



**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL GENERAL DR MIGUEL PEREZ CARREÑO**

**POLIMORFISMO -1082 A>G DEL GEN DE INTERLEUQUINA-10 (*IL10*) Y
SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER GÁSTRICO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología

Gisel Fernández

Xiomara Martínez

Tutor: Isaac Olmos

Caracas, Noviembre 2019

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Isaac d+103 portador de la Cédula
de identidad N° 4.883.604, tutor del trabajo: poli+01-f01+0
-1082 AS del GEN DE INTELEGENCIA -10(710)
y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CANCER GASTRICO
realizado por el (los) estudiante (es)
Gisel fernandez y Xiomara Martinez

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.


Firma del Profesor

En caracas a los 03 días del mes de Diciembre de 2019

Prof. Isaac Olmos

Tutor de la Tesis

Mercedes Fernández Mestre

Co- tutora

Prof. Libia Pinto

Directora del Postgrado de Gastroenterología

Prof. Oswaldo Quijada

Coordinador del Postgrado de Gastroenterología

Prof. Fermin Gómez

Asesor Estadístico

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	4
INTRODUCCION.....	6
METODOLOGIA.....	19
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	32
REFERENCIAS.....	30
ANEXOS.....	36

POLIMORFISMO -1082 A>G DEL GEN DE INTERLEUQUINA-10 (*IL10*) Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER GÁSTRICO

Autores: Gisel Fernández, C.I 19.115.825 Sexo Femenino,

E-mail: giseldelv@hotmail.com, Telf: 0424-8243660

Martínez Ferrer Xiomara C.I. 19.001.092 Sexo: Femenino,

E-mail: Xiomy59@hotmail.com, Telf: 0426-9106543/0212-3512793.

Dirección: Hospital General Miguel Pérez Carreño. Especialización en Gastroenterología

Tutor: Isaac Olmos C.I:4.883.604 Sexo: Masculino, E-mail: dr.olmos-ijor@hotmail.com. Telf:

0416-8105509/0212-6321816 Dirección: Hospital General Miguel Pérez Carreño. Especialista en Gastroenterología.

RESÚMEN

Objetivo: Determinar si el polimorfismo -1082 A>G (*rs1800896*) del gen de *IL10* confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer gástrico presentes en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, evaluados en la unidad de gastroenterología en un centro de cuarto nivel Hospital General del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”. **Metodología:** Estudio descriptivo de corte transversal. El tratamiento estadístico, se realizó en base al cálculo de las frecuencias alélicas y genotípicas. La significancia estadística de las diferencias de frecuencias, entre el grupo de pacientes y controles, será estimada por la prueba de Chi cuadrado (X^2). La Muestra está constituida 22 pacientes mayores de edad de ambos sexos, no emparentados, con Cáncer gástrico. La edad promedio fue de 57,45 años, hay un predominio del sexo masculino 63,6%, las manifestaciones clínicas, en el 40,9% se registró pérdida de peso, el 63,6% tienen hábitos tabáquicos, en el 27,3% se reportó hábitos alcohólicos, 18,2% han presentado en algún momento infección por *helicobacter pylori*. Los hallazgos endoscópicos fueron 50%, clasificados como Borrmann III y el 45,5% se clasificaron como Borrmann IV, el genotipo AG (76,9%) y el alelo mutado G 53,8% presentaron la mayor frecuencia en los pacientes con cáncer gástrico, mientras que el genotipo AA 65,4% y el alelo A silvestre 77,9% presentaron la mayor frecuencia en los controles sanos.

Objective: To determine if the polymorphism -1082 A> G (*rs1800896*) of the *IL10* gene confers susceptibility to the development of gastric cancer present in patients diagnosed with gastric cancer, evaluated in the gastroenterology unit in a fourth level center of the IVSS General Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño ". **Methodology:** Descriptive cross-sectional study. The statistical treatment was performed based on the calculation of allelic and genotypic frequencies. The statistical significance of the frequency differences, between the group of patients and controls, will be estimated by the Chi-square test (X^2). The Sample is constituted by twenty-two 22 patients of legal age of both sexes, not related, with Gastric Cancer. The average age was 57.45 years, there is a 63.6% male predominance, clinical manifestations, weight loss was recorded in 40.9%, 63.6% have smoking habits, in 27.3% alcoholic habits were reported, 18.2% have presented at some time infection with *helicobacter pylori*. The endoscopic findings were 50%, classified as Borrmann III and 45.5% were classified as Borrmann IV, genotype AG 76.9% and the mutated G allele 53.8% presented the highest frequency in Gastric cancer patients, while genotype AA 65.4% and wild A allele 77.9% presented the highest frequency in healthy control

INTRODUCCION

El cáncer gástrico ocupa el quinto lugar en incidencia y el tercero en mortalidad entre todos los cánceres en el mundo ⁽¹⁾. A pesar de la disminución de la incidencia en algunas regiones del mundo, el cáncer gástrico sigue presentando un desafío clínico importante debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas, con pronóstico precario y opciones de tratamiento limitadas. El desarrollo del cáncer gástrico es un proceso complejo y multifactorial que implica una serie de factores etiológicos y múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas. Entre los factores predisponentes están la infección por *Helicobacter pylori*, alto consumo de sal, tabaquismo y, en un pequeño porcentaje de pacientes, un componente genético familiar. Más del 95 % de los casos de cáncer de estómago son adenocarcinomas ⁽²⁾.

Las variaciones individuales en el riesgo de cáncer gástrico se han asociado en la última década con variantes específicas de diferentes genes que están presentes en una proporción significativa de la población ⁽³⁾. Aproximadamente, el 99.9 % de la secuencia del ADN de dos individuos diferentes es la misma y una proporción significativa de las diferencias encontradas en los individuos, es decir, sus diferencias fenotípicas y/o susceptibilidades a ciertas enfermedades, radica en el 0.1% de variación. Este tipo de variación genética se conoce como polimorfismo genético ⁽⁴⁾. Los polimorfismos pueden modificar los efectos de las exposiciones ambientales y las interacciones genético-ambientales podrían explicar en parte la alta variación de la incidencia de cáncer gástrico en todo el mundo ⁽⁵⁾.

El estudio de la susceptibilidad a desarrollar cáncer gástrico incluye la variabilidad de genes involucrados en procesos críticos de la carcinogénesis gástrica, tales como: 1. La respuesta inmunitaria a la infección por *Helicobacter pylori*, incluyendo los receptores responsables del reconocimiento de esta bacteria y la activación de vías de señalización que inducen respuestas pro-inflamatorias y apoptóticas; 2. La protección de la mucosa gástrica, la metabolización y detoxificación de compuestos cancerígenos; y 3. La reparación del daño oxidativo y del ADN, la proliferación y adhesión celular ⁽⁵⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

El cáncer gástrico es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo. Esta enfermedad es el resultado final de un largo proceso multifactorial en el que interviene un elevado número de factores ambientales y genéticos. Como enfermedad genética, la variación individual en riesgo de cáncer ha sido asociada con variantes alélicas específicas de diferentes genes (polimorfismos), en los cuales se hallan los mecanismos moduladores que dan respuesta a la carcinogénesis y el riesgo de progreso de la misma ⁽⁶⁾. De esta manera, las investigaciones a nivel molecular se han enfocado en la detección de las alteraciones en la conformación de bases sobre genes de predisposición al desarrollo y progresión del cáncer gástrico ⁽⁶⁾. Estos estudios fueron realizados en diversas poblaciones donde la enfermedad es recurrente, basados inicialmente en la selección individual de polimorfismo de nucleótido simple en genes candidatos. Importantes marcadores moleculares han sido descritos y propuestos como marcadores pronóstico en este tipo de pacientes y permiten así el avance en el entendimiento del proceso neoplásico ⁽⁶⁾.

El estudio de los factores implicados en el desarrollo del cáncer gástrico es clave tanto en el entendimiento de la etiología del cáncer, así como en la identificación de las poblaciones de individuos que presentan mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad y que son pacientes que requieren de un seguimiento, atención y tratamiento precoces. Por lo que surge la siguiente interrogante:

Ante la problemática planteada surge la siguiente interrogante

¿Cuál es la relevancia del polimorfismo -1082 A>G (*rs1800896*) del gen de *IL10* para conferir susceptibilidad a desarrollar cáncer gástrico?

Justificación e importancia

El cáncer gástrico es el resultado de un proceso complejo multifactorial, para el cual actualmente se acepta un modelo de carcinogénesis de varios pasos. Además de la infección con *Helicobacter pylori*, que juega un papel importante, los factores ambientales, así como los factores de susceptibilidad genética son actores importantes en las diferentes etapas del proceso del cáncer gástrico. Las diferencias en el origen poblacional, la estructura demográfica, el desarrollo socioeconómico y el impacto de los estilos de vida de

globalización, ofrecen oportunidades para estudiar en este contexto la influencia de los polimorfismos genéticos en la susceptibilidad al cáncer gástrico⁽⁷⁾.

Los estudios de asociación genómica amplia deberían ayudar a mejorar la comprensión de la etiología del cáncer gástrico a fin de desarrollar programas de salud adecuados.

Sin embargo y de acuerdo con lo que se afirma anteriormente y, de revisiones realizadas en el Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas no existen trabajos de investigación en los cuales se haya Determinado si el polimorfismo -1082 A>G (*rs1800896*) del gen de *IL10* confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer gástrico en los pacientes ingresados en este centro asistencial por lo cual se justifica la realización de este trabajo con la finalidad de confirmar la misma y con esto influir en que los estudios genéticos formen parte del plan de trabajo de estos pacientes⁽⁸⁾.

Antecedentes

El gen *IL10* localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q31-32) posee cinco exones (5,1 kb) y se ha descrito distintos polimorfismos en su región promotora, los cuales poseen repercusiones funcionales, explicando el 50 % -70 % de la variabilidad en la expresión de la interleuquina 10 (IL-10). Tres de los polimorfismos más importantes (-1082,-819. -592) generan tres haplotipos frecuentes: GCC, ACC y ATA, que determinan una expresión alta, intermedia y baja del gen, afectando así las concentraciones de esta citoquina⁷. Se han realizado diferentes estudios de asociación de la variabilidad en la región promotora del gen *IL10* y condiciones autoinmunitarias o inflamatorias⁽⁹⁾.

