etiología de la gastritis, debe de ser agregada, así como las variables morfológicas, las cuales incluyen la inflamación crónica, determinada por la presencia de linfocitos, la actividad, que dependerá de la extensión del infiltrado de neutrófilos en la muestra, la atrofia, que corresponde a una disminución en el número de glándulas gástricas y la presencia de fibrosis en la lámina propia, y por último la metaplasia intestinal, la variable más afectada por el tipo de muestreo ya que es un proceso que puede ser multifocal y que consiste en la sustitución de un epitelio maduro por otro tipo de epitelio maduro, en el caso de la mucosa gástrica se sustituye por un epitelio especializado de tipo intestinal.

La metaplasia intestinal morfológicamente se clasifica en completa e incompleta, si las glándulas gástricas están revestidas por células caliciformes y células con borde en cepillo se considera completa, si solo se observan células caliciformes similares a las de colon sin borde en cepillo, la metaplasia intestinal se califica como incompleta, la presencia de células de Paneth es indistinta para clasificar la metaplasia intestinal.⁽²⁾

La metaplasia intestinal incompleta en el contexto de la gastritis se considera un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma gástrico de tipo intestinal. Ocurre sobre todo en pacientes con gastritis crónica severa atrófica asociada a *Helicobacter Pylori*. Otros factores de riesgo para su presentación son la baja ingesta de vitamina C, tabaquismo, radiación y reflujo biliar.⁽³⁾

En general la metaplasia intestinal se reconoce en cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (HyE), pero al mismo tiempo, se acepta que la metaplasia intestinal es algo complejo y varias clasificaciones se han propuesto para reconocerla. Matsukura y colaboradores basaron su clasificación en la identificación de enzimas digestivas del intestino delgado en la mucosa gástrica,⁽⁴⁾ considerándola completa cuando existe una expresión total de estas enzimas e incompleta cuando la expresión es parcial o ausente. La mayoría de los clínicos y patólogos realizan la discriminación de una metaplasia intestinal completa e incompleta en base a los hallazgos en los cortes histológicos teñidos con HyE, la metaplasia intestinal completa muestra células caliciformes y células con borde en cepillo, con o sin células de Paneth, mientras que en la metaplasia intestinal incompleta se identifican solo células caliciformes.

Otra clasificación utilizada en investigación pero no en la práctica rutinaria debido a que el cambio morfológico de metaplasia intestinal se identifica con HyE, combina las características morfológicas y el análisis del tipo de mucina expresada por medio de tinciones de histoquímica, la mucina de la mucosa gástrica normal es neutra y se hace evidente con la tinción de ácido peryodico de Schiff (PAS). En la metaplasia intestinal, la mucina ácida reemplaza a la mucina neutra, y se reconoce este cambio con la tinción de azul alciano. La mucina ácida puede ser sialomucina o sulfomucina, esta última se reconoce con la tinción de hierro diamina. Filipe y colaboradores^(2, 5) propusieron en base a esta expresión de mucinas un sistema de clasificación, la metaplasia intestinal tipo I (completa) expresa solamente sialomucinas, la tipo III (incompleta) expresa sulfomucinas y la tipo II (incompleta) es una especie de híbrido en la que se expresan mucinas neutras y ácidas. La pregunta sobre si esta expresión de mucina lleva una secuencia cronológica aún se encuentra en investigación, sin embargo, la evidencia señala que las mucinas neutras gástricas disminuyen progresivamente en el desarrollo de la metaplasia intestinal con un incremento progresivo de mucina ácida.

Se ha corroborado que de acuerdo a la clasificación de metaplasia intestinal de Filipe, cada tipo de metaplasia expresa distintos patrones de glicoproteínas glucosadas (mucina neutra y ácida) conocidas como MUC que se hacen evidentes con inmunohistoquímica. En la metaplasia intestinal de tipo I se observa ausencia de MUC1, MUC5AC y MUC6, que son mucinas expresadas normalmente por la mucosa gástrica, con expresión *de novo* de MUC2, que en condiciones normales se expresa por el intestino delgado. En la metaplasia intestinal de tipo II continúa la expresión de MUC1 y MUC5AC de manera normal, con disminución en MUC6 y expresión *de novo* de MUC2. Por último, en la metaplasia intestinal de tipo III la expresión de moléculas MUC es similar a la metaplasia tipo II.⁽⁶⁾

3. JUSTIFICACION

La metaplasia intestinal gástrica consiste en la sustitución de un epitelio maduro por otro tipo de epitelio maduro compuesto por células caliciformes, células con borde en cepillo y células de Paneth, este cambio histológico es una variable a evaluar en las biopsias con gastritis y se considera una lesión predisponente al carcinoma gástrico. Se trata de un cambio multifocal que según varios estudios es el cambio que más puede pasar inadvertida debido al tipo de muestreo en endoscopias gástricas.

