

Expresión de mucinas en gastrectomías por adenocarcinoma y su relación con el pTNM en un centro hospitalario de cuarto nivel de Bucaramanga, Colombia 2020-2024

Mucin expression in gastrectomies for adenocarcinoma and its relationship with pTNM in a fourth level hospital center in Bucaramanga, Colombia 2020-2024

Nelson Eduardo Hernández- Flórez¹ , David Alejandro Arroyo-Torres^{1*} , Julio Cesar Mantilla-Hernández¹ , Luis Alberto López-Romero^{1,2} , Tania Mendoza- Herrera¹ 

¹ Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

² Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia

Recibido: 22/07/2025. Aprobado: 21/11/2025

Resumen

Introducción: El cáncer gástrico es la quinta neoplasia más frecuente y la cuarta causa de muerte oncológica en el mundo. Analizar los perfiles inmunohistoquímicos de mucinas en esta neoplasia y sus lesiones precursoras podría correlacionarse con variables histológicas relevantes y aportar valor pronóstico en el contexto clínico-patológico.

Objetivo: Establecer la relación entre el perfil inmunohistoquímico de mucinas y la severidad del pTNM en gastrectomías por adenocarcinoma gástrico, recibidas en el laboratorio de patología de un hospital de cuarto nivel de Bucaramanga, 2020-2024. **Metodología:** Se trató de un estudio observacional analítico de tipo corte transversal en 41 muestras. Se evaluó la expresión de MUC1, MUC2 y MUC5AC en áreas tumorales y zonas de mucosa adyacente con metaplasia intestinal, correlacionando estos hallazgos con variables histológicas y parámetros del sistema pTNM. **Resultados:** La edad promedio de los casos fue 66,41 años y 72,56% eran de sexo masculino. La metaplasia intestinal tipo III se presentó en el 64,93% de casos (n =27), los cuales mostraron con mayor frecuencia variables de peor pronóstico; así mismo, en el área tumoral, 53,1% de casos (n=17) presentaron el fenotipo gástrico, el cual tendió a mostrar mayor profundidad de invasión y metástasis a distancia, sin una asociación estadísticamente significativa. **Conclusiones:** Se observaron patrones diferenciales de expresión de mucinas entre las zonas de metaplasia y el tumor. La metaplasia intestinal tipo III mostró mayor asociación con características histológicas de agresividad. No se evidenció una correlación estadísticamente significativa entre la expresión de mucinas y los parámetros del pTNM. Los hallazgos apoyan el posible uso de mucinas como marcadores de diferenciación y progresión tumoral en cáncer gástrico, aunque se requieren estudios adicionales para confirmar su utilidad clínica.

Palabras clave: Cáncer Gástrico; Mucinas; Metástasis linfáticas; Estadificación de Neoplasias; Inmunohistoquímica; Pronóstico.

 * Correspondencia: David Alejandro Arroyo-Torres, daalt1998@gmail.com, Universidad Industrial de Santander, Cra. 32 #29-31, Bucaramanga, Colombia.

Forma de citar: Hernández-Flórez NE, Arroyo-Torres DA, Mantilla-Hernández JC, López-Romero LA, Mendoza-Herrera T. Expresión de mucinas en gastrectomías por adenocarcinoma y su relación con el pTNM en un centro hospitalario de cuarto nivel de Bucaramanga, Colombia 2020-2024. Salud UIS. 2026; 58: e26v58a08. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.58.e26v58a08>



Abstract

Introduction: Gastric cancer is the fifth most common cancer and the fourth leading cause of cancer death worldwide. Analyzing the immunohistochemical profiles of mucins in this cancer and its precursor lesions could correlate with relevant histological variables and provide prognostic value in the clinical-pathological context. **Objective:** To establish the relationship between the immunohistochemical profile of mucins and the severity of pTNM in gastrectomies for gastric adenocarcinoma, received in the pathology laboratory of a fourth-level hospital in Bucaramanga, 2020-2024. **Methodology:** This was a cross-sectional observational analytical study of 41 samples. The expression of MUC1, MUC2, and MUC5AC was evaluated in tumor areas and adjacent mucosal areas with intestinal metaplasia, correlating these findings with histological variables and pTNM system parameters. **Results:** The average age of the cases was 66.41 years, and 72.56% were male. Type III intestinal metaplasia was present in 64.93% of cases ($n = 27$), which most frequently showed variables associated with a poorer prognosis. Likewise, in the tumor area, 53.11% of cases ($n = 17$) presented the gastric phenotype, which tended to show greater depth of invasion and distant metastasis, without a statistically significant association. **Conclusions:** Differential mucin expression patterns were observed between areas of metaplasia and tumor. Type III intestinal metaplasia showed greater association with histological features of aggressiveness. No statistically significant correlation between mucin expression and pTNM parameters was evident. The findings support the possible use of mucins as markers of tumor differentiation and progression in gastric cancer, although further studies are required to confirm their clinical utility.

Keywords: Gastric Cancer; Mucins; Lymphatic Metastases; Neoplasm Staging; Immunohistochemistry; Prognosis.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más común y la cuarta causa de mortalidad global relacionada¹; en Colombia para el 2020 fue la primera causa de mortalidad oncológica con 6.451 fallecidos². El pronóstico sigue siendo sombrío en nuestro medio por detección tardía, ya que no contamos con guía de pautas preventivas sistemáticas.