En un estudio realizado por Yu *et al*, el objetivo fue investigar la relación entre el polimorfismo del gen de cáncer gástrico. Un total de 360 casos de pacientes con cáncer gástrico fueron incluidos en el estudio. Los genotipos GG, GA, y AA del gen de la interleucina-10-1082 (IL-10-1082) los polimorfismos fueron examinados por detección cromogénico. También se examinaron trescientos individuos sanos como grupo de control. Genotipo frecuencias de A / A (17,2 %), A / G (26,2 %), y G / G (9,1 %) del polimorfismo del gen de IL-10-1082 en el grupo de cáncer gástrico diferían significativamente en comparación con los del grupo de control ($\chi^2 = 20,32$, $P < 0.05$). El gen de IL-10-1082 se encontró que era de susceptibilidad para el cáncer gástrico⁽⁹⁾.

Morgan *et al* en un estudio de casos y controles, identificó 170 casos de cáncer gástrico incidentes y 162 controles sanos. La prevalencia de población IL-10-1082A + fue muy alta, 93 % (intervalo de confianza 95 %, 88 % -97 %) con GA 30 %, AA 63 %. El análisis genético demostró que el 89% de la población general en el occidente de Honduras portaba al menos un alelo en riesgo. Más del 17 % de la población era homocigótica para ambos alelos en riesgo (TT / AA) y, por lo tanto, con un mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico según la literatura actual. Solo 1,2 % portaba genotipos de bajo riesgo (CC / GG). Esto es similar a las frecuencias alélicas informadas en las poblaciones asiáticas y distinta de las poblaciones caucásicas. Esto respalda la noción de que las regiones de Mesoamérica estaban pobladas desde Asia en las primeras migraciones humanas ⁽¹⁰⁾.

Namazi *et al* en un meta análisis se incluyeron un total de 30 estudios de casos y controles con 6,101 casos y 8,557 controles. En general, se observó una asociación significativa entre IL-10 -1082 A / G polimorfismo y el riesgo de cáncer gástrico en el modelo de alelos (G vs A: OR = 1.305, 95 % CI = 1.076-1.584; $P = 0.007$), modelo heterocigoto y (GA vs AA: OR = 1.252, IC 95 % = 1.252-1.054; $P = 0.011$) y el modelo dominante (GG + GA vs AA: OR = 1.264, IC 95 % = 1.053-1.516; $P = 0.012$). En el análisis de subgrupos por etnia, se encontró un mayor riesgo de cáncer gástrico en los asiáticos bajo el modelo de alelos (G vs A: OR = 1.520, IC 95 % = 1.172-1.973; $p = 0.002$), modelo homocigoto (GG + GA vs AA: OR = 1.571, 95 % CI = 1.023-2.414; $P = 0.039$), modelo heterocigoto (GA vs AA: OR = 1.465, IC 95 % = 1.192-1.801; $P \leq 0.001$) y modelo dominante (GG + GA vs AA: OR = 1.448, IC 95 % = 1.152-1.821; $P = 0.002$), pero no entre las poblaciones caucásicas y latinas. Estos resultados sugieren que el polimorfismo IL-10 -1082 A / G (rs1800896) podría contribuir a la susceptibilidad al cáncer gástrico, especialmente entre los asiáticos ⁽¹¹⁾.

Liu *et al* estudiaron los genotipos IL-10 (-1082, rs1800896; -819, rs1800871; y -592, rs1800896) en 234 pacientes con cáncer gástrico avanzado y en 243 controles sanos, el alelo IL-10 -1082 G y el haplotipo GCC (-1082, -819 y -592) se asociaron con un aumento del riesgo de cáncer gástrico (OR 1,2, IC 95 % 0,6-3,2, $p = 0,007$, para el alelo 1082 G , OR = 2,3, IC del 95 %, 1,2-4,1, $P = 0,005$, para el haplotipo GCC, respectivamente). Sin embargo, ninguno de los tres polimorfismos del gen IL-10 (-1082, -819 y -592) se correlacionó con la

supervivencia del cáncer gástrico ($P > 0.05$), y ninguno de los genotipos de los tres sitios de IL-10 se encontró como pronóstico independiente factores de riesgo en la prueba multivariante.⁽¹²⁾

Bie *et al* realizaron un estudio en el que se tomaron muestras de sangre de 983 sujetos en un área de alto riesgo de cáncer gástrico y 533 en un área de bajo riesgo. El genotipo de IL-10-1082G A, se analizó por polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de reacción en cadena de la polimerasa. El nivel sérico de IgG anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se midió mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas. Coincidió por sexo y edad, 111 muestras de mucosa gástrica normal (NOR), 111 muestras de gastritis superficial, 111 muestras de úlcera por erosión gástrica. 111 muestras de gastritis atrófica y 111 muestras de cáncer gástrico fueron seleccionados para analizar la correlación de IL-10-1082G / A SNP con la susceptibilidad al cáncer gástrico. Las tasas de detección de los genotipos IL-10-1082 AA, AG, GG en los 1516 sujetos fueron 88.5 %, 10.9 % y 0.6%, respectivamente. No hubo diferencias en la distribución por región y sexo del genotipo IL-10-1082AG + GG entre las áreas de alto y bajo riesgo de cáncer gástrico. La tasa de detección del genotipo IL-10-1082 AG + GG fue significativamente mayor en el cáncer gástrico que en las lesiones benignas y la mucosa normal (19.8% frente a 9.7 % y 6.3 %, $P = 0.003$). En comparación con los sujetos con genotipo IL-10-1082 AA y sin infección por *H.pylori*, los sujetos con genotipo AG + GG y sin infección por *H.pylori* [odds ratio (OR) = 3,3, intervalo de confianza (IC) del 95 % = 1.3-8.6], los sujetos con genotipo AA e infección por *H.pylori* (OR = 4.3, IC 95 % = 2.0-9.5) y los sujetos con genotipo AG + GG e infección por *H. pylori* [OR = 2.5, IC 95 % = 2.1-3.1] tenían una mayor susceptibilidad al cáncer gástrico. La susceptibilidad al cáncer gástrico es más alta en los sujetos con genotipo AG + GG IL-10-1082. No hay sinergia entre la IL-10-1082G / A SNP y la infección por *H.pylori*⁽¹³⁾.

Pan *et al* registraron 308 pares de cáncer gástrico (GC) y sujetos de control de cuatro hospitales, en un diseño de casos y controles emparejado de 1: 1. Los polimorfismos IL10-592 A> C e IL10-1082 A> G se determinaron por análisis Sequenom MassARRAY. Los pacientes con GC informaron proporciones estadísticamente más altas de antecedentes familiares de cáncer (29.9 % versus 10.7%, $P < 0.01$) y el consumo de alcohol (54.6 % versus 43.2 %, P

<0.01) que los controles. Se observaron resultados similares en comparación con los pacientes con GC no cardial y los controles ($P < 0.01$ y $P = 0.03$). Los genotipos variantes de IL10-592 A> C e IL10-1082 A> G no se asociaron con el riesgo general de GC (OR ajustado, 0,94, IC 95 %, 0,66-1,33, OR ajustado, 1,00, IC 95 %, 0,62-1,60). El subanálisis mostró que el genotipo variante IL10-592 AC / CC se asoció con una disminución del riesgo GC no cardial (OR ajustado, 0,58; IC del 95%, 0,36-0,95). No se encontró asociación entre ninguno de los haplotipos IL10 establecidos a partir de dos polimorfismos y el riesgo de GC no cardial ⁽¹⁴⁾.

Peihua *et al*, realizaron un metanálisis de IL-10-1082 A / G SNP. Adoptaron el modelo genético más apropiado (modelo dominante), con el grupo combinado de genotipos GG-plus-GA en comparación con el genotipo AA. Se buscaron fuentes potenciales de heterogeneidad a través de análisis de subgrupos y análisis de sensibilidad, y se estimaron los sesgos de publicación. Entre los genotipos IL-10-1082 GG-plus-GA con riesgo de desarrollar cáncer gástrico, se pudo observar una asociación estadísticamente significativa con el cáncer gástrico general, principalmente en el subgrupo asiático, subgrupo de muestra grande, subgrupo de alta calidad, subgrupo de tipo intestinal, subgrupo de tipo cardial y algunos subgrupos de métodos de genotipado. Los genotipos IL-10-1082 GG-plus-GA están asociados con el riesgo general de desarrollar cáncer gástrico y parecen ser más susceptibles al cáncer gástrico general en las poblaciones asiáticas. Los genotipos de IL-10-1082 GG-plus-GA están más asociados con el cáncer gástrico de tipo patológico intestinal o el cáncer gástrico anatómicamente de tipo cardial ⁽¹⁵⁾.

Zhou *et al* extrajeron las muestras de sangre periférica en 150 pacientes con cáncer gástrico y 150 controles. El análisis de PCR-RFLP se realizó para detectar el polimorfismo del promotor IL-10 -1082 en estos pacientes. Los pacientes con cáncer gástrico tuvieron una frecuencia significativamente menor de AA (OR = 0,45; IC del 95% = 0,27; 0,76; $P = 0.003$) que los controles. Los pacientes con cáncer cardial gástrico tenían una frecuencia significativamente mayor de GG (OR = 2,17; IC del 95% = 1,08; 4,38; $p = 0,03$) que aquellos con cáncer gástrico no cardial. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado tenían una frecuencia significativamente mayor de AA (OR = 5,21, IC 95% = 1,71, 15,87; $p = 0,004$) que aquellos con cáncer gástrico precoz. Cuando se estratificó por la clasificación de Lauren, diferenciación histológica del cáncer gástrico, no se observaron resultados

estadísticamente significativos. Este estudio sugiere que el polimorfismo del promotor IL-10 -1082 puede estar asociado con el cáncer gástrico en pacientes chinos, y que la diferencia en la distribución del genotipo puede estar asociada con la ubicación y el estadio del cáncer gástrico⁽¹⁶⁾.