Se ha observado en biopsias gástricas de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con gastritis crónica sin cambios morfológicos de metaplasia intestinal y mediante el uso de histoquímica con tinciones de PAS-azul alciano se hace evidente el cambio de mucina neutra por mucina ácida, este tipo de mucina no es normal en el tejido gástrico, por lo que se sugiere que sea un cambio temprano celular.

Es de interés conocer cuántos pacientes con gastritis crónica presentan este cambio de mucina que no es reconocido por hematoxilina-eosina debido a que las únicas publicaciones que reportan este cambio son series pequeñas de 9 y 28 pacientes así como valorar si sería conveniente el seguimiento de los pacientes posterior al tratamiento de la gastritis.

4. HIPOTESIS

La expresión de mucinas acidas, demostrada mediante técnicas especiales de histoquímica, es un fenómeno presente en un porcentaje importante de biopsias gástricas con diagnóstico de gastritis sin metaplasia intestinal.

5. OBJETIVOS

Determinar cuántos casos expresan mucina ácida en tejidos de mucosa gástrica.

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar cuántos casos expresan mucina ácida en tejidos de mucosa gástrica sin cambios morfológicos compatibles con metaplasia intestinal.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

Conocer los datos de clínicos de los pacientes (gastritis y tratamientos) y la presencia de *Helicobacter pylori*

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 Tipo de estudio: Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, transversal.

6.2. Registros de la División de Anatomía Patológica del Hospital "Dr. Manuel Gea González" del 1° de enero al 31 de diciembre de 2013.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión: Casos con laminillas y bloques de los cuales se tenga material suficiente y adecuado para la reacción de PAS-azul alciano.

Criterios de Exclusión: Los casos que durante el proceso se pierda el tejido para su valoración histológica.

6.4. Variables

Variables Principales		Variables Generales	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Expresión por histoquímica: PAS-azul alciano:	Nominal dicotómica	Sexo	Nominal dicotómica
	Presente		Mujer
	Ausente		Hombre
		Edad	Cuantitativa discreta
		Gastritis	Nominal dicotómica
			Presente
			Ausente
		Tratamiento	Nominal dicotómica
			Si
			No
		<i>Helicobacter pylori</i>	Nominal dicotómica
			Presente
			Ausente

-Expresión de histoquímica: reacción química en la que intervienen moléculas pertenecientes al propio tejido. El objetivo de la histoquímica es poner de manifiesto una molécula o familia de moléculas presentes en una sección histológica y estudiar su distribución tisular "in situ". Estas moléculas son difícilmente discernibles con colorantes generales como es la hematoxilina-eosina. Variable nominal dicotómica.

-Técnica de PAS (Periodic Acid Schiff): se utiliza para la detección de hidratos de carbono, libres o conjugados, en los tejidos cuando están en cantidades relativamente grandes así como para identificar mucina neutra. La modificación química del tejido consiste en la oxidación mediante el ácido periódico de los enlaces entre los carbonos próximos que contienen grupos hidroxilos. Esto provoca la formación grupos aldehídos

que serán reconocidos por el reactivo de Schiff, el cual se combinará con ellos para dar un color rojizo brillante (magenta). Variable nominal dicotómica.

-Técnica de azul alciano: tinte de azul hidratos de carbono asociados a grupos sulfato o carboxilos. Se utiliza para detectar glicosaminoglicanos, glicoproteínas sulfatadas o carboxiladas. Estos compuestos son muy comunes en algunas secreciones glandulares y en la metaplasia intestinal ⁽⁹⁾

-Sexo: m. proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos que origina a menudo la especialización de los organismos en variedades femenina y masculina.⁽¹⁰⁾ Variable nominal, dicotómica.

-Edad: cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana.⁽¹¹⁾ Variable nominal dicotómica.

-Helicobacter pylori: Variable nominal dicotómica. Presencia o ausencia del bacilo en las biopsias analizadas.