Las mucinas son una familia de glicoproteínas de alto peso molecular que pueden ser secretadas (MUC2, MUC5 o MUC6) o estar unidas a la membrana del epitelio gástrico haciendo parte del glicocáliz (MUC1). Tienen como función la formación de geles proteger la mucosa de factores mecánicos, químicos o microbiológicos externos, además de participar en vías de señalización celular que regulan otras moléculas. La sobreexpresión de algunas se ha reportado como presente en el proceso de carcinogénesis empleando mecanismos que antes servían como mecanismos de defensa, en el crecimiento y diseminación tumoral³.

En la mucosa sana se encuentran mucinas de tipo neutro como MUC1, MUC5AC y MUC6, cada una con una localización específica: MUC1 en la membrana celular del epitelio foveolar y en las glándulas mucosas; MUC5AC en las foveolas corporoantrales; y MUC6 en las glándulas antro pilóricas profundas y en las células mucosas del cuello del cuerpo gástrico⁴. A partir de factores predisponentes como la infección de *Helicobacter pylori* (HP), se favorece un ambiente proinflamatorio que se continúa con la secuencia descrita por Pelayo Correa con metaplasia intestinal, seguida por displasia intestinal y finalmente, CG⁵. Esta secuencia altera la expresión usual de mucinas causando la disminución de MUC5AC, sobreexpresión de MUC6 y producción de novo de MUC2, característica de la metaplasia intestinal⁶.

La metaplasia intestinal puede clasificarse en tres tipos según la mucina predominante: tipo I, con expresión de MUC1 y/o MUC5AC; tipo II, con expresión exclusiva de MUC2; y tipo III o mixto, que coexpresa MUC2 junto con MUC1 o MUC5AC. A su vez los adenocarcinomas gástricos se han clasificado en cuatro fenotipos: el gástrico, que muestra expresión exclusiva de MUC1, MUC5AC y/o MUC6; el intestinal, que expresa MUC2, MUC3, MUC4 y/o MUC13; el mixto; y el fenotipo nulo o no clasificable, que no expresa ninguna de las mucinas mencionadas⁷ (Tabla I). La frecuencia de presentación de estos varía entre las distintas series de casos, y los datos en la literatura son dispares respecto a cuál de ellos presenta mayor potencial metastásico⁸⁻¹¹.

Tabla 1. Fenotipos de adenocarcinoma gástrico según expresión de mucinas

Fenotipo	MUC5AC	MUC6	MUC2	MUC1	CD10	Descripción
Gástrico	+ / ±	+ / ±	–	+ / ±	–	Expresión de mucinas gástricas (MUC5AC, MUC6) con ausencia de marcadores intestinales (MUC2, CD10).
Intestinal	–	–	+	–	+	Expresión de mucinas intestinales (MUC2, CD10) con pérdida de mucinas gástricas.
Mixto	+ / ±	+ / ±	+	±	±	Coexpresión de mucinas gástricas e intestinales (MUC5AC/MUC6 junto con MUC2/CD10).
Nulo	–	–	–	–	–	Ausencia total de expresión de mucinas gástricas e intestinales.

MUC5AC: Glicoproteína de alto peso molecular MUC5AC; MUC6: Glicoproteína de alto peso molecular MUC6; MUC2: Glicoproteína de alto peso molecular MUC2; MUC1: Glicoproteína de alto peso molecular MUC1; CD10: Glicoproteína unida a la membrana

Dada la amplia evidencia disponible y considerando además la necesidad de generar conocimiento específico en nuestra población, se propuso realizar el presente estudio en el área metropolitana de Bucaramanga, utilizando muestras de gastrectomías remitidas al laboratorio de patología del Hospital Universitario de Santander para establecer la relación entre el perfil inmunohistoquímico de mucinas y la severidad del pTNM en gastrectomías por adenocarcinoma, entre 2020 y 2024. La caracterización de mucinas representa una herramienta simple y costo-efectiva para la identificación de patrones histológicos asociados a peor pronóstico¹².

Metodología

Tipo de estudio, población y muestra

Se trató de un estudio observacional analítico de tipo corte transversal con muestreo no probabilístico para determinar la asociación entre la expresión de las mucinas y las variables histopatológicas escogidas. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años sometidos a gastrectomía total o subtotal enviada para análisis histopatológico al laboratorio de Patología del H.U.S entre el año 2020 al 2024. Se excluyeron los pacientes con antecedente de tumor primario desconocido, antecedente de otra neoplasia de tracto gastrointestinal diferente a estómago, antecedente de tratamiento para patología oncológica y tumores con estirpe diferente a adenocarcinomas.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tuvo en cuenta los hallazgos de Wang et. al.¹³ Quienes evaluaron en 76 pacientes la asociación de MUC5AC con la presencia de metástasis a ganglios linfáticos como desenlace relacionado con peor pronóstico, determinando un Odds Ratio (OR) calculado de 0,08 y un porcentaje de no expuestos positivos de 90%, teniendo un tamaño de muestra mínimo de 36 especímenes con adición por pérdidas del 10% (4 especímenes) para un total de 40 gastrectomías.