Zhou *et al*, en un metanálisis incluyeron 13 estudios de casos y controles, 2227 casos de cáncer gástrico y 3538 controles. Los resultados combinados basados en todos los estudios mostraron que no hubo diferencias significativas en la distribución del genotipo [odds ratio (OR) = 0.92, 95 % intervalo de confianza (IC) = 0.73, 1.14; AG (OR = 1.09, IC del 95 % = 0.87, 1.36); GG (OR = 1.03, 95 % CI = 0.85, 1.25)] entre pacientes con cáncer gástrico y pacientes no cancerosos. Cuando se estratifica por raza, los resultados fueron similares excepto que los pacientes con cáncer gástrico tuvieron una frecuencia significativamente menor de AA (OR = 0.71, IC 95 % = 0.52, 0.97) y AG de frecuencia más alta (OR = 1.53, IC 95 % = 1.15, 2.03) que los pacientes no asiáticos. Al estratificar por la ubicación del cáncer gástrico, encontramos que los pacientes con cáncer gástrico cardial tenían una frecuencia significativamente menor de AA (OR = 0.53, IC 95 % = 0.34, 0.83) y AG de frecuencia más alta (OR = 1.50, IC del 95 % = 1.06, 2.11) que aquellos con cáncer gástrico no cardial entre caucásicos. Al estratificar por la clasificación de cáncer gástrico de Lauren, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la distribución del genotipo. Este metanálisis sugiere que el polimorfismo del promotor IL-10 -1082 puede estar asociado con cáncer gástrico entre los asiáticos⁽¹⁶⁾.

Marco teórico

El cáncer gástrico es una de las principales causas mundiales de morbilidad y mortalidad por enfermedades malignas. Se estima que en 2012 se produjeron casi un millón de nuevos casos de cáncer de estómago (951,000 casos, 6.8 % del total), lo que la convierte en la quinta neoplasia maligna más común en el mundo, después de cánceres de pulmón, mama, colon y próstata. Más del 70 % de los casos (677,000 casos) ocurren en países en desarrollo (456,000 en hombres, 221,000 en mujeres) y la mitad del total mundial ocurre en Asia Oriental (principalmente en China). Las tasas de incidencia estandarizadas por edad son dos veces mayores en los hombres que en las mujeres, con tasas de incidencia masculinas que varían de

3.3 en el oeste de África a 35.4 en el este de Asia. El cáncer de estómago es la tercera causa de muerte por cáncer, en ambos sexos, a nivel mundial (723,000 muertes, 8.8% del total). Las tasas de mortalidad estimadas más altas se encuentran en Asia oriental (14,0 por 100.000 en hombres, 9,8 por 100.000 en mujeres) y las más bajas en América del Norte (2,8 y 1,5, respectivamente). También se ha observado altas tasas de mortalidad en Europa Central y Oriental, y en América Central y del Sur⁽¹⁷⁾.

En Venezuela para el 2013 el cáncer representó la segunda causa de muerte en el país, con 23121 (15,42 %) defunciones, siendo las causadas por los tumores malignos de los órganos digestivos las más frecuentes (n= 6141; 10 %) y entre estos el tumor maligno de estómago el que ha causado mayor mortalidad (n= 1.791 muertes)⁽¹⁸⁾.

Para el año 2018 la Sociedad Americana del Cáncer, específicamente para el cáncer de estómago en los Estados Unidos, estima que se diagnosticarán alrededor de 26240 casos de cáncer de estómago (16.520 hombres y 9.720 mujeres) y, aproximadamente, 10.800 personas morirán por este tipo de cáncer (6510 hombres y 4290 mujeres)⁽¹⁸⁾.

El cáncer gástrico es una enfermedad multifactorial. Existe una variedad de factores ambientales, infecciosos y relacionados con el hospedero que pueden interactuar favoreciendo el desarrollo de la enfermedad⁽¹⁹⁾. Algunos de estos factores, es la infección por *H. pylori*. En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer reconoció la infección por *H. pylori* como carcinógeno de tipo I⁽²⁰⁾. Se ha estimado que la infección con esta bacteria es responsable del 77 % de los casos de cáncer gástrico distal y se asocia con ambos tipos, intestinal y difuso, pero no con carcinomas que se originan en el cardias gástrico⁽²¹⁾.

Más del 50 % de la población en todo el mundo está infectada con *H. pylori*, con una prevalencia más alta en los países en desarrollo y en grupos con malas condiciones socioeconómicas. Las mejoras en las condiciones de vida en los países desarrollados han determinado una disminución en la prevalencia de la infección, mientras que siguen siendo altas, alrededor del 80 %, en el mundo en desarrollo. En los países de América Latina, se ha descrito una prevalencia de infección por *H. pylori* que oscila entre 70 % y el 90 %⁽²²⁾.

Sin embargo, menos del 2 % de los portadores de *H. pylori* desarrollan cáncer gástrico⁽²³⁾. Además, la incidencia de cáncer gástrico en áreas de África y Asia meridional con alta prevalencia de infecciones por *H. pylori* es mucho menor que en otros países⁽²⁴⁾.

La infección por *H. pylori* desencadena una serie de reacciones inflamatorias, que se consideran una causa importante de gastritis crónica. La progresión de la gastritis crónica a la atrofia gástrica es un paso temprano de los cambios en la mucosa del estómago, que conducen a la displasia y, en última instancia, al cáncer ⁽²⁵⁾. Varios estudios han demostrado una asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de cáncer gástrico, especialmente cáncer gástrico no cardial de tipo intestinal ⁽²⁶⁾. Más del 90 % de los pacientes con cáncer gástrico han tenido una infección por *H. pylori* actual o pasada ⁽²⁷⁾.

Múltiples estudios en diferentes partes del mundo han encontrado la presencia del virus *Epstein-barr* (VEB) en 5 a 16 % de los carcinomas gástricos, lo que respalda su posible papel como agente etiológico. Un metanálisis de 70 estudios encontró una prevalencia combinada de positividad para el VEB en el 9 % de los casos con cáncer gástrico. Esta prevalencia fue similar en Asia, Europa y las Américas. Los pacientes de sexo masculino presentaban el doble de probabilidad de desarrollar tumores con respecto a las mujeres, y los tumores que surgen en el cardias o cuerpo gástrico tenían más del doble de probabilidades de ser positivos para el VEB que los del antro ⁽²⁸⁾.

Otro de los factores de riesgo para contraer cáncer gástrico es la edad (más de 45 años de edad). El número de casos que involucran este tumor aumenta con la edad, alcanzando un pico entre las edades de 50 y 70. El cáncer gástrico se desarrolla con más frecuencia en los hombres, siendo 1.8 a 2 veces mayor para los hombres en comparación con las mujeres. Generalmente, el 68 % son hombres y solo el 32 % son mujeres ⁽²⁹⁾.

El tabaquismo es otro factor de riesgo para el desarrollo de gastritis, úlceras, metaplasia intestinal y cáncer gástrico proximal y distal. Se estima que hasta el 18 % de los casos de cáncer de estómago son atribuibles al tabaquismo ⁽³⁰⁾. Por otra parte, el consumo excesivo de alcohol (4 o más bebidas a día) está relacionado con un aumento significativo en el riesgo de contraer cáncer gástrico, igualmente por fumadores y no fumadores. El alcohol estimula la producción de jugos gástricos y motilidad gástrica. Por lo tanto, el suministro intragástrico de etanol al 70-100 % causa un daño extenso de la membrana mucosa, con la reducción simultánea del flujo sanguíneo en los vasos sanguíneos del estómago, generación de moco inducida y aumento en la actividad de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) ⁽³⁰⁾.

La dieta, especialmente una rica en sal, alimentos ahumados o marinados, carne a la parrilla o pescado ahumado, alimentos conservados, ricos en carnes rojas, deficientes en vitaminas y antioxidantes, significativamente aumenta la probabilidad de aparición de cáncer⁽³¹⁾. La sal y el consumo de alimentos salados causan un aumento en el riesgo de aparición de cáncer de estómago, incluso hasta 50-100 %. Esto sucede porque el cloruro de sodio daña la membrana mucosa del estómago, que conduce a infecciones y, en consecuencia, facilita la colonización y el crecimiento de *Helicobacter pylori*⁽³²⁾.

Se ha demostrado que la obesidad en los hombres ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) está asociado no solo a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico sino también a cáncer colon-rectal, hígado y vesícula biliar. A su vez, la obesidad en mujeres ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) ha sido vinculada con un mayor riesgo de desarrollo de tumores del hígado, páncreas y mamas en mujeres mayores de 50 años⁽³³⁾.

El riesgo de contraer cáncer gástrico aumenta, hasta un 30 %, con el consumo regular de aspirina. La aplicación regular de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumenta el riesgo de desarrollar úlceras pépticas y sangrado del tracto digestivo, la aspirina disminuye significativamente la cantidad de claudina-7, una proteína producida por las células MNK28, conectadas al daño del tracto digestivo⁽³⁴⁾.

Estudios hechos sobre inmigrantes a los Estados Unidos, procedentes de países con un alto riesgo de aparición de cáncer gástrico, como Japón o Polonia, demostraron que en las siguientes generaciones estos individuos lentamente se vuelven similares a los ciudadanos nativos del país de asentamiento, lo que significa que el riesgo de contraer la enfermedad disminuye⁽³⁵⁾.

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es de dos a diez veces mayor en sujetos con antecedentes familiares⁽³⁶⁾. La mayoría de los casos familiares se consideran esporádicos y parecen estar influenciados por factores ambientales compartidos, como la infección por *H. pylori*, la dieta y el estado socioeconómico. Sin embargo, el cáncer gástrico puede desarrollarse como parte de los síndromes de cáncer familiar, como el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario, el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de Li-Fraumeni⁽³⁷⁾. El cáncer gástrico difuso hereditario es un trastorno raro, autosómico dominante que causa 1-3% de los casos de cáncer

gástrico familiar. Este síndrome es causado por una variedad de mutaciones del gen que codifica la E-caderina, una proteína de adhesión celular esencial para el mantenimiento de la arquitectura del tejido epitelial⁽³⁸⁾.