6.5. Tamaño de la Muestra: 100 bloques de parafina de biopsias gástricas con diagnóstico de gastritis sin metaplasia intestinal.

6.6. Métodos de Laboratorio

Proceso técnico de la tinción de PAS-azul alciano:

Se realizan del bloque de parafina cortes a 3 micras.

1. Desparafinar en xilol e hidratar en alcoholes de mayor a menor concentración, enjuagando después en agua corriente y al final agua bidestilada.
2. Colocar las laminillas en solución de ácido acético al 3% por 3 minutos.
3. Sin enjuagar pasar a solución de azul alciano de 30 minutos a 1 hora. Enjuagar en 3 o 4 cambios de agua bidestilada.
4. Colocar las laminillas en ácido peryódico por 15 minutos y luego enjuagar muy bien en agua bidestilada.
5. Ponerlas en solución de Schiff de 15 a 30 minutos, hasta que tiña de rosa. Enjuagar con agua corriente.
6. Deshidratar en alcoholes de concentración ascendente, aclarar en xilol y montar.

7. Resultados:

- a. Mucina ácida: azul.
- b. PAS positivo: magenta (mucina neutra).

Nota: la mucosa gástrica será el control interno y se interpretará como mucina neutra el color magenta (mucina normal) y la mucina ácida de azul como proceso de cambio incipiente de metaplasia.

6.7. Análisis Estadístico

Se utilizará estadística descriptiva empleando porcentajes y media para las variables de interés

6.8. Descripción Operativa del Estudio

Se seleccionarán de las libretas de registro de biopsias de la División de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Manuel Gea González, los reportes de mucosa gástrica sin cambios metaplasia intestinal incompleta y completa, se elegirán las laminillas y bloques de parafina correspondientes, se solicitarán estudios de histoquímica a cada uno de los casos, ácido peryodico de Schiff (PAS)-azul alciano. Se evaluará la expresión de mucina neutra (normal) y ácida en cada uno de los casos sin cambio morfológico de metaplasia intestinal y se registrarán en la hoja de captura de datos.

7. RESULTADOS

Se revisaron 100 casos con diagnósticos de gastritis con distintos grados de inflamación, sin atrofia, ni metaplasia de tipo intestinal. En cada uno de ellos se revisaron las tinciones de HyE, PAS, azul alciano y Warthin-Starry. Siete (7.0%) de los casos, cinco mujeres y dos hombres, resultaron con metaplasia intestinal, la cual se confirmó con la revisión en conjunto del HyE y azul alciano. De los 93 casos restantes, 59 correspondieron a mujeres, con edades comprendidas entre los 16 y 88 años, con una media de 52 años, y 34 casos correspondieron a hombres, con edades comprendidas entre los 20 y 73 años con una edad media de 46.5 años.

Del resto de casos analizados, 51 (54.8%) mostraron expresión de mucinas acidas mediante Azul alciano y 42 (45.2%) fueron negativas para la histoquímica (tabla 1). De los casos con expresión de mucinas acidas, 31 (60.8%) correspondieron a mujeres, y 20

(39.2%) a hombres. De los casos que no expresaron mucinas acidas y fueron negativos a azul alciano 28 (66.6%) correspondieron a mujeres y 14 (33.4%) a hombres (tabla 2).

Tabla 1 Expresión de mucinas acidas en el total de la muestra estudiada.

Resultados	Numero
Biopsias positivas a azul alciano	51
Biopsias negativas a azul alciano	42
Biopsias eliminadas	07

Tabla 2 Expresión de mucinas acidas de acuerdo al sexo

	Biopsias positivas a AA	Biopsias negativas a AA
Mujeres	31	28
64 (59)		
Hombres	20	14
36 (34)		

En relación a la asociación con infección por *Helicobacter Pylori*, 52 casos (55.9%) estuvieron asociados a dicho patógeno, de los cuales 26 de ellos (50%) expresaron mucinas acidas mientras que los otros 26 (50%) no lo hicieron. Así mismo, al revisarse las tinciones de Warthin Starry, 41 casos (44.1%) no estuvieron asociados a infección por *Helicobacter Pylori*, de los cuales 25 (60.9%) fueron positivos con azul alciano mientras que 16 muestras (39.1%) no lo fueron. Es decir, de las 51 biopsias que expresaron mucinas acidas, solo el 50.9% (26 biopsias) de ellas estuvieron asociadas a *Helicobacter pylori* y de las 42 muestras que no fueron positivas con azul alciano, el 61.9% (26 biopsias) fue positivo con la tinción de Warthin Starry para *Helicobacter Pylori*.