Procedimiento

Tinción inmunohistoquímica y evaluación de la expresión de MUC

Se usaron tres clases de mucinas que fueron adquiridas a la casa comercial ZETA Corporation en forma de anticuerpo monoclonal primario murino: MUC-1 (ZM32) (concentración 0,5 ml), MUC-2 (Ccp58) (Concentración 0,5 ml) y MUC-5AC (ZM148) (concentración 0,5 ml) cada uno de los cuales se acompañaron por buffer, transportador de proteínas y conservante. Estas se almacenan a una temperatura de 2 a 8°C y tienen una expresión citoplasmática en el caso de MUC 1 y de membrana en MUC 2 y MUC5AC. El control de calidad para dichos compuestos se

realizó con un control positivo de tejido siendo carcinoma de mama para MUC1, carcinoma de colon para MUC2 y carcinoma gástrico para MUC5 aportados por el histotecnólogo.

Recolección de datos

Se revisaron los reportes histopatológicos de 41 pacientes contenidos en el archivo del Departamento de Patología que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos, de los cuales 40 disponían además de datos sociodemográficos. A cada caso se le asignó un número consecutivo, con el cual se registraron los datos en una base de datos en Excel, sin incluir nombres, documentos de identidad ni otros datos personales. Posteriormente, se recuperaron los bloques de parafina correspondientes para obtener seis láminas por paciente: tres con inmunohistoquímica de mucinas en el área adyacente al tumor y tres en el área tumoral. La evaluación histológica se efectuó empleando el Sistema OLGA para la graduación de la atrofia, el Sistema OLGIM para la metaplasia intestinal y la Clasificación de Viena para la valoración de la displasia epitelial. El subtipo histológico del adenocarcinoma se estableció de acuerdo con la Clasificación Histológica de la WHO (2019), complementándose con la determinación del patrón de expresión de cada mucina. La revisión histológica y la interpretación inmunohistoquímica fueron realizadas por un residente de segundo año, junto con un patólogo que cuenta con más de 35 años de experiencia en la lectura de biopsias gástricas. En los casos con discrepancia en el patrón de marcación, la lámina fue revisada por un tercer evaluador con experiencia en el tema. No se realizó estudio de variabilidad interobservador. Los datos derivados del análisis se consignaron en una base de datos en Excel diseñada específicamente para este estudio.

Análisis estadístico

Análisis univariado

El análisis se realizó a partir de las variables recolectadas tanto en la historia clínica de ingreso al H.U.S, como en la evaluación histológica y en la descripción quirúrgica registrada en el departamento de Patología. Las variables fueron analizadas según su nivel de medición: se calcularon medias o medianas para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas o nominales, acompañadas de sus respectivos intervalos de confianza del 95%. La comparación entre grupos se efectuó previa verificación de la normalidad de los datos, utilizando la prueba de Mann-Whitney o la prueba t para variables cuantitativas, y las pruebas de chi-cuadrado (χ^2) o Fisher para variables cualitativas. Se consideraron estadísticamente significativas aquellas diferencias con un valor de $p < 0,05$.

Análisis bivariado

Se exploró la asociación entre el fenotipo tumoral y cada una de las variables independientes del sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (pTNM), se empleó regresiones logísticas simples, teniendo como medidas de efecto el cálculo de (OR), se escogieron las que mostraron un mayor valor en el estimador definida por un valor de $p < 0,20$, las cuales de requerirlo fueron posteriormente dicotomizadas de acuerdo con los valores descritos en la literatura. La información la cual se exportó y analizó con STATA 12,0. Todas las pruebas a dos colas y se consideró significativo un valor menor 0,05.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por parte del Comité Técnico Científico de Investigación del H.U.S. (Acta No 02 del 28 de febrero de 2024) y el Comité de Ética en Investigación Científica (CEINCI) (Acta No 06 del 12 de abril de 2024) de la Universidad Industrial de Santander, respecto al tipo de diseño y metodología.

Resultados

En total se realizó el análisis sociodemográfico de 40 pacientes con sus respectivas gastrectomías y adicionalmente se añadió 1 gastrectomía sin datos clínicos. El 72,5% ($n=29$) fueron pacientes del género masculino; más de la mitad reportaron antecedente de tabaquismo, un tercio refirió consumo crónico de alcohol y 10,2% ($n=4$) tenían antecedentes familiares de CG (**Tabla 2**).

Tabla 2. Análisis descriptivo de datos clínicos

Variable	% (n) (40)
Edad promedio $\pm$ D.E.	66,41 $\pm$ 12,60
Sexo	
Femenino	27,52 (11)
Masculino	72,56 (29)
Antecedentes toxicológicos	
Alcoholismo	26,84 (11)
Tabaquismo	51,23 (21)
Antecedentes familiares de CG	10,26 (4)

D.E: Desviación estándar

La presencia de *HP* en los especímenes fue inocua con solo un caso positivo (2,43%, $n=1$) y en muy escasa cantidad. En los hallazgos histológicos referentes a patología preneoplásica en áreas adyacentes de tumor, la metaplasia intestinal moderada y la displasia leve fueron los dos más comunes, siendo identificadas en 56,13% ($n=23$) y 39,02% ($n=16$) respectivamente. El promedio del diámetro mayor en lesión tumoral fue de 5,33 cm; el subtipo histológico más común fue el tubular (53,65%, $n=22$) seguido por el mixto (24,42%, $n=10$) mostrando grados histológicos 2 y 3 en proporciones similares. El promedio de número de ganglios linfáticos comprometidos por tumor fue 6,22. (**Tabla 3**).