La interleucina-1 beta (IL1B) es una citocina pro-inflamatoria que regula la expresión de algunas moléculas que participan en el proceso de inflamación. Se ha demostrado que dos polimorfismos importantes en la región promotora del gen de interleucina-1 beta (*IL1B*), -31T/C y -511C/T, están asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico⁽³⁹⁾.

La IL-8 es un miembro de la familia de α -quimiocinas que actúa como un fuerte quimioatrayente. Se ha sugerido que esta quimiocina está fuertemente asociada con procesos de carcinogénesis, angiogénesis, adhesión, invasión y metástasis⁽⁴⁰⁾. Hull et al, demostraron una asociación entre la presencia del alelo *IL8*-251A y un aumento en la producción de IL-8 y riesgo elevado de desarrollar de cáncer gástrico en el cardias. Asimismo, la presencia del genotipo *IL8*-251AA se relacionó con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico en población asiática⁽⁴¹⁻⁴²⁾.

La interleucina-10 (IL-10) es una citocina antiinflamatoria que regula la respuesta inmunológica de las células. En el gen que codifica la IL-10 existen tres variantes en la región promotora, ubicadas en las posiciones -1082 (A>G), -819 (T> C) y -592 (A> C). Estas variantes han sido asociadas con la producción de IL-10 y riesgo de la aparición de cáncer gástrico, especialmente el cáncer gástrico intestinal no cardíaco. Además, el polimorfismo del gen *IL10* en combinación con factores ambientales, como el cigarrillo o una infección por *H. pylori*, crea condiciones favorables para la ocurrencia y progresión de gastritis y carcinogénesis⁽⁴³⁾. Además, la variabilidad en el gen *IL10* puede influir en el sistema inmunitario, al regular la actividad de las células citotóxicas naturales (NK), células T y macrófagos y de esta manera influir en la progresión de la enfermedad⁽⁴⁴⁾. La interleucina 17A y 17F son citoquinas inflamatorias, que desempeñan un papel crítico en la inflamación y probablemente en el cáncer. Se ha encontrado una asociación entre el polimorfismo *IL17F*-A7488G y el riesgo de cáncer gástrico de tipo intestinal. Este polimorfismo puede afectar los múltiples pasos de la carcinogénesis gástrica. Además, se ha descrito que los pacientes con el genotipo *IL17F*-A7488GA tienen un mayor riesgo de tumores de gran tamaño y metástasis a los ganglios linfáticos⁽⁴⁵⁾.

Los receptores tipo toll (TRL) son importantes receptores de inmunidad innata. TRL2 y TRL4 promueven la transcripción de genes implicados en la activación de la respuesta inmunitaria, incluido el factor nuclear *kappa* B (NF-κB). TRL2 activa NF-κB en respuesta a la infección por *H. pylori*, causando la expresión de IL-8. El TRL4 es regulado en células epiteliales gástricas infectadas por *H. pylori*, se ha demostrado en gastritis activa crónica y en células tumorales gástricas, puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, especialmente del tipo intestinal⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾.

Finalmente, otro factor de riesgo es la metilación del ADN, el cual es un mecanismo epigenético que regula la transcripción. La metilación aberrante del ADN aparece en las etapas iniciales de la carcinogénesis, lo que la hace especialmente útil para predecir el riesgo de contraer cáncer. El ADN metilado es estable y tiene una alta detectabilidad (tanto como 1: 1000 partículas) en fluidos biológicos, además, en pacientes con cáncer, la metilación del ADN puede ser un indicador de una respuesta para la quimioterapia aplicada, así como puede indicar un tiempo más corto de supervivencia en el postoperatorio⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Por ejemplo, se ha sugerido que la metilación del promotor o la regulación negativa del gen RUNX3 puede estar relacionada con un pobre pronóstico⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. Del mismo modo, la metilación aberrante del gen supresor tumoral *CHRF* es un evento frecuente en el cáncer gástrico y se ha asociado con el grado de malignidad de este tipo de cáncer. Asimismo, la tasa de metilación del gen *CHRF* en el carcinoma de estómago es significativamente mayor que en la mucosa gástrica normal y se ha asociado con células tumorales poco diferenciadas⁽⁵²⁻⁵³⁾.

Objetivos:

Objetivo General

Determinar si el polimorfismo -1082 A>G (*rs1800896*) del gen de *IL10* confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer gástrico.

Objetivos Específicos

Describir las características demográficas, clínicas y factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer gástrico

Determinar la distribución de los genotipos del polimorfismo *IL10* -1082 A>G en pacientes con cáncer gástrico y en individuos aparentemente sanos.

Correlacionar las posibles asociaciones entre los genotipos *IL10* -1082 A>G con la susceptibilidad, las manifestaciones clínicas y/o factores de riesgo asociados con cáncer gástrico.

Aspectos éticos

Esta investigación se inscribió dentro de las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos postuladas en la Declaración de Helsinki (Finlandia, 1964) con su más reciente revisión realizada en Brasil (2013) por la Asociación Médica Mundial (AMM) en la que se formularon una serie de normas basadas en la conducta ética del médico y dirigidas a proteger la integridad del sujeto de estudio ⁽⁸⁾. En tal sentido, el presente trabajo se rige bajo los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia promulgados en dicha declaración ⁽⁸⁾. De allí que, se le explicó a cada paciente los objetivos del estudio y los procedimientos a realizarse; de acuerdo a la información suministrada, decidiendo su participación través de la firma del consentimiento informado. Los estudios fueron realizados por médicos residentes de postgrado de Gastroenterología del Hospital del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño” y supervisados por médico especialista adjunto del área, así mismo la investigación fue aprobada por el comité de bioética de este centro asistencial con la finalidad de cumplir con las normas estipuladas para el estudio.

MÉTODOS

Tipo de estudio

El estudio será de tipo descriptivo e inferencial.

Población y muestra

Este estudio se llevó a cabo con una muestra de veintidós (22) pacientes mayores de edad de ambos sexos, no emparentados, con Cáncer gástrico, evaluados en la unidad de gastroenterología del Hospital “ Dr. Miguel Pérez Carreño”. Lapso: Enero – octubre 2018.

Con respecto a las características socio - demográficas de los participantes de la investigación, se obtuvo la siguiente información:

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico anatómopatológico de adenocarcinoma gástrico

Criterios de exclusión

Pacientes con comorbilidades incapacitantes graves (ej. Enfermedades psiquiátricas o daño cerebral de origen estructural), drogadicción y/o alcoholismo que condicionen una inadecuada recolección de los datos requeridos.

Pacientes con diagnóstico de neoplasias diferentes al adenocarcinoma

Todos los individuos participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado, el cual fue aprobado por el Comité de Bioética del “Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño”

Procedimientos

Se procedió a identificar a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del presente trabajo evaluando las características clínicas más importantes.

Revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que acudieron a la consulta de Gastroenterología del IVSS Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

Obtención de muestras de sangre venosa las cuales fueron dispuestas en tubos de ensayo con EDTA y resguardo en refrigeración para su posterior análisis en la Sección Inmunogenética, Laboratorio de Fisiopatología del Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC).

Con la información obtenida, se procedió a la elaboración de la base de datos en Excel, los datos fueron ordenados de tal manera que permitió su análisis y posterior elaboración de tablas y gráficos para la presentación y discusión de resultados.

Extracción de ADN genómico por el método de Bunce

El ADN genómico se obtendrá a partir de 5 mL de sangre periférica utilizando EDTA como anticoagulante y se extrajo mediante el método con solvente orgánico (Bunce 2000). El procedimiento es el siguiente:

La muestra de sangre periférica con anticoagulante se centrifugo por 10 minutos a 1000 g para obtener los leucocitos (capa blanca), éstos fueron lavados con 10 mL de buffer de lisis de células rojas (RCLB: Red Cell Lysing Buffer) y se agito por inversión. Se centrifugo nuevamente por 10 minutos a 1000 g, se descartó el sobrenadante y se repitió el lavado con RCLB hasta que el precipitado de leucocitos quedo en blanco. El precipitado se Re-suspendió el precipitado en 3 mL de buffer de lisis nuclear (NLB: Nuclear Lysing Buffer) y se dejó en baño a 56°C hasta que se disolvió el precipitado. Una vez disuelto, se añadió 1 mL de cloruro de sodio (NaCl 5,25 M), se agito en vórtex, se añadió 2 mL de cloroformo, agito nuevamente hasta formar una solución lechosa, se centrifugo por 20 minutos a 1000 g. Luego con una pipeta de polipropileno se aspiró el ADN (fase acuosa) y se transfirió a un tubo de polipropileno de 50 mL. A la fase acuosa se le añadió 2 volúmenes de etanol 95 % frío, se roto el tubo hasta que el ADN precipito, se atrapo la malla de ADN con una pipeta de polipropileno y transfirió a un tubo de 1,5 mL estéril. El ADN se lavó con etanol 70 % y se centrifugo por 5 minutos a máxima velocidad, se retiró el etanol. Finalmente, se re-suspendió el ADN en buffer TE 1X.

Ajuste de concentración del ADN genómico

La concentración de ADN se determinó por lectura de la densidad óptica (DO), midiendo la absorbancia a 260 nm y a 280 nm de cada muestra (2 µL). Para ello, se utilizó un espectrofotómetro de micro-volumen (NanoDrop™ 2000). La concentración del ADN (µg/mL) se determinó a través de la siguiente fórmula:

[ADN] doble cadena = 50 µg/mL (Factor constante) x DO 260nm

1DO260nm = 50 µg de ADN/mL

Se calculó el índice = DO_{260nm}/DO_{280nm} (este debe ser mayor de 1,7) y se ajustó a la concentración de ADN a 200 µg/mL

Evaluación de la calidad e integridad del ADN

La calidad del ADN genómico ajustado se verificó mediante electroforesis en gel de agarosa al 0,7 % en TBE 1X (0,5 M Tris-HCL, 0,6 M ácido bórico, 10 mM EDTA-Na₂, pH=8,2) utilizando bromuro de etidio como colorante, a una concentración de 0,5 µg/mL, para su posterior visualización en un sistema de foto documentación (Bio-Rad. ChemiDoc® XRS). En cada pozo del gel se colocó 5 µL de ADN mezclado con 2 µL de buffer de carga y se utilizó como control 5µL del ADN del Fago Lambda (λ) sin digerir, a una concentración de 200 µg/mL (Promega). Las corridas electroforéticas se realizaron a 100 voltios durante 30 minutos.