En relación a los diagnósticos en cada uno de los casos revisados, 30 casos (32.2%) correspondieron a gastritis crónica inactiva, 34 (36.55%) fueron Gastritis crónica con actividad leve, 12 (12.9%) fueron Gastritis crónica moderada, 7 casos (7.5%) contaron el diagnóstico de gastritis crónica con actividad severa y al final solo hubo 10 casos (10.8%) de gastritis folicular con distintos grados de actividad. Es decir, se analizaron 30 casos de gastritis sin ningún grado de actividad, de los cuales el 73.3% fue positivo con azul alciano, y 63 casos con algún grado de actividad, de los cuales el 57.1% lo fue (tabla 4).

Tabla 3 Expresión de mucinas acidas en biopsias gástricas en relación a la infección por Helicobacter Pylori.

	Positivas a Azul Alciano	Negativas a Azul alciano
Biopsias asociadas a Helicobacter Pylori	26	26
Biopsias no asociadas a Helicobacter Pylori	25	16

Tabla 4 Expresión de mucinas acidas en relación a la actividad en biopsias gástricas

	Con expresión de mucinas acidas	Sin expresión de mucinas acidas
Biopsias de gastritis inactivas	22	8
Biopsias de gastritis con algún grado de actividad	29	34

De los 34 casos con diagnóstico de Gastritis crónica con actividad leve, 18 (52.9%) de ellos mostraron expresión de mucinas acidas mediante la técnica de azul alciano, mientras que los 16 restantes (47.1%) no lo hicieron. En los doce caso con Gastritis crónica con actividad moderada, cinco fueron positivos con azul alciano (41.6%) y siete (48.4%) no expresaron mucinas acidas. En los siete caso de gastritis crónica con actividad severa, cuatro casos (57.1%) no expresaron mucinas acidas y tres de ellos (42.9%) si lo hicieron. En cuanto a los casos con diagnósticos de gastritis folicular, se observó expresión de mucinas acidas en tres muestras (30%) mientras que en las siete restantes (70%) no se evidenció. De los treinta casos de Gastritis crónica inactiva, 22 de ellos (73.3%) fueron positivos con azul alciano y 8 (26.7%) no lo fueron (tabla 5).

Tabla 5 Expresión de mucinas acidas en biopsias gástricas en relación a los distintos tipos de gastritis.

DIAGNÓSTICO	CASOS POSITIVOS A AZUL ALCIANO	CASOS NEGATIVOS CON AZU ALCIANO
Gastritis crónica inactiva	22	8
Gastritis crónica leve	18	16
Gastritis crónica moderada	5	7
Gastritis crónica severa	3	4
Gastritis folicular	3	7

8. DISCUSION

En el año 2000 Cohen y cols realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de determinar la presencia de mucina ácida en etapas tempranas de metaplasia intestinal en gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori* en pacientes pediátricos. Se estudiaron 9 pacientes, las edades variaron entre los 3 y 16 años, con un promedio de 11.5 años. En las biopsias teñidas con hematoxilina-eosina no se identificó metaplasia intestinal, realizaron tinción de histoquímica con ácido peryodico de Schiff (PAS)-azul alciano y observaron la presencia de mucina ácida (mucosubstancias sulfatadas) en todos los casos, la mucina estuvo presente en escasas células superficiales de la mucosa y en glándulas sin datos morfológicos de metaplasia intestinal. Los autores concluyeron que este hallazgo representa una forma mínima de metaplasia intestinal incompleta y debido a que los pacientes no habían recibido tratamiento para la gastritis este cambio probablemente sea reversible, los autores hacen mención que 2 pacientes si recibieron para erradicar *Helicobacter pylori*, y en el seguimiento ya no se demostró el cambio de mucina ácida, pero es posible que si no se da tratamiento, este cambio persista y pueda ocasionar otras complicaciones por lo que esto justifique el seguimiento de estos pacientes.⁽⁷⁾