Tabla 3. Análisis descriptivo de datos histopatológicos

Variable	% (n)
Presencia de <i>H. Pylori</i> .	
+/++++	2,43 (1)
++/++++	0
+++ /++++	0
++++/++++	0
Atrofia	
Leve	7,32 (1)
Moderada	9,76 (4)
Severa	2,44 (1)
Metaplasia intestinal	
Leve	29,27 (12)
Moderada	56,13 (23)
Severa	14,63 (6)
No valorable	4,88 (2)
Displasia	
Leve	39,02 (16)
Severa	36,59 (15)
Subtipo histológico de adenocarcinoma	
Tubular	53,66 (22)
Mixto	24,39 (10)

Mucinoso	9,76 (4)
Pobremente cohesivo	12,2 (5)
Grado de diferenciación tumoral	
Bien diferenciado	0
Moderadamente diferenciado	53,66 (22)
Pobremente diferenciado	46,39 (19)
Promedio de diámetro tumoral mayor $\pm$ D.E.	5,33 $\pm$ 2,64
Promedio de ganglios linfáticos positivos $\pm$ D.E.	6,22 $\pm$ 8,76

D.E: Desviación estándar

Análisis descriptivo de variables en función de expresión de mucinas en área de metaplasia

La metaplasia intestinal tipo III fue la más prevalente, con 64,93% (n=27) de los casos. Esta se relacionó con los subtipos histológicos tubular y mixto, y mostró mayor frecuencia de variables asociadas a peor curso clínico, como profundidad de invasión hasta la serosa (61,94%, n=25), invasión linfovascular (61,23%, n=19), perineural (68,75%, n=11), necrosis tumoral (73,94%, n=17), metástasis ganglionares (68,93%, n=20) y metástasis a distancia (60%, n=3) (**Tabla 4**). Predominó el patrón inmunohistoquímico con positividad intensa para MUC1 y MUC2, junto con ausencia de MUC5AC. Por su parte, la metaplasia tipo I se presentó en los mismos subtipos de adenocarcinoma, aunque con mayor promedio de ganglios linfáticos comprometidos y diámetro metastásico promedio superior (1,14 cm).

Tabla 4. Variables en función de expresión de mucinas en área de metaplasia

Tipo metaplasia intestinal	Invasión linfovascular	Invasión perineural	Necrosis tumoral	Metástasis a ganglios linfáticos	Promedio de ganglios linfáticos positivos	Metástasis a distancia
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	Promedio $\pm$ D.E.	% (n)
Tipo I	25,81 (8)	18,84 (3)	17,42 (4)	24,11 (7)	7,78 $\pm$ 14,72	40 (2)
Tipo II	12,92 (4)	12,51 (2)	8,73 (2)	6,92 (2)	6,75 $\pm$ 8,30	0
Tipo III	61,23 (19)	68,75 (11)	73,94 (17)	68,93 (20)	5,96 $\pm$ 6,64	60 (3)

D.E: Desviación estándar

Análisis descriptivo de variables en función de expresión de mucinas en área tumoral

En la clasificación fenotípica de los tumores según la expresión de mucinas, el gástrico fue el más frecuente (52,52%, n=22), seguido del mixto (42,51%, n=17). El primero presentó un diámetro tumoral promedio mayor (5,98 cm) y predominio de los subtipos tubulares y pobremente cohesivos. Asimismo, mostró mayor frecuencia de invasión linfovascular (53,11%, n=17), necrosis tumoral (58,33%, n=14), metástasis ganglionares (53,32%, n=16), metástasis a distancia (66,74%, n=4) y peor grado de diferenciación tumoral (**Tabla 5**). En el análisis comparativo entre los fenotipos tumorales y los subtipos histológicos de adenocarcinoma, se observó que el fenotipo gástrico predominó en los tubulares (n=15) y pobremente cohesivos (n=4), mientras que el fenotipo mixto se asoció principalmente con los adenocarcinomas tubulares (n=5) y mixtos (n=7).

Tabla 5. Variables en función de expresión de mucinas en área tumoral

Fenotipo	Presencia de invasión linfovascular	Presencia de invasión perineural	Presencia de necrosis tumoral	Presencia de metástasis a ganglios linfáticos	Promedio de ganglios linfáticos comprometidos	Presencia de metástasis a distancia
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	Promedio $\pm$ D.E.	% (n)
Gástrico	53,11 (17)	38,94 (7)	58,33 (14)	53,32 (16)	6,76 $\pm$ 10,60	66,74 (4)
Intestinal	0	0	0	0	0	0
Mixto	40,62 (13)	55,51 (10)	37,54 (9)	40 (12)	5,35 $\pm$ 6,92	33,31 (2)
Nulo	6,23 (2)	5,62 (1)	4,21 (1)	6,73 (2)	8 $\pm$ 5,66	0

D.E: Desviación estándar

El fenotipo mixto mostró mayor invasión perineural (55,51%, n=10) y compromiso hasta la serosa (29%, n=12); sin embargo, fue el gástrico el que alcanzó órganos adyacentes hasta en el 76,94% (n=10) de los casos. Únicamente dos casos mostraron el fenotipo nulo, sin embargo, fue el grupo con mayor promedio de ganglios linfáticos comprometidos (8 $\pm$ 5,66) y con mayor diámetro de metástasis ganglionar con 2,65 cm. Al tomar en cuenta el tipo de expresión y grado de diferenciación, MUC2 fue la que se expresó con mayor frecuencia en tumores moderadamente (63,61%, n=26) y pobremente diferenciados (68,42%, n=28).