Tabla 1. Secuencia de los iniciadores que se utilizarán para la amplificación de las variantes -1082 del gen *IL10*. Se amplificará como control interno de la PCR el gen *HGH*

Variante polimórfica	Iniciadores	Secuencia(5'-3')	Tamaño (pb)
<i>IL10 -1082G</i>	-1082G -1082 Reverse	5'- CTA CTA AGG CTT CTT TGG GAG -3' 5'- CAG TGC CAA CTG AGA ATT TGG -3'	258
<i>IL10 -1082A</i>	-1082A -1082 Reverse	5'- ACT ACT AAG GCT TCT TTG GGA A -3' 5'- CAG TGC CAA CTG AGA ATT TGG -3'	258
<i>HGH</i>	<i>HGH-I</i> <i>HGH-II</i>	5'-ACCTGTACTCTCCACTGTCGTT-3' 5'-CACGGATTTCTGTTGTGTTTC-3'	423 pb

Tratamiento estadístico propuesto

El tratamiento estadístico, se realizará con base al cálculo de las frecuencias alélicas y genotípicas. Estas frecuencias se calcularán mediante conteo directo. La significancia estadística de las diferencias de frecuencias, entre el grupo de pacientes y controles, será estimada por la prueba de ji cuadrado (X^2) usando tablas de contingencia. Los valores de (p) obtenidos se corregirán multiplicándolos por el número de comparaciones (corrección de Bonferroni) y se considerarán significativas cuando el valor de p sea menor a 0,05. Para estimar la posible asociación del polimorfismo del gen *IL10* con la susceptibilidad, las manifestaciones clínicas y/o factores de riesgo asociados con cáncer gástrico, se calculará la razón de probabilidades (Odds Ratio: OR), con el correspondiente intervalo de confianza (95 %).

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos y materiales

Tutor académico: Dr. Isaac Olmos – Especialista en Gastroenterología. Adjunto a la unidad de Gastroenterología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

Co- tutora: Dra. Mercedes Fernández Genetista del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas

Personal de enfermería de la unidad de Gastroenterología del Hospital Miguel Pérez Carreño

Comité académico del Servicio de la unidad de Gastroenterología del Hospital Miguel Pérez Carreño

Comité de ética del Hospital Miguel Pérez Carreño

Investigadores Gisel Fernández y Xiomara Martínez, cursantes del 2 año del postgrado de Gastroenterología en la unidad de Gastroenterología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

Materiales

Tubos de ensayo

Sangre venosa periférica

Ácido etilendiaminotetraacético

Solvente orgánico (Bunce 2000)

Cloruro de sodio

Centrifugadora

Cloroformo

Pipeta de polipropileno

Tubo de polipropileno de 50 mL

Etanol al 95 y 70%

RESULTADOS

La muestra de pacientes en este estudio tenían, para el momento en que se llevó a cabo la investigación, una edad promedio de 57,45 años, con una desviación estándar de $\pm 13,52$ años, para una edad mínima de 24 y una máxima de 75 años, con una amplitud de 51 años. El rango de edad con menor porcentaje en la muestra fueron las participantes con edades inferiores a 50 años y superior a 69 años, donde se concentra el 31,8% de la muestra, vale decir 7 pacientes y en mayor porcentaje (68,2%) es decir los 15 participantes con edades comprendidas entre 50 y 69 años. (Tabla N° 2).

En cuanto al sexo de los participantes, se pudo determinar, de acuerdo a los resultados, que hay un predominio del sexo masculino, ya que la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico de la muestra son hombres (14 participantes), que representan el 63,6% del total. Así mismo se observó que el 36,4% de la muestra la representan las mujeres, para un total de 8 pacientes. (Tabla N° 2).

Con respecto a la ocupación de los pacientes que conformaron la muestra de este estudio, se pudo observar que la mayoría de ellos (72,7%), en total 16 pacientes, son no profesionales y se dedican, entre otros, a las labores propias del hogar como amas de casa, obreros, taxistas, pescador, carnicero y seguridad. El 22,7% (5 pacientes) son profesionales (administrador, planificador, licenciado en comercio y almacenista) y en uno (01) de los participantes, que representan el 4,5% del total, no aparece registro sobre su ocupación. (Tabla N° 2).

Las manifestaciones clínicas, en el 40,9% de los pacientes (9 en total) se registró pérdida de peso y el 31,8% (7 participantes) presentaron vómitos. De igual manera, se pudo determinar, que 4 de los pacientes de la muestra (18,2%) presentaron dolor abdominal y en el 4,5% (01 paciente) se observó dispepsia y náuseas, respectivamente. (Tabla N° 3).

De acuerdo a los resultados, se puede señalar, con relación a la patología de base de los pacientes participantes de este estudio, que un total de 6 de ellos, quienes conforman el 27,3% de la muestra, son hipertensos; mientras que el 9,1% de la representación muestral (2 pacientes) presentan asma bronquial. Importa señalar, que el 63,6% de los pacientes (14 en total) niega presentar patología asociada con el estudio realizado. (Tabla N° 4).

Es preciso señalar, con respecto a la alimentación de los participantes, que un importante porcentaje de pacientes de la muestra (45,5%), vale decir 10 participantes, refirieron tener una

alimentación con categoría de sana; no obstante, el 31,8% de ellos (7 pacientes) señalaron el consumo de frituras en su dieta diaria y el 4,5% la ingesta de comidas condimentadas. Es menester indicar, que el 9,1% de los participantes indicó que tienen como hábito el consumo de comidas chatarras, mientras que en dos (02) no se observó reporte en este particular. (Tabla N° 4).

Se pudo observar, que el 63,6% de los participantes de esta investigación, tienen hábitos tabáquicos (14 pacientes), mientras que solamente en 6 de los sujetos de la muestra (27,3%) se reportó hábitos alcohólicos. (Tabla N° 4).

Es necesario indicar, con relación a los antecedentes familiares de cáncer gástrico y antecedentes personales de infección previa por *helicobacter pylori*, que un total de 8 de los pacientes participantes de esta investigación (36,4%), tienen antecedentes familiares (madres y abuelos) de Cáncer de útero, piel, mama, pulmón, colon y gástrico; mientras que 4 de los pacientes de la muestra (18,2%) han presentado en algún momento infección por *helicobacter pylori*. (Tabla N° 4).

De acuerdo a los resultados de la Endoscopia Digestiva Superior (EDS), se puede señalar, que la mitad de los pacientes de la muestra (50%), fueron clasificados como Borrmann III que corresponden a cánceres ulcerados; en parte con elevación marginal y diseminación difusa parcial y el 45,5% se clasificaron como Borrmann IV o difuso: infiltrante a linitis plástica. Son tumores de gran crecimiento por la submucosa y subserosa. Es necesario indicar, que uno de los pacientes (4,5%) se caracterizó como no descrito. (Tabla N° 5).

Con el propósito de determinar la distribución de los genotipos del polimorfismo *IL10* -1082 A>G en pacientes con cáncer gástrico y en individuos aparentemente sanos, se realizó la determinación y asignación de los genotipos y alelos de la variante -1082 A/G (rs1800896) del gen *IL10*, en solo 13 pacientes con cáncer gástrico de la muestra de este estudio (quienes por diversas razones del proceso, sus muestras sirvieron para la extracción del ADN) y 52 individuos aparentemente sanos.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede señalar, que el genotipo AG (76,9%) y el alelo mutado G (53,8%) presentaron la mayor frecuencia en los pacientes con cáncer gástrico,

mientras que el genotipo AA (65,4%) y el alelo A silvestre (77,9%) presentaron la mayor frecuencia en los controles sanos. (Tabla N° 6).

Importa señalar, que para la determinación de la significancia estadística de las diferencias de frecuencias, entre el grupo de pacientes y controles, se utilizó la Prueba de Independencia del Chi – Cuadrado (X^2) usando tablas de contingencia, cuyos resultados, referido a las frecuencias genotípicas de la variante -1082 A/G (rs1800896) del gen *IL10* en 13 pacientes con cáncer gástrico y 52 individuos aparentemente sanos. En este procedimiento se someten a contraste las siguientes hipótesis:

Hipótesis Nula (H_0): No hay relación entre las variables (son independiente)

Hipótesis Alterna (H_a): si hay relación entre las variables (están relacionadas) El valor de Chi – Cuadrado para las frecuencias genotípicas de la variante -1082 A/G (rs1800896) del gen *IL10* versus grupo de pacientes y controles, fue igual a 14,674, con 2 grados de libertad, dio como resultado una significación asintóticas (bilateral) de .001 , que resultó menor que .01 ($p < .01$), esto indica que existen diferencias estadísticamente significativas, por lo que se toma la decisión de aceptar la hipótesis Alterna (H_a) y concluir en forma general, las frecuencias genotípicas de la variante -1082 A/G (rs1800896) del gen *IL10* si está relacionado con la condición del individuo (paciente con cáncer gástrico o aparentemente sano) con un nivel de confianza del 99% y un margen de error del 1%. (Tabla N°8)

El valor de Chi – Cuadrado para las frecuencias alélicas de la variante -1082 A/G (rs1800896) del gen *IL10* versus grupo de pacientes y controles, fue igual a 10,286, con 1 grados de libertad, dio como resultado una significación asintóticas (bilateral) de .001 , que resultó menor que .01 ($p < .01$), esto indica que existen diferencias estadísticamente significativas, por lo que se toma la decisión de aceptar la hipótesis Alterna (H_a) y concluir en forma general, las frecuencias alélicas de la variante -1082 A/G (rs1800896) del gen *IL10* también está relacionado con la condición del individuo (paciente con cáncer gástrico o aparentemente sano) con un nivel de confianza del 99% y un margen de error del 1%. (Tabla N°10)

De las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante *IL10*-1082 A/G entre pacientes con cáncer gástrico e individuos sanos, se observó una frecuencia significativamente incrementada del genotipo AG (OR: 10, IC 95% = 2,38-41,98, $p = 0.00025$) y el alelo G (OR = 4,10, IC 95% = 1,67-10,09, $p = 0.0007$) en los pacientes (con cáncer gástrico) con respecto a los controles

(aparentemente sanos) y una frecuencia significativamente incrementada del genotipo AA (OR = 0,04, IC 95% = 0,005-0,36, $p = 0.000106$) y el alelo A (OR = 0,24, IC 95% = 0,09-0,59, $p = 0.0007$) en los controles (sanos) con respecto a los pacientes (con cáncer gástrico). (Tabla N°11)

Estos resultados indican que un individuo con el alelo mutado G, tiene una tendencia probable, estadísticamente significativa, de presentar cáncer gástrico y un sujeto con el alelo A silvestre, tiene también una tendencia probable estadísticamente significativa, de estar aparentemente sano.