En 2005 Smit y cols evaluaron 28 pacientes, cuyas edades variaron entre 20 y 40 años, con gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori*, con veinticinco muestras de antro y tres de mucosa oxíntica y antral. El objetivo del estudio fue identificar mucina ácida (sulfomucinas ácidas) en pacientes jóvenes con gastritis crónica sin evidencia histológica

de metaplasia intestinal. El estudio microscópico se realizó con tinciones de hematoxilina y eosina, así como con tinción de PAS-azul alciano, los resultados que obtuvieron fue de gastritis crónica en 12 pacientes, gastritis crónica activa en 10, gastritis crónica atrófica en 1 y atrofia gástrica en 7. Además se observaron folículos linfoides en 8 casos y macrófagos estromales con material positivo para azul alciano en 6. En todos los casos se identificó *Helicobacter pylori* y no se observaron cambios morfológicos de metaplasia intestinal en la tinción de HyE, sin embargo la tinción de PAS-azul alciano reveló en todos los casos la presencia de numerosas células que expresaron mucina ácida en forma difusa en el citoplasma de las células del epitelio superficial, del revestimiento foveolar y glandular. Los autores concluyeron que podría ser el primer cambio de metaplasia intestinal incompleta sin cambio morfológico en gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori*, y que esta alteración esté relacionada con la edad y el tiempo de evolución de la gastritis, y que preceda al cambio morfológico, también mencionan que sea un cambio transitorio asociado a la presencia de *Helicobacter pylori* por lo que debería hacerse seguimiento posterior a la erradicación de la bacteria para valorar el si persiste el cambio de mucina ácida o se restablece la producción de mucina neutra.⁽⁸⁾

En nuestro estudio, 54.5%, poco más de la mitad de los casos, expresaron mucinas acidas sin presentar una correspondencia morfológica las células caliciformes.

El drástico descenso en el porcentaje de muestras que expresaron mucinas acidas se puede deber a varios factores. La muestra utilizada en este estudio es 10 veces más grande que en el estudio de Cohen y cols y casi cuatro veces más que la empleada en el estudio de Smit y colaboradores. La muestra utilizada no estuvo confinada únicamente a casos asociados a infección por *Helicobacter Pylori*. Se utilizó una población heterogénea en cuanto a sexo y edades.

En relación a la infección por *Helicobacter Pylori*, esta no parece desempeñar un papel en la expresión de mucinas acidas, pues el 50.0% de los casos asociados a dicha infección fueron positivos con azul alciano y el 50.0% restante no lo fue. Cabe mencionar que por si solos, los casos positivos con tinción de Warthin Starry a infección por *Helicobacter Pylori* son el doble de muestras utilizadas en el estudio de Smit en 2005. De igual forma, la ausencia de *Helicobacter Pylori* tampoco parece desempeñar un papel determinante en la expresión de mucinas acidas, ya que el 60.9% de estos casos fue positivo con azul

alciano y el 39.1% restante no lo fue. Hay que tomar con reserva la disparidad de porcentajes en pacientes con y sin infección por *Helicobacter Pylori* ya que el tamaño de la muestra fue mayor en los caso positivos para Warthin Starry.

En relación a los diagnósticos establecidos, sobre si la presencia de actividad influye en los resultados de la histoquímica, observamos que el 73.3% de las gastritis sin actividad expresaron mucinas acidas, mientras que el 57.0% de las biopsias con algún grado de actividad fueron positivas con azul alciano. Sin embargo, se debe mencionar que solo se valoraron 30 casos de biopsias sin actividad, contra 63 casos que si lo hicieron.

Al desglosar más las muestras analizadas en relación a los diagnósticos, observamos una diferencia drástica de los porcentajes de los casos con gastritis folicular, pues el 70.0% de ellos fueron negativos con azul alciano y solo el 30.0% restante mostró positividad para la histoquímica. Aunque se debe mencionar que en este grupo con gastritis folicular la muestra únicamente fue de 10 casos, por lo que no es representativa.

En el resto de los grupos analizados, las diferencias no fueron contrastantes. De los 34 casos de gastritis crónica con actividad leve, el 52.9% expreso mucinas acidas y el 47.1% no lo hizo. En las gastritis crónicas moderadas, la muestra fue escasa, y solo se obtuvieron 12 casos, de los cuales 41.6% mostro expresión positiva con el azul alciano. Las biopsias con gastritis crónica severa, fueron el grupo más escaso, ya que solo se analizaron siete casos, y en ellos 42.9% expreso mucinas acidas.

Con respecto al análisis de datos clínicos, es inespecífico pues la informacion clínica recabada no se encontraba en los expedientes de varios de los casos y en el resto era inespecífica y vaga.