Análisis bivariado entre variables de expresión en mucinas y variables de pTNM

Para realizar el análisis bivariado se tomó en cuenta las mucinas expresadas con mayor frecuencia en área de tumor o fenotipos tumorales y las tres variables de pTNM; no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa por valores de $p > 0,05$ así como intervalos de confianza que incluían el 1 (Tabla 6 y 7). De igual modo, al comparar el tamaño tumoral entre los tres grupos de metaplasia intestinal y entre los diferentes fenotipos tumorales, tampoco se observó diferencia significativa.

Tabla 6. Análisis bivariado a través de regresiones logísticas simples entre mucinas expresadas en área tumoral con variables de pTNM

Expresión en área tumoral	Profundidad de invasión		Metástasis a distancia	
	O.R. (IC 95%)	P*	O.R. (IC 95%)	P*
MUC 1	1,10 (0,38 – 3,19)	0,853	1,04 (0,22 – 4,98)	0,953
MUC 2	0,66 (0,16 – 2,71)	0,565	0,83 (0,07 – 8,70)	0,879
MUC5AC	0,62 (0,22 – 1,75)	0,372		

O.R: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; P*: Prueba de Wald del modelo de regresión logística simple; MUC1: Glicoproteína de alto peso molecular MUC1; MUC2: Glicoproteína de alto peso molecular MUC2; MUC5AC: Glicoproteína de alto peso molecular MUC5AC

Tabla 7. Análisis bivariado a través de regresiones logísticas simples entre fenotipo tumoral con variables de pTNM

Fenotipo	Profundidad de invasión		Metástasis a ganglios linfáticos		Metástasis a distancia	
	O.R. (IC 95%)	P*	O.R. (IC 95%)	P*	O.R. (IC 95%)	P*
Gástrico	2,08 (0,74 – 5,83)	0,161	1,06 (0,25 – 4,43)	0,929	2,11 (0,34 – 13,09)	0,420
Mixto	0,55 (0,19 – 1,52)	0,253	0,63 (0,15 – 2,65)	0,530	0,66 (0,10 – 4,13)	0,663
Nulo	0,60 (0,06 – 5,60)	0,657				

O.R.: Odds Ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; P*: Prueba de Wald del modelo de regresión logística simple

Discusión

Hallamos un claro predominio de pacientes masculinos, con antecedentes de tabaquismo y consumo de alcohol, y escasa presencia de infección por *HP*. Por medio de la clasificación de mucinas, la metaplasia intestinal tipo III y el fenotipo tumoral gástrico, fueron los subtipos más comunes y relacionados en mayor número de casos con invasión tumoral profunda, compromiso linfovascular, necrosis tumoral, metástasis ganglionares y a distancia. Estas lesiones mostraron en su mayoría un patrón expresión inmunohistoquímica intensa de MUC1, MUC2 variable y ausencia de MUC5AC.

La incidencia del CG es aproximadamente el doble en hombres que, en mujeres, siendo particularmente evidente en países asiáticos como Mongolia, Japón y Corea del Sur^{14, 15}. En Colombia, un estudio retrospectivo llevado a cabo en la Clínica Las Américas de Medellín evaluó 130 casos de gastrectomía evidenciando un predominio del sexo masculino, con edad promedio de 62,2 años y donde el 20% de los pacientes tenía antecedentes familiares de CG y el 30% presentaba infección por *HP*¹⁶.

La presencia de *HP* en nuestra población fue llamativamente baja. En contraste, Gómez y colaboradores en 2012, reportaron infección por *HP* en el 50 % de los pacientes menores de 40 años y en el 75,2 % de los mayores de 40 años con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico¹⁷. A pesar de estar bien establecido su papel en la carcinogénesis gástrica, varios factores podrían explicar su baja detección en nuestro estudio: en primer lugar, el uso previo de antibióticos no evaluado en las historias clínicas, el tiempo de isquemia postquirúrgica, inadecuada fijación de especímenes quirúrgicos, o errores en la evaluación histológica del área adyacente al tumor por los observadores. En las zonas tumorales, el microambiente puede volverse hostil para la supervivencia del bacilo por disfunción de células parietales (con consecuente cambio en el pH), pérdida de nichos epiteliales por metaplasia intestinal o neoplasia, crecimiento desorganizado y acelerado del tumor, la hipoxia y los cambios inmunológicos, incluida la infiltración por macrófagos asociados a tumor, células dendríticas y linfocitos T reguladores^{18,19}. Otros microorganismos de la microbiota gástrica podrían desempeñar un papel en la oncogénesis como *Fusobacterium nucleatum* que ha sido asociado con un peor pronóstico en CG incluso luego de la erradicación de *HP*²⁰; incluso esta pasa a un segundo plano en investigaciones como la de Oosterlinck donde microorganismos como *Neisseria*, *Prevotella* y *Veillonella*, comúnmente presentes en la flora oral, se encuentran aumentados y modifican la microbiota en tumores con expresión de MUC13 un marcador de fenotipo intestinal asociado a un peor pronóstico. En contraparte, los adenocarcinomas con altos niveles de MUC2 y niveles intermedios de MUC4 muestran una disminución de *Streptococcus* y una abundancia de *Lactobacilos* mejorando la supervivencia⁷.