Estos resultados indican, sin duda, con basamento estadístico, que el polimorfismo -1082 A>G (*rs1800896*) del gen de *IL10*, confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con diagnóstico de dicha patología, evaluados en la unidad de gastroenterología en un centro de cuarto nivel Hospital General del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

DISCUSION

Se sabe que los factores infecciosos, dietéticos, ambientales y genéticos están involucrados en la carcinogénesis gástrica, pero la proporción de personas que finalmente desarrollan cáncer gástrico luego de estar expuesta a factores de riesgo como la infección por *Helicobacter pylori* es muy pequeña sugiriendo que la susceptibilidad genética del huésped como los polimorfismos de un solo nucleótido de los genes susceptibles podría desempeñar un papel importante en la carcinogénesis gástrica.

El análisis de las características demográficas de los pacientes, incluidos en el estudio, mostró una mayor frecuencia de cáncer gástrico en el sexo masculino 69% y en las edades comprendidas entre los 60 a 69 años datos que se corresponden con la literatura.

En un estudio realizado por Galvis *et al* el análisis de factores de riesgo en los pacientes del grupo de casos mostró un consumo de tabaco, alcohol, y sal en el 68,8%, e infección por *Helicobacter pylori* de 75%; se determinó que el 68,8% tenían antecedentes familiares de cáncer siendo estos resultados similares a los encontrados en este trabajo en cuanto al consumo de tabaco 63,6% difiriendo en relación al consumo de alcohol 27.3%, infección por *Helicobacter pylori* 18,2%, antecedentes familiares de cáncer 36,4%.

Se puede señalar, que los genotipo AG (76,9%), GG (15%), AA (7,7%) se presentaron en los pacientes con cáncer gástrico en proporciones similares a las encontradas por Yu *et al*, donde los resultados obtenidos fueron AG (26,2 %), GG (9,1 %) y AA (17,2 %), del polimorfismo del gen de IL-10-1082.

En este estudio se observó una frecuencia significativamente incrementada del genotipo AG (OR: 10, IC 95% = 2,38-41,98, $p = 0.00025$) y el alelo G (OR = 4,10, IC 95% = 1,67-10,09, $p = 0.0007$) en los pacientes (con cáncer gástrico) con respecto a los controles resultados que se asemejan a los obtenidos por Bie *et al* donde la tasa de detección del genotipo IL-10-1082 AG + GG fue significativamente mayor en el cáncer gástrico que en las lesiones benignas y la mucosa normal (19,8% frente a 9,7 % y 6,3 %, $P = 0,003$), resultados que también se corresponden a los obtenidos por Liu *et al* el alelo IL-10 -1082 G y el haplotipo GCC (-1082, -819 y -592) se asociaron con un aumento del riesgo de cáncer gástrico (OR 1,2, IC 95 % 0,6-3,2, $p = 0,007$, para el alelo 1082 G , OR = 2,3, IC del 95 %, 1,2-4,1, $P = 0,005$, para el haplotipo GCC, respectivamente).

CONCLUSIONES

El carácter multifactorial del CG lleva a considerar las posibles interacciones entre los factores ambientales, bacterianos y del huésped, con el fin de determinar sinergismo o antagonismo entre ellos. La presencia de estas interacciones está comprobada, las cuales están condicionadas por la presencia de polimorfismos de nucleótidos simples en genes participantes en procesos relevantes para la carcinogénesis gástrica, ejemplo, la respuesta inflamatoria, la protección contra el daño oxidativo y reparación del ADN. De igual manera, la dieta puede considerarse un factor de riesgo (o protector) en pacientes infectados con determinadas cepas de *H. pylori*, denominadas de alto riesgo por sus factores de virulencia.

Las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante *IL10-1082 A/G* entre pacientes con cáncer gástrico e individuos sanos, se observó una frecuencia significativamente incrementada del genotipo AG (OR: 10, IC 95% = 2,38-41,98, $p = 0.00025$) y el alelo G (OR = 4,10, IC 95% = 1,67-10,09, $p = 0.0007$) en los pacientes (con cáncer gástrico) con respecto a los controles (aparentemente sanos) y una frecuencia significativamente incrementada del genotipo AA (OR = 0,04, IC 95% = 0,005-0,36, $p = 0.000106$) y el alelo A (OR = 0,24, IC 95% = 0,09-0,59, $p = 0.0007$) en los controles (sanos) con respecto a los pacientes (con cáncer gástrico).

Estos resultados, permiten señalar, con amplio criterio estadístico, que un individuo con el genotipo AG y alelo mutado G, tiene una proporción estadísticamente más alta de presentar cáncer gástrico y un sujeto con el genotipo AA y alelo A silvestre, tiene también una proporción estadísticamente más alta de estar aparentemente sano.

Estos resultados indican, sin duda, con basamento estadístico, que el polimorfismo -1082 A>G (*rs1800896*) del gen de *IL10*, confiere susceptibilidad al desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con diagnóstico de dicha patología, evaluados en la unidad de gastroenterología en un centro de cuarto nivel Hospital General del IVSS “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

Importa señalar, además, que la mayoría de estos pacientes, con frecuencia significativamente incrementada del genotipo AG y el alelo G, con susceptibilidad al desarrollo de cáncer gástrico, son del sexo masculino, con edades comprendidas entre 60 y 69 años, con hábitos tabáquicos y síntomas de pérdida de peso.

RECOMENDACIONES

Incrementar el tamaño de la muestra

Incluir a los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en estudios genéticos

Realizar estudios genéticos a los familiares de los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico

Dotar de recursos a los institutos de investigación

Fomentar la capacitación de personal en estudios genético

REFERENCIAS

1. Torre L, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal M. Global cancer statistics, 2012. *Ca: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015; 65(2): 87-10
2. Piazuolo M, Correa P. Cáncer gástrico: Gastric cancer: Overview. *Colomb. Medicine*. 2013; 44(3):192-201
3. Gianfagna F, De Feo E, van Duijn C, Ricciardi G, Boccia S. A Systematic Review of Meta-Analyses on Gene Polymorphisms and Gastric Cancer risk. *Curr Genomics*. 2008; 9(6): 361–374
4. Checa M. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2007. 20(3): 213-221
5. Gianfagna F, De Feo E, van Duijn C, Ricciardi G, Boccia S. A Systematic Review of Meta-Analyses on Gene Polymorphisms and Gastric Cancer risk. *Curr Genomics*. 2008; 9(6): 361–374.
6. Chiurillo M. Papel de los polimorfismos genéticos en el cáncer gástrico y sus lesiones precursoras: conocimiento actual y perspectivas en los países de América Latina. *World J Gastroenterol* . 2014; 20 (16): 4503 – 4515
7. Lyster S, Cheng G. Role of Interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(1): 23-63
8. Trifunovic J, Miller L, Debeljak Z, Horvat V. Pathologic patterns of Interleukin 10 expression-A review. *Biochemia Medica*. 2015; 25 (1): 36-48
9. Yu T, Lu Q, Ou X, Cao D, Yu Q. Clinical study on gastric cancer susceptibility genes IL-10-1082 and TNF- α . *Genetics and Molecular Research*. 2014;13 (4): 10909-10912

10. Morgan D, Dominguez R, Keku T. Gastric cancer and the high combination prevalence of host cytokine genotypes and *Helicobacter pylori* in Honduras. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(9):1103-11

11. Namazi A, Forat-Yazdi M, Jafari M, Farahnak S, Nasiri R, Foroughi E, *et al*. Association of interleukin-10 -1082 A/G (rs1800896) polymorphism with susceptibility to gastric cancer: meta-analysis of 6,101 cases and 8,557 controls. *Arq Gastroenterol* 2018; 55 (1): 33-40

12. Liu J, Song B, Wang J, Li Z, Li W, Wang Z. Polymorphisms of interleukin-10 promoter are not associated with prognosis of advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(10): 1362–1367

13. Bai X, Sun L, Liu J, Chen W, Zhang Y, Yuan Y. Correlation of interleukin-10-1082G/a single nucleotide polymorphism to the risk of gastric cancer in north China: a case-control study. *Ai Zheng*. 2008; 27(1):35-40

14. Pan X, Yang S, Loh M, Xie Y, Wen Y, Tian Z, *Et al*. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese population: single nucleotide and haplotype analyses. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(4):2577-82

15. Peihua N, Hong X, Huiping X, Bing L, Yang L. A Meta-Analysis of Interleukin-10-1082 Promoter Polymorphism Associated with Gastric Cancer Risk. *DNA Cell Biol*. 2012; 31(4): 582–591

16. Zhou Y, Hu W, Zhuang W, Wu X. Interleukin-10–1082 promoter polymorphism and gastric cancer risk in a Chinese Han population. *Mol Cell Biochem*. 2011;347(1-2):89–93

17. Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu G, Wu T, Yao X, *et al*. Interleukin-10-1082 promoter polymorphism associated with gastric cancer among Asians. *Eur J Cancer*. 2008b;44(17):2648–254

18. Anuario de Mortalidad 2013. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud [Internet]. Actualizada: 1 diciembre 2015. [Fecha de consulta:

19. 16 abril 2018] Disponible en: <https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Mortalidad-2013.pdf>
20. American Cancer Society. 2018. [Internet]. Actualizada: 1 diciembre 2017. [Fecha de consulta: 16 abril 2018] Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/key-statistics.html>.
21. Monografías IARC sobre la evaluación de los riesgos carcinógenos para los seres humanos, Vol 61. Schistosomes, trematodos hepáticos y *Helicobacter pylori*. Lyon, Francia: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer. IARC Press, 1994.
22. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohort. *Gut*. 2001; 49(3): 347-53
23. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez R, *et al*. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701) *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):209–215
24. Atherton J. The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro-duodenal diseases. *Annu Rev Pathol*. 2006;1(1):63–96
25. Malaty H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):205–214
26. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992; 52(24): 6735–6740
27. Pounder R, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9(2): 33–39

28. Kato S, Matsukura N, Tsukada K, Matsuda N, Mizoshita T, Tsukamoto T, *et al.* Helicobacter pylori infection-negative gastric cancer in Japanese hospital patients: incidence and pathological characteristics. *Cancer Sci.* 2007; 98(6): 790–794

29. Camargo M, Kim W, Chiaravalli A, Kim K, Corvalan A, Matsuo K, *et al.* Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut.* 2014; 63(2):236-43

30. Leung W, Wu M, Kakugawa Y, Kim J, Yeoh K, Goh K, *et al.* Asia Pacific Working Group of Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9(3):279-287.