9. CONCLUSIONES

Las biopsias de mucosa gástrica con diagnóstico de gastritis sin datos morfológicos compatibles con metaplasia de tipo intestinal pueden expresar mucinas acidas en un porcentaje importante, pero no absoluto. La expresión de mucinas acidas en estos casos no esta influenciada por la presencia de infección por *Helicobacter Pylori*.

La expresión de mucinas acidas en biopsias de casos con gastritis sin metaplasia intestinal no muestra diferencia significativa con respecto al género y edad de los pacientes.

Existió una diferencia significativa en el porcentaje de casos que expresaron mucinas acidas y los que no en base a si presentaban o no algún grado de actividad. Sin embargo, las muestras fueron distintas ya que solo se evaluaron 30 casos de gastritis inactivas contra 63 casos con actividad.

Existió una diferencia marcada en los porcentajes de pacientes con gastritis folicular que expresaron mucinas acidad y los que no sin embargo se trata de una muestra muy pequeña constituida únicamente por 10 pacientes.

10. PERSPECTIVAS

Surgen varios cuestionamientos del estudio realizado. En primer lugar debe revisarse que siete casos de la muestra inicial resultaron con metapalasia intestinal morfológica. La expresión de mucinas acidas fue un hallazgo focal en todos los casos positivos para azul alciano. La metapalasia intestinal morfológica puede ser un fenómeno focal, involucrando desde una glándula, o generalizado en las biopsias gástricas. La variabilidad interobservador, con tinciones de histoquímica como control, es un fenómeno que debe ser reevaluado.

En estudios previos, el 100.0% de los casos expresaron mucinas acidas, sin embargo en el presente estudio únicamente el 54.8% fue positivo con la histoquímica de azul alciano. Esto sugiere que se trata de un paso previo al desarrollo de los cambios morfológicos de la metaplasia. Debe evaluarse el pronóstico y comportamiento de estos casos para determinar si se trata de un fenómeno que debe o no reportarse en la evaluación de biopsias gástricas.

Se observaron diferencias drásticas en el porcentaje de algunos grupos. Por ejemplo, el 73.3% de los casos de gastritis sin actividad mostraron expresión de mucinas acidas, lo cual contraste claramente con los caso que mostraron algún grado de actividad. Sin embargo el tamaño de las muestras no es equiparable ya que se trata de 30 casos de

gastritis inactivas contra 63 casos, es decir, un poco menos de la mitad. Por esto es que es recomendable volver a valorar estos dos grupos con muestras más grandes y equiparables.

Los mismo ocurrió con los casos de gastritis folicular, donde solo se valoraron 10 casos, en os que solo tres casos expresaron mucinas acidas. Tomando en cuenta que en estudios anteriores las muestras fueron de 10 y 28 casos mientras que nuestro estudio fue de 100 casos y que hubo una diferencia clara en el porcentaje de casos que expresaban mucinas acidas, lo más recomendable s volver a abordar los casos de gastritis folicular con una muestra más grande.

11. BIBLIOGRAFIA

1.- Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26 Suppl 1:31-34.

2.- Correa P, Piazuolo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar; 105 (3):493-498.

3.- Walker MM. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? *GUT* 2003 Jan;52(1):1-4.

4.- Matsukura N, Susuki K, KawachiT, Aoyagi M, Sugimura T, Kitaoka H et al. Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation to complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1980 Aug;65(2):231-40.

5.- Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, Teuchmann S et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994 May 1;57(3):324–329.

6.- Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolo's C, Garcia E et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC y MUC6) expression. *Cancer Res.* 1999 Mar 1;59(5):1003-1007.

7.- Cohen MC, Rúa EC, Balcarce N, Drut R. Sulfomucins in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis in children. Is this incipient intestinal metaplasia? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000 Jul;31(1):63-67.

8.- Smit R, Lespi P, Drut R. Presencia de sulfomucinas en gastritis crónica asociada a Helicobacter Pylori. Revista Española de Patología. 2005; 38(1):26-28.