La prevalencia global de lesiones preneoplásicas como gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia han sido calculadas en 25,4 %, 16,2 % y 2 %, respectivamente siendo más frecuentes en países con incidencia media-alta de CG ($p < 0,01$) y en pacientes infectados por *HP* ($p < 0,01$)²¹⁻²³. En Colombia, Carlosama y colaboradores aplicaron el sistema OLGA como marcador de riesgo para CG, en un estudio de casos y controles realizado con población del suroccidente del país. Encontraron metaplasia intestinal en el 59 % de los casos, gastritis crónica atrófica en el 23 %, displasia en el 10 % y adenocarcinoma gástrico en el 8 %, sin diferencias significativas en la infección por *HP* entre casos y controles²⁴.

Nuestros hallazgos, caracterizados por una expresión difusa de MUC1, expresión variable de MUC2 y ausencia de MUC5, son coherentes con el cambio fenotípico hacia rasgos intestinales descrito por Correa, en el cual se observa una disminución progresiva de las mucinas gástricas y un aumento de las mucinas intestinales (sialomucinas y sulfomucinas)⁶; sin embargo, son contrarios a los hallazgos de estudios similares realizados en nuestro continente como el de Peraza y colaboradores donde MUC5 y MUC2 fueron de las principales mucinas expresadas²⁵. En nuestro trabajo la metaplasia intestinal tipo III o incompleta (MII) fue la más frecuente, hallazgo vinculado con riesgo cinco veces superior de progresión a cáncer gástrico o displasia en comparación con la forma completa. Al contrastarla con otros subtipos de metaplasia en poblaciones occidentales, la tipo III muestra un riesgo significativamente mayor frente a la tipo II y I para dichos desenlaces (RR: 4,65; IC 95 %: 2,30–9,42)²³.

En cuanto a cuantificación del estadio tumoral, Mantziari en 2023 muestra la excelente capacidad discriminatoria de la clasificación pTNM en su octava edición, evidenciando una disminución en la supervivencia a medida que aumenta el estadio tumoral. Esta clasificación ha sido validada en América, Europa y Asia a partir de múltiples bases de datos¹⁵. En nuestro continente se han realizado diferentes investigaciones en cada uno de los componentes de la clasificación: tamaño, metástasis ganglionares y metástasis a distancia. Universidades de Bogotá en colaboración con el Instituto Nacional de Cancerología analizaron una cohorte de 332 pacientes sometidos a gastrectomía por CG, en la cual se reportó un tamaño tumoral promedio de 5 centímetros²⁶; por su parte Tapia en Chile, encontró un tamaño promedio de 65,4 milímetros, resultados comparables con nuestro trabajo²⁷. Finalmente, una cohorte retrospectiva surcoreana que incluyó 655 pacientes sometidos a gastrectomía total por adenocarcinoma del tercio proximal gástrico observó que los tumores de 4,1 centímetros o más se asociaron con una mayor incidencia de metástasis ganglionares (40,0 %) en comparación con los tumores de tamaño menor a este tamaño (20,4 %)¹⁶.

De forma similar, Song y colaboradores identificaron una mayor frecuencia de los fenotipos intestinal y mixto. En el primero 20% fueron tumores pobremente diferenciados, pero notaron una mayor profundidad de invasión en el segundo, teorizando que una pérdida progresiva de la arquitectura glandular facilita la invasión a submucosa asociándose con un mayor riesgo de metástasis ganglionares, un hallazgo reflejado en nuestra serie con mayor promedio de ganglios linfáticos positivos en dicho subgrupo⁸. Observamos además una tendencia donde el promedio de tamaño tumoral en los adenocarcinomas con fenotipo mixto fue el menor (4,07 cm), y que los tumores con tamaño inferior a este punto de corte presentaron 5,5 veces más probabilidad de tener dicho fenotipo ($p=0,014$; IC 95 %: 1,41–21,37).

Respecto a las mucinas estudiadas en este trabajo, Wang anota que la expresión de MUC2 se asocia de forma estadísticamente significativa con tumores de mayor grado histológico pero menor incidencia de invasión linfovascular; pero MUC5AC al ser expresado muestra menor frecuencia de metástasis ganglionares, con mayor profundidad de invasión tumoral y alto grado. La expresión de MUC1 se relacionó significativamente con invasión vascular y linfática, metástasis ganglionares, subtipo histológico difuso, enfermedad avanzada y presencia de metástasis a distancia en comparación con los casos negativos²⁸.