31. Gonzalez C, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, *et al.* Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2003;107(4):629-34

32. Moy K, Fan Y, Wang R, Gao Y, Yu M, Yuan J. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(9): 2287-2297.

33. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10(2):75-83.

34. Jee S, Yun J, Park E, Cho E, Park I, Sull J, *et al.* Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008; 123(8):1892-1896.

35. Oshima T, Miwa H, Joh T. Aspirin induces gastric epithelial barrier dysfunction by activating p28 MAPK via claudin-7. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295(3):800-806.

36. Catalano V, Labianca R, Beretta G, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71(2): 127-164

37. Gonzalez C, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J Cancer*. 2012; 130(4):745-53.

38. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol*. 2006; 14(1):21-33.

39. Guilford P, Blair V, More H, Humar B. A short guide to hereditary diffuse gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2007;5(4):183-94

40. McColl KE, El-Omar E. How does *H. pylori* infection cause gastric cancer? *Keio J Med* 2002;51(2):53-56

41. El-Omar E, Carrington M, Chow W, McColl K, Bream J, Young H, *et al*. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402

42. Xue H, Liu J, Lin B, Wang Z, Sun J, Huang G. A meta-analysis of interleukin-8-251 promoter polymorphism associated with gastric cancer risk. *PLoS One* 2011;7(1):28083-28097

43. Savage S, Abnet C, Mark S, Qiao L, Dong Z, Dawsey S, *et al*. Variants of the IL8 and IL8RB genes and risk for gastric cardia adenocarcinoma and esophagel squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(12):2251-7

44. Kim J, Cho Y, Choi J, Lee Y, Kim S, Shin A, *et al*. Effects of interleukin-10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *PLoS One* 2012;7(1):29643-29650

45. Liu J, Song B, Bai X, Liu W, Li Z, Wang J, *et al*. Association of genetic polymorphisms on the interleukin-10 promoter with risk of prostate cancer in Chinese. *BMC Cancer* 2010;10(24):456-462

46. Wu X, Zeng Z, Chen B, Yu J, Xue L, Hao Y, *et al.* Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer. *Int J Cancer* 2010;127(1):86-92
47. Trejo-de la O A, Torres J, Pérez M, Camorlinga M, Luna L, Abdo-Francis J, *et al.* TLR4 single-nucleotide polymorphisms alter mucosal cytokine and chemokine patterns in Mexican patients with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Clin Immunol.* 2008; 129(2):333–340.
48. De Oliveira J, Silva A. Polymorphisms of the TLR2 and TLR4 genes are associated with risk of gastric cancer in a Brazilian population. *World J Gastroenterol.* 2012;18(11):1235–1242
49. Laird P. The power and the promise of DNA methylation markers. *Nat Rev Cancer* 2003;3(4):253-266
50. Sapari N, Loh M, Vaithilingam A, Soong R. Clinical potential of DNA methylation in gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7(4):36275-36283
51. Fan X, Hu X, Han T, Wang N, Zhu Y, Hu W, *et al.* Association between RUNX3 promoter methylation and gastric cancer: a meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2011;11(14):92-101
52. Fukamachi H, Ito K. Growth regulation of gastric epithelial cells by RUNX3. *Oncogene* 2004;23(24):4330-4335
53. Scolnick D, Halazonetis T. Chrf defines a mitotic stress checkpoint that delays entry into metaphase. *Nature* 2000;406(6794):430-435
54. Gao Y, Xin Y, Zhang J, Zhou J. Mechanism and pathobiologic implications of CHRF promoter methylation in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14(32): 5000-500

ANEXO 1

Tabla 2.

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO EVALUADOS EN LA UNIDAD DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL “ DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” (ENERO – OCTUBRE 2018) DE ACUERDO A LAS CARACTERISTICAS SOCIO – DEMOGRAFICAS

CARACTERISTICAS SOCIO – DEMOGRAFICAS	ALTERNATIVAS (DETALLES)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EDAD (57,45 ± 13,52)	MENOR DE 50 AÑOS	5	22,7%
	DE 50 A 59 AÑOS	5	22,7%
	DE 60 A 69 AÑOS	10	45,5%
	MAYOR DE 69 AÑOS	2	9,1%
SEXO	MASCULINO	14	63,6%
	FEMENINO	8	36,4%
OCUPACION	PROFESIONAL	5	22,7%
	NO PROFESIONAL	16	72,7%
	SIN INFORMACION	1	4,5%

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR LAS AUTORAS (2018)

ANEXO 2

TABLA N^a 3

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO EVALUADOS EN LA UNIDAD DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL “MIGUEL PÉREZ CARREÑO” (ENERO – OCTUBRE 2018) DE ACUERDO A LAS CARACTERISTICAS CLINICAS

CARACTERISTICAS CLINICAS	ALTERNATIVAS (DETALLES)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SINTOMAS	DISPEPSIA	1	4,5%
	VOMITOS	7	31,8%
	DOLOR ABDOMINAL	4	18,2%
	PERDIDA DE PESO	9	40,9%
	NAUSEAS	1	4,5%

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR LAS AUTORAS (2018)

ANEXO 3**TABLA Nª 4**

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO EVALUADOS EN LA UNIDAD DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL “MIGUEL PÉREZ CARREÑO” (ENERO – OCTUBRE 2018) DE ACUERDO A LOS FACTORES DE RIESGO

FACTORES DE RIESGO	ALTERNATIVAS (DETALLES)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PATOLOGIA DE BASE	HTA	6	27,3%
	ASMA BRONQUIAL	2	9,1%
	NIEGA	14	63,6%
TABAQUISMO	SI	14	63,6%
	NO	8	36,4%
ALCOHOL	SI	6	27,3%
	NO	16	72,7%
ALIMENTACION	SANA	10	45,5%
	FRITURAS	7	31,8%
	CONDIMENTADAS	1	4,5%
	CHATARRA	2	9,1%
	SIN INFORMACION	2	9,1%
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CA	SI	8	36,4%
	NO	14	63,6%
INFECCION PREVIA POR HELICOBACTER PYLORI	SI	4	18,2%
	NO	18	81,8%

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR LAS AUTORAS (2018)

ANEXO 4

TABLA Nª 5

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO EVALUADOS EN LA UNIDAD DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL “ DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” (ENERO – OCTUBRE 2018) DE ACUERDO A LA CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE CANCER GASTRICO

CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE CANCER GASTRICO	ALTERNATIVAS (DETALLES)	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EDS	BORRMANN III	11	50%
	BORRMANN IV	10	45,5%
	NO DESCRITO	1	4,5%

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR LAS AUTORAS (2018)

ANEXO 5

TABLA N° 6

FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS DE LA VARIANTE 1082 A/G (RS1800896) DEL GEN *IL10* EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO E INDIVIDUOS APARENTEMENTE SANOS.

<i>IL10-1082 A/G</i>		INDIVIDUOS	
		PACIENTES (CON CÁNCER GÁSTRICO)	CONTROLES (PARENTEMENTE SANO)
GENOTIPOS	AA	1 (7,7%)	34 (65,4%)
	AG	10 (76,9%)	13 (25%)
	GG	2 (15,4%)	5 (9,6%)
TOTAL		13 (100%)	52 (100%)
ALELOS	A	12 (46,2%)	81 (77,9%)
	G	14 (53,8%)	23 (22,1%)
TOTAL		26 (100%)	104 (100%)

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR LAS AUTORAS (2018)

NOTA: La frecuencia es expresada en porcentaje. Los valores mostrados entre paréntesis representan el porcentaje de individuos portadores del genotipo o el número de veces que se repite alelo para el sitio polimórfico estudiado.