9.- <http://webs.uvigo.es/mmegias/6-tecnicas/5-histoquimica.php>

10.- <http://www.diccionariomedico.net/diccionario-terminos>

11.- <http://lema.rae.es/drae/?val=edad>

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

	Biopsia	Sexo	Eda	Clínica	HyE	PAS	AA	H P
1	0017-13	F	53	Dispepsia, dolor, IVO.	Gastritis crónica, actividad leve	*	*	*
2	0049-13	F	88	Dispepsia, dolor.	Gastritis crónica, actividad leve	+	+	+
3	0065-13	F	59	Dolor crónico	Gastritis crónica actividad severa	+	+	+
4	3901-13	M	60	Nausea	Gastritis crónica inactiva	+	+	+
5	3902-13	F	24	Dolor epigástrico urente	Gastritis crónica, actividad leve	+	-	+
6	3903-13	M	45	Dolor epigástrico urente	Gastritis crónica inactiva	+	-	-
7	3904-13	F	75	Dolor epigástrico, SXTD	Gastritis crónica inactiva	+	-	-
8	3905-13	M	67	Nausea y dispepsia	Gastritis crónica inactiva	+	+	+
9	3907-13	F	29	Asintomático.	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
10	3947-13	M	72	Dolor y nausea	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
11	3987-13	F	33	Dolor epigástrico	Gastritis folicular actividad moderada	+	+	-
12	3998-13	M	68	Dolor y dispepsia	Gastritis folicular actividad moderada	*	**	**
13	4046-13	F	80	Nausea y reflujo	Gastritis crónica actividad leve	+	-	-
14	4047-13	F	37	Datos de EAP	Gastritis crónica leve inactiva	+	+	-
15	4076-13	F	41	Dispepsia y nausea	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+
16	4095-13	F	53	Nausea y reflujo	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
17	4097-13	F	17	No se cuenta	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
18	4136-13	F	32	No se cuenta	Gastritis crónica inactiva	+	+	+
19	4162-13	M	23	Dolor y nausea con EAP	Gastritis crónica actividad moderada	+	-	+
20	4209-13	F	39	No se cuenta	Gastritis crónica actividad moderada	+	-	+
21	4212-13	F	30	No se cuenta	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
22	4247-13	M	55	Asintomático	Gastritis crónica actividad intensa	+	+	+
23	4248-13	M	34	Hernia hiatal	Gastritis crónica actividad intensa	+	-	+
24	4257-13	M	68	Reflujo y nausea	Gastritis folicular actividad intensa	+	+	+
25	4258-13	M	27	Reflujo	Gastritis crónica actividad moderada	+	+	+
26	4268-13	M	37	Dispepsia	Gastritis crónica actividad leve	+	-	-
27	4269-13	F	16	Nausea	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
28	4293-13	F	78	Nausea	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
29	4311-13	F	58	Dolor y nausea	Gastritis folicular actividad leve	+	-	+
30	4317-13	M	73	Dolor y dispepsia	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+
31	4327-13	F	32	Dispepsia y nausea	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+
32	4347-13	F	80	Reflujo y nausea	Gastritis crónica actividad leve	**	*	*
33	4368-13	F	56	Dolor	Gastritis crónica actividad moderada	+	+	+
34	4370-13	M	30	Asintomático	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+
35	4573-13	F	20	Asintomático	Gastritis crónica inactiva	+	-	-
36	4629-13	M	59	Reflujo y nausea	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
37	4633-13	M	69	Dolor, nausea, dispepsia.	Gastritis crónica inactiva	+	-	-
38	4634-13	F	48	Nausea	Gastritis crónica inactiva	+	-	-
39	4661-13	F	76	Dolor nausea y EAP	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
40	4679-13	F	51	Datos de EAP	Gastritis folicular actividad moderada	+	-	+
41	4690-13	F	50	No se cuenta	Gastritis folicular actividad leve	+	-	+
42	4691-13	F	37	Nausea y dispepsia	Gastritis crónica actividad moderada	+	-	+
43	4692-13	F	31	Reflujo y nausea	Gastritis folicular actividad leve	+	-	+
44	4693-13	F	63	Dolor, ingesta de AINEs	Gastritis crónica actividad intensa	+	+	+
45	4729-13	F	39	Dolor dispepsia	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+
46	4753-13	M	51	No se cuenta	Gastritis folicular actividad moderada	+	-	+
47	4756-13	F	70	Dolor nausea	Gastritis crónica actividad leve	*	*	*
48	4758-13	M	51	Reflujo y datos de EAP	Gastritis crónica actividad leve	+	+	-
49	4759-13	F	52	Nausea y dolor	Gastritis crónica actividad leve	+	-	-
50	4760-13	M	78	Dolor y datos de EAP	Gastritis crónica actividad moderada	+	+	+
51	4788-13	F	71	No se cuenta	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
52	4794-13	M	21	Datos de EAP	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
53	4796-13	F	23	Datos de EAP	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
54	4797-13	F	58	Reflujo nausea y dolor	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+