La mayoría de los estudios sobre estrategias terapéuticas orientadas por mucinas se han realizado con modelos murinos o in vitro, principalmente con adenocarcinoma de páncreas donde MUC1 desempeña un papel fundamental. En los últimos cinco años, esta molécula se ha consolidado como la diana terapéutica más prometedora debido a su sobreexpresión y glicosilación aberrante²⁹, lo que ha impulsado el desarrollo de radiofármacos, nanomedicinas, vacunas terapéuticas e inmunoterapias celulares como CAR-T y CAR-M; entre estas, el anticuerpo TAB004 se configura como el más prometedor³⁰. Las mucinas aún no se emplean de forma rutinaria en la toma de decisiones terapéuticas, y una terapia dirigida con eficacia clínica comprobada todavía no se ha alcanzado.

De las principales fortalezas de este estudio radica en su enfoque regional, ya que se desarrolló en una zona con alta prevalencia de CG. Además, a pesar de un tamaño muestral limitado ($n=41$), los resultados obtenidos en cuanto al perfil inmunohistoquímico de MUC1, MUC2 y MUC5AC son concordantes con los reportados en metaanálisis y revisiones sistemáticas internacionales, lo que respalda su validez externa. Los costos de inmunohistoquímica y el bajo número de muestra imposibilitaron el análisis multivariado para establecer asociaciones. Entre los posibles

sesgos se encuentra el de selección, ya que tomamos en cuenta un único centro de referencia y no un registro poblacional, así mismo no se puede descartar la presencia del sesgo de medición, dado que la interpretación inmunohistoquímica sujeta a variabilidad interobservador.

El CG continúa siendo una patología de alta prevalencia a nivel mundial y en nuestra población, con una fuerte asociación a factores de riesgo como el tabaquismo y el consumo de alcohol. En este contexto, las mucinas permiten identificar patrones vinculados a un comportamiento biológico más agresivo. El estudio de las mucinas no solo aporta valor diagnóstico complementario, sino que también contribuye a una mejor comprensión de los procesos de diferenciación tumoral y a una potencial estratificación pronóstica en los adenocarcinomas gástricos.

Si bien no hubo asociación entre la expresión de las mucinas y las variables histopatológicas, los hallazgos permiten plantear hipótesis relevantes sobre el posible papel de estos marcadores en la progresión del CG. Se refuerza la necesidad de continuar esta línea de investigación mediante estudios multicéntricos, con mayor poder estadístico y análisis multivariados que permitan confirmar estas observaciones y profundizar en su utilidad pronóstica.

Conclusiones

Se identificó un patrón inmunohistoquímico común en las áreas de metaplasia intestinal y tumorales, caracterizado por expresión difusa de MUC1, expresión variable de MUC2 y ausencia de MUC5AC, perfil compatible con metaplasia intestinal tipo III y con un fenotipo tumoral mixto. Estas variantes, ampliamente asociadas en la literatura con peor pronóstico, se relacionaron en nuestro estudio con características morfológicas desfavorables, invasión profunda, necrosis, compromiso linfovascular y afectación ganglionar, aunque sin alcanzar significancia estadística debido al tamaño de la muestra.

Contribución de autores

NE, DA diseñaron y desarrollaron el estudio, realizaron informe y manuscrito. JC realizó asesoría temática. LA, TM asesoraron el análisis estadístico y metodológico. Todos los autores leyeron, editaron y aprobaron el manuscrito.

Consideraciones éticas

El tratamiento de la información del presente estudio se realizó teniendo en cuenta los lineamientos internacionales para la protección y cumplimiento de los derechos humanos tomando como guía lo establecido en el informe Belmont y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Este se clasifica como un estudio “sin riesgo” de acuerdo con el literal “A” del artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y la Declaración de Helsinki.

Conflicto de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Financiación

Este estudio no recibió ningún tipo de financiación.

Apoyo Tecnológico de IA

Los autores informan que no usaron Inteligencia Artificial, modelo de lenguaje, aprendizaje automático o tecnologías similares para crear o ayudar con la elaboración o edición de cualquiera de los contenidos de este manuscrito.