ANEXO 6

TABLA 7 DE CONTINGENCIA INDIVIDUOS * FRECUENCIAS GENOTIPICAS

		FRECUENCIAS GENOTIPICAS			Total
		AA	AG	GG	
INDIVIDUOS	CON CA GASTRICO	Recuento 1 1,5%	10 15,4%	2 3,1%	13 20,0%
	APARENTEMENTE SANOS	Recuento 34 52,3%	13 20,0%	5 7,7%	52 80,0%
	TOTAL	Recuento 35 53,8%	23 35,4%	7 10,8%	65 100,0%

ANEXO 7

TABLA 8 : PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
CHI-CUADRADO DE PEARSON	14,674	2	,001
RAZÓN DE VEROSIMILITUDES	16,102	2	,000
ASOCIACIÓN LINEAL POR LINEAL	8,954	1	,003
N DE CASOS VÁLIDOS	65		

Igual procedimiento se utilizó para frecuencias alélicas de la variante -1082 A/G (rs1800896) del gen *IL10* en 13 pacientes con cáncer gástrico y 52 individuos aparentemente sanos y los resultados fueron los siguientes:

ANEXO 8

TABLA 9

			FRECUENCIAS ALELICAS		Total
			A	G	
INDIVIDUOS	CON CA GASTRICO	Recuento % del total	12 9,2%	14 10,8%	26 20,0%
	APARENTEMENTE SANOS	Recuento % del total	81 62,3%	23 17,7%	104 80,0%
TOTAL		Recuento % del total	93 71,5%	37 28,5%	130 100,0%

A partir de estos resultados, resumidos en la tabla de contingencia se calculó el Chi – Cuadrado y los resultados fueron los siguientes:

ANEXO 9

TABLA 10 PRUEBAS DE CHI-CUADRADO

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
CHI-CUADRADO DE PEARSON	10,286	1	,001
RAZÓN DE VEROSIMILITUDES	9,498	1	,002
ASOCIACIÓN LINEAL POR LINEAL	10,206	1	,001
N DE CASOS VÁLIDOS	130		

ANEXO 10

TABLA N^a 11

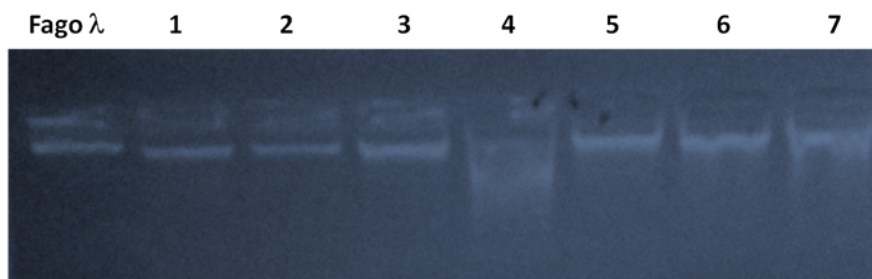
COMPARACIONES FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS DE LA VARIANTE 1082 A/G (RS1800896) DEL GEN *IL10* EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO E INDIVIDUOS APARENTEMENTE SANOS

<i>IL10-1082 A/G</i>		RESULTADOS			
		O.R	I . C (95%)	p	ASOCIACION
GENOTIPOS	AA	0,04	(0,005 – 0,36)	0,000106	Negativa (Protección)
	AG	10	(2,38 – 41,98)	0,00025	Positiva (Susceptibilidad)
	GG	1,70	(0,29 – 0,99)	0,27	0,27
ALELOS	A	0,24	(0,09 – 0,59)	0,0007	Negativa (Protección)
	G	4,10	(1,67 – 10,09)	0,0007	Positiva (Susceptibilidad)

FUENTE: DATOS PROCESADOS POR LAS AUTORAS (2018)

Calidad del ADN genómico.

La extracción del ADN genómico de los leucocitos de las muestras de sangre venosa periférica, tomada a cada uno de los individuos, se realizó empleando cloroformo, como solvente orgánico. Una vez obtenido el ADN genómico, se procedió a realizar su visualización en geles de agarosa al 0,75% en TBE 1X teñidos con bromuro de etidio, colorante utilizado para la detección de las bandas de ADN, lo que permitió evidenciar la calidad del ADN extraído, así como estimar su concentración al compararlo con un patrón ajustado a 200 µg/mL (Fago Lambda). (Figura 1). De las 22 muestras evaluadas, 77,3 % (n = 17) presentaban un ADN no fragmentado y el 22,7 % (n = 5) un ADN fragmentado, estas últimas se excluyeron del estudio.



ANEXO 11

Figura 1. Visualización de los ADN genómicos, mediante electroforesis en gel de agarosa (0,75%) en buffer TBE 1X. Los carriles 1 al 7 corresponden al ADN genómico de algunos individuos incluidos en el estudio. Se incluyó como patrón el fago lambda ajustado a 200 µg/ml.

Polimorfismo del gen IL10

En la Figura 1 y 2 se muestra los productos amplificados correspondientes al alelo A y el alelo G de la variante *IL10 -1082 A/G*, respectivamente, así como el producto amplificado del control interno (*ABO*: 419 pb)

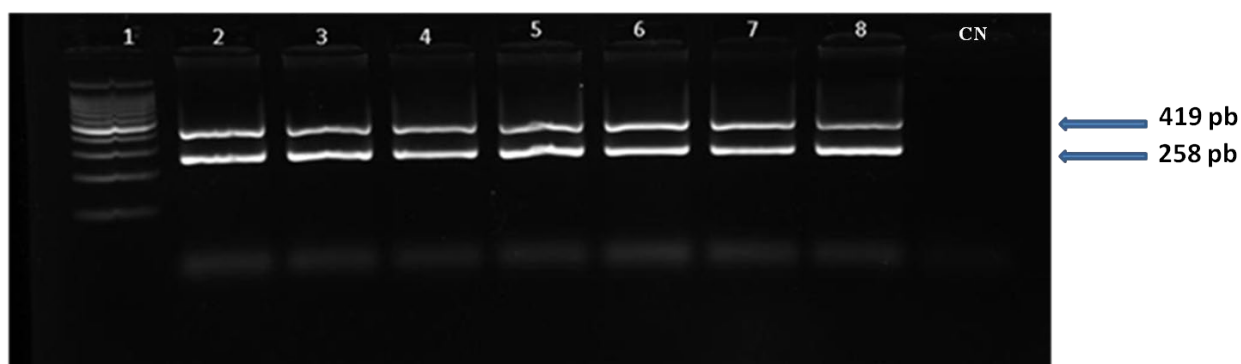


Figura 2. Visualización de los productos amplificados del gen *IL10 -1082 A/G* en un gel de agarosa al 1,5 % en buffer TBE 1X, teñido con bromuro de etidio. En todos los pozos se observa el producto amplificado correspondiente al control interno *ABO* (419 pb). Los pozos 2-8 corresponden a muestras de individuos que amplificaron para el alelo A (presencia de una banda de 258 pb). En el pozo 1 se observa el marcador de tamaño molecular de 100 pb. Se incluyó un control negativo para descartar contaminación (pozo CN).

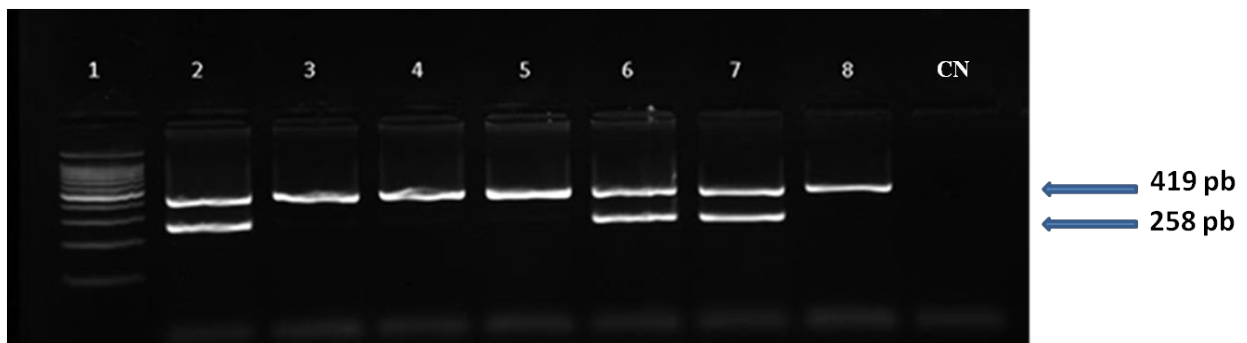


Figura 3. Visualización de los productos amplificados del gen *IL10 -1082 A/G* en un gel de agarosa al 1,5 % en buffer TBE 1X, teñido con bromuro de etidio. En todos los pozos se observa el producto amplificado correspondiente al control interno *ABO* (419 pb). Los pozos 2, 6 y 7 corresponden a muestras de individuos que amplificaron para el alelo G (presencia de una banda de 258 pb). En el pozo 1 se observa el marcador de tamaño molecular de 100 pb (Lucigen). Se incluyó un control negativo para descartar contaminación (pozo CN).

ANEXO 12

Instrumento de recolección de datos

POLIMORFISMO -1082 A>G DEL GEN DE INTERLEUQUINA-10 (*IL10*) Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER GÁSTRICO

ENERO-OCTUBRE DE 2018
POSTGRADO DE GASTROENTEROLOGIA

SEXO	F	M	EDAD	CEDULA
SERVICIO CIRUGIA	1	2	3	4
LOCALIDAD	OCUPACION		DIAS DE HOSPITALIZACION	

1.Sintomas	
• Dolor abdominal	
• Nauseas	
• Vómitos	
• Pérdida de peso	
1. Hábitos Psicobiologicos	
• Cigarrillo	
• Alcohol	
• Comida Rica en sal	
• Frituras	
2. Antecedentes Familiares de Cáncer	SI No
3. Infección previa por Helicobacter Pylori	
4. Diagnostico Anatómopatológico	SI No

ANEXO 13

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: _____ acudo el día _____ del año _____ a las _____ al HMPC, en la cual se me hace del conocimiento, de forma clara y sencilla, sobre la investigación llevada por el **Programa de Postgrado en Gastroenterología** de la Universidad Central de Venezuela, bajo la responsabilidad de las Dras. Gisel Fernández y Xiomara Martínez (Residentes del segundo año), titulada: **“POLIMORFISMO -1082 A>G DEL GEN DE INTERLEUQUINA-10 (IL10) Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR CÁNCER GÁSTRICO”**. En este sentido, acuerdo participar voluntariamente en el desarrollo de la misma.

Estoy consciente de que:

- Mi participación como paciente y sujeto de estudio consistirá en manifestar los signos y síntomas que motivan la hospitalización; así como también, suministrar la información requerida por el investigador en relación a los antecedentes personales asociados.
- La información suministrada al investigador será utilizada única y exclusivamente para los propósitos de esta investigación.
 - El investigador ha garantizado confidencialidad en cuanto a mi identidad; así como, a la información relacionada con mi persona y al diagnóstico realizado durante mi participación en el estudio mencionado.

En conformidad con lo expuesto firman el presente consentimiento en Caracas, a los _____ días del mes de _____ de _____

Participantes

Cedula Identidad

Firma

Paciente

Investigador