55	4798-13	M	50	Nausea	Gastritis crónica actividad leve	**	**	**
56	4814-13	F	64	No se cuenta	Gastritis folicular actividad leve	+	-	-
57	4830-13	F	68	Dispepsia, dolor. No AINES	Gastritis crónica actividad intensa	+	-	+
58	4832-13	M	73	Regurgitación, dispepsia	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
59	4833-13	F	56	Nausea dolor	Gastritis crónica actividad moderada	+	-	+
60	4840-13	M	38	No se cuenta	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
61	4851-13	F	72	Reflujo	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
62	4852-13	F	--	No se cuenta	Gastritis folicular inactiva	+	+	-
63	4935-13	M	57	No se cuenta	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
64	4945-13	F	40	Dolor epigástrico	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
65	4946-13	F	35	Datos de EAP	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
66	4962-13	F	49	No se cuenta	Gastritis crónica actividad leve	+	+	-
67	4963-13	M	30	Disfagia	Gastritis crónica actividad leve	+	+	-
68	4970-13	F	21	Datos de EAP	Gastritis crónica actividad leve	+	+	-
69	5048-13	M	44	No se cuenta	Gastritis crónica inactiva	+	-	-
70	5049-13	F	59	Pirosis regurgitación dolor	Gastritis crónica actividad leve	+	+	-
71	5109-13	F	76	Dispepsia, dolor. Si AINES	Gastritis crónica actividad moderada	**	**	**
72	5110-13	F	32	Reflujo, pirosis, baja d peso	Gastritis crónica actividad leve	+	+	-
73	5133-13	F	63	Nausea reflujo	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
74	5134-13	F	26	Nausea y dispepsia	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
75	5135-13	F	57	Asintomática. No AINES	Gastritis crónica inactiva	**	**	**
76	0652-13	F	31	No se encontró	Gastritis crónica actividad moderada	+	-	+
77	0690-13	M	37	Dispepsia	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
78	1417-13	F	38	Dispepsia	Gastritis crónica inactiva	+	-	-
79	1551-13	M	57	Nausea reflujo	Gastritis crónica actividad leve	+	-	-
80	1632-13	M	33	Dolor y AINES	Gastritis folicular actividad intensa	+	+	+
81	2708-13	F	37	No se encontró	Gastritis crónica actividad leve	+	-	-
82	2800-13	F	24	Datos de EAP	Gastritis folicular actividad leve	+	-	+
83	2854-13	M	71	SXTD y dispepsia	Gastritis crónica inactiva	+	-	-
84	3141-13	M	52	SXTD y dispepsia	Gastritis crónica actividad intensa	+	-	+
85	3341-13	F	32	Asintomática	Gastritis crónica actividad moderada	+	-	+
86	3418-13	F	79	No se cuenta	Gastritis crónica actividad moderada	+	+	+
87	3459-13	F	67	No se cuenta	Gastritis folicular actividad leve	+	-	-
88	3566-13	M	22	Dispepsia dolor reflujo	Gastritis crónica actividad moderada	+	-	+
89	3582-13	M	61	Dolor reflujo	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
90	3632-13	F	79	Dispepsia	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
91	3644-13	F	27	Asintomática	Gastritis crónica inactiva	+	+	+
92	3643-13	M	23	Asintomático	Gastritis crónica inactiva	+	+	-
93	3667-13	M	60	Dispepsia dolor nausea	Gastritis crónica actividad moderada	+	+	+
94	3691-13	F	77	Dispepsia dolor nausea	Gastritis crónica actividad leve	+	+	-
95	3774-13	F	55	Dolor epigástrico	Gastritis crónica actividad leve	+	+	+
96	3773-13	M	20	Dolor epigástrico	Gastritis crónica inactiva	+	+	+
97	3797-13	F	53	Dispepsia dolor epigástrico	Gastritis crónica actividad intensa	+	-	-
98	0230-13	M	55	Dispepsia	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+
99	0215-13	F	60	Dolor epigástrico	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+
100	0343-13	f	70	Dolor epigástrico	Gastritis crónica actividad leve	+	-	+

Las que tiene asterisco resultado que si tenían metaplasia intestinal morfológica.