Referencias

1. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, Ikuta K, Bisignano C, Shakeri R, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(1): 42–54. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30328-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30328-0)
2. Barreto CP, Limas LM, Porras A, Rico Mendoza A. Carga de enfermedad de cáncer gástrico desde 2010 hasta 2019 en Tunja, Boyacá, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2023; 38(1): 12–8. doi: <https://doi.org/10.22516/25007440.916>
3. Bhatia R, Gautam SK, Cannon A, Thompson C, Hall BR, Aithal A, et al. Cancer-associated mucins: role in immune modulation and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2019; 38(1-2): 223–236. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-018-09775-0>
4. Battista S, Ambrosio MR, Limarzi F, Gallo G, Saragoni L. Molecular Alterations in Gastric Preneoplastic Lesions and Early Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13): 6652. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22136652>
5. Correa P, Piazuelo MB. Cáncer gástrico: el enigma colombiano. *Rev Col Gastroenterol*. 2010; 25(4): 334–337. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572010000400001&lng=en
6. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(3): 493–8. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.728>
7. Oosterlinck B, Ceuleers H, Arras W, De Man JG, Geboes K, De Schepper H, et al. Mucin-microbiome signatures shape the tumor microenvironment in gastric cancer. *Microbiome*. 2023; 11(1): 86. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01534-w>
8. Song K, Yang Q, Yan Y, Yu X, Xu K, Xu J. Gastric mucin phenotype indicates aggressive biological behaviour in early differentiated gastric adenocarcinomas following endoscopic treatment. *Diagn Pathol*. 2021; 16(1): 62. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01122-2>
9. Hu L, Su W, Guo X, Xu T, Wang H, Yu M. Prognostic role of MUC-2 expression in patients with gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(10): 3700–3708. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202105_25936
10. Kim YI, Pecha RL, Keihanian T, Mercado M, Peña SV, Lang K, et al. MUC1 Expressions and Its Prognostic Values in US Gastric Cancer Patients. *Cancers*. 2023; 15(4): 998. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15040998>
11. Kim DH, Shin N, Kim GH, Song GA, Jeon TY, Kim DH, et al. Mucin expression in gastric cancer: reappraisal of its clinicopathologic and prognostic significance. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137(8): 1047–53. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0193-OA>
12. Lewis D, Jimenez L, Mansour MH, Horton S, Wong WWL. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Studies on Gastric Cancer Screening. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(13): 2353. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16132353>
13. Wang RQ, Fang DC. Alterations of MUC1 and MUC3 expression in gastric carcinoma: relevance to patient clinicopathological features. *J Clin Pathol*. 2003; 56(5): 378–84. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.56.5.378>
14. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*. 2022; 47: 101404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101404>

15. Mantziari S, St Amour P, Abboretti F, Teixeira-Farinha H, Gaspar Figueiredo S, Gronnier C, et al. A Comprehensive Review of Prognostic Factors in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(5): 1628. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15051628>
16. Montoya M, Gómez R, Ahumada F, Martelo A, Toro J, Pérez E, et al. Caracterización de 130 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico en el Instituto de Cancerología–Clínica Las Américas de Medellín. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2016; 20(2): 73–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2016.01.002>
17. Gómez M, Otero W, Caminos JE. Cáncer gástrico en pacientes jóvenes en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2012; 27(3): 166–72. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572012000300004&lng=en
18. Shah SAR, Mumtaz M, Sharif S, Mustafa I, Nayila I. Helicobacter pylori and gastric cancer: current insights and nanoparticle-based interventions. *RSC Adv*. 2025; 15(7): 5558–70. doi: <https://doi.org/10.1039/d4ra07886a>
19. Li Z, Zhang W, Bai J, Li J, Li H. Emerging Role of Helicobacter pylori in the Immune Evasion Mechanism of Gastric Cancer: An Insight Into Tumor Microenvironment-Pathogen Interaction. *Front Oncol*. 2022; 12: 862462. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.862462>
20. Liu Z, Zhang D, Chen S. Unveiling the gastric microbiota: implications for gastric carcinogenesis, immune responses, and clinical prospects. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2024; 43(1): 118. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03034-7>
21. 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. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/434039>
22. Wei N, Zhou M, Lei S, Zhong Z, Shi R. A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk. *Cancer Cell Int*. 2021; 21(1): 173. doi: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01869-0>
23. Mulder DT, Hahn AI, Huang RJ, Zhou MJ, Blake B, Omofuma O, et al. Prevalence of Gastric Precursor Lesions in Countries With Differential Gastric Cancer Burden: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024; 22(8): 1605–1617.e46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.02.023>
24. Carlosama YH, Acosta CP, Sierra CH, Rosero CY, Bolaños HJ. The Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) system as a marker for gastric cancer and dysplasia in a Colombian population at risk: A multicenter study. *Biomedica*. 2023; 43: 30–40. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.6995>
25. Peraza S, Gutiérrez Y, Castillo A, Márquez R, Shimizu A, López G, et al. Expresión de mucinas: MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6, HGM y CD10 en carcinomas gástricos y lesiones pre-neoplásicas adyacentes. *Gen*. 2015; 69(3): 64–70. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032015000300003&lng=es
26. Oliveros R, Pinilla RE, Sánchez R, Facundo H, Sánchez EF, Buitrago DA. Morbilidad y mortalidad en pacientes llevados a gastrectomía por cáncer gástrico. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2023; 38(3): 459–467. doi: <https://doi.org/10.30944/20117582.2272>
27. Tapia Ó, Roa JC, Manterola C, Puga V, Villaseca M, Araya JC. Factores asociados al pronóstico de pacientes operados por cáncer gástrico avanzado. *Revista chilena de cirugía*. 2011; 63(2): 154–61. doi: <https://doi.org/10.4067/S0718-40262011000200005>
28. Wang S, Mu Y, Zhang J, Wang C. Prognostic and clinicopathological significance of mucin family members expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2025; 14: 1512971. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1512971>

29. Sun L, Zhang Y, Li W, Zhang J, Zhang Y. Mucin Glycans: A Target for Cancer Therapy. *Molecules*. 2023; 28(20): 7033. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules28207033>
30. Bose M, Sanders A, De C, Zhou R, Lala P, Shwartz S, et al. Targeting tumor-associated MUC1 overcomes anoikis-resistance in pancreatic cancer. *Transl Res*. 2023; 253: 41-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.08.010>