



BIOMARCADORES MOLECULARES PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER GÁSTRICO

MOLECULAR BIOMARKERS FOR THE DETECTION OF GASTRIC CANCER

Andrea Estefania Araujo Quizhpi¹, Carem Franscelys Prieto Fuenmayor²

{aearaujq74@est.ucacue.edu.ec¹, carem.prieto@ucacue.edu.ec²}

Fecha de recepción: 11/06/2025 / Fecha de aceptación: 14/06/2025 / Fecha de publicación: 15/06/2025

RESUMEN: El cáncer gástrico (CG) representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, debido a que suele diagnosticarse en etapas avanzadas, lo cual limita las posibilidades de tratamiento efectivo y reduce significativamente la tasa de supervivencia. Esta situación plantea la necesidad de contar con herramientas diagnósticas más tempranas y menos invasivas que permitan identificar la enfermedad en sus fases iniciales. En este contexto, la presente investigación tuvo como objetivo identificar biomarcadores moleculares con potencial para la detección temprana del CG, mediante una revisión bibliográfica sistemática con enfoque cualitativo. Para ello, se recopilaron y analizaron publicaciones científicas de alto impacto disponibles en bases de datos como PubMed, Scopus, SciELO y Google Scholar, seleccionando estudios relevantes, actualizados (2012-2022) y con validez científica comprobada. La metodología incluyó la revisión crítica de estudios clínicos, ensayos controlados y artículos de revisión que abordaran biomarcadores en saliva y sangre relacionados con el diagnóstico, pronóstico o monitoreo del CG. Se estudiaron marcadores como CEA, CA 19-9, uPAR, microARNs, citoquinas proinflamatorias y proteínas salivales como CSTB, TPI1 y DMBT1. Los resultados fueron organizados en una tabla comparativa donde se evaluaron parámetros como sensibilidad, especificidad, aplicabilidad clínica y validación en humanos. Además, se clasificaron los biomarcadores por su tipo (proteico, genético, inflamatorio) y origen biológico (saliva o sangre), lo que permitió identificar aquellos con mayor potencial de implementación clínica no invasiva. En conclusión, esta investigación evidenció que algunos biomarcadores moleculares ofrecen ventajas importantes para la detección precoz del cáncer gástrico, aportando una base científica sólida para futuras investigaciones y posibles aplicaciones en contextos clínicos.

Palabras clave: Biomarcadores, cáncer, gástrico, muerte, endoscopia

ABSTRACT: Gastric cancer (GC) represents one of the main causes of mortality worldwide, due to the fact that it is usually diagnosed in advanced stages, which limits the possibilities of effective treatment and significantly reduces the survival rate. This situation raises the need for earlier and less invasive diagnostic tools to identify the disease in its early stages. In this context, the present research aimed to identify molecular biomarkers with potential for the early detection of GC, through a systematic literature review with a qualitative approach. For this purpose, high-impact scientific publications

¹ Universidad Católica de Cuenca: UCACUE, <https://orcid.org/0000-0003-1626-2008>.

² Universidad Católica de Cuenca; UCACUE, <https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>.



available in databases such as PubMed, Scopus, SciELO and Google Scholar were collected and analyzed, selecting relevant, updated (2012-2022) studies with proven scientific validity. The methodology included critical review of clinical studies, controlled trials and review articles addressing biomarkers in saliva and blood related to GC diagnosis, prognosis or monitoring. Markers such as CEA, CA 19-9, uPAR, microRNAs, proinflammatory cytokines and salivary proteins such as CSTB, TPI1 and DMBT1 were studied. The results were organized in a comparative table where parameters such as sensitivity, specificity, clinical applicability and validation in humans were evaluated. In addition, the biomarkers were classified by type (protein, genetic, inflammatory) and biological origin (saliva or blood), which made it possible to identify those with the greatest potential for noninvasive clinical implementation. In conclusion, this research showed that some molecular biomarkers offer important advantages for the early detection of gastric cancer, providing a solid scientific basis for future research and possible applications in clinical contexts.

Keywords: *Biomarkers, cancer, gastric, death, endoscopy*

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, siendo considerado una enfermedad neoplásica causante de millones de muertes anualmente, posicionándose de esta manera en tercer lugar como una de las patologías con mayor incidencia de muerte (1). Los países asiáticos representan mayor incidencia de CG, siendo los de más recurrencia Japón y China (2). Para la organización mundial de la salud en América, más de 85.000 nuevos casos de CG son reportados anualmente, de los cuales 65.000 terminan en muerte (3). Existe mayor incidencia en hombres con relación a mujeres (4). En América latina por su parte el CG representa el 6.5% de muertes causadas por enfermedades neoplásicas (5). Actualmente en el Ecuador de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, por cada 100.000 habitantes se reportan 9.8 casos de muertes por cáncer gástrico representando un índice del 2.3% del total de muertes en el país (6).

El cáncer gástrico es considerado como una afección neoplásica, generada en las paredes del estómago por debajo de la unión cardio esofágica, comienza en las células mucosas y se disemina a las capas externas a medida que crece (4). Esta enfermedad está dada por la formación de células cancerosas en el revestimiento estomacal (7). El 95 % de los casos de cáncer de estómago son del tipo denominado adenocarcinoma, una de las causas de muerte por cáncer más importante a nivel mundial, que significa que el cáncer se inició en el tejido glandular que reviste el interior del estómago (3, 4).

El diagnóstico de CG se realiza generalmente en etapas avanzadas de la enfermedad, generando así una alta mortalidad, los métodos de detección de CG generalmente se realizan de una manera invasiva, siendo considerada la mejor opción de detección, la realización de endoscopias (8).

El método de diagnóstico más utilizado para la detección de CG es mediante endoscopia digestiva alta con biopsia (9), resultando ser un procedimiento invasivo, molesto y costoso que requiere personal especializado para su ejecución. En países como Japón y Corea se



emplean técnicas de cribado y tamizajes masivos organizados para la detección precoz del cáncer gástrico, obteniendo muy buenos resultados (10).

La detección del cáncer gástrico en etapas tempranas se ha convertido en gran desafío clínico, que, de conseguirse, podría aumentar las opciones terapéuticas y mejoraría considerablemente la evolución clínica y supervivencia de los pacientes. Actualmente, se ha investigado diversos biomarcadores (moléculas que indican procesos biológicos normales o patógenos para la detección precoz del cáncer gástrico, en distintos fluidos como la saliva y sangre). En estos fluidos se encuentran muchos componentes, tales como ARNm, microARN, enzimas, entre otros; los cuales están relacionados con enfermedades locales y sistémicas, Además, su principal ventaja sobre otros fluidos es la recolección rápida, segura, económica y no invasiva (8, 10).

Pese a las investigaciones realizadas, aun no hay biomarcadores utilizados rutinariamente en clínica para la detección precoz de esta enfermedad. Considerando lo expuesto anteriormente, realizamos una revisión bibliográfica de la literatura con el objetivo de identificar, evaluar, clasificar y comparar los biomarcadores salivales que estén más próximos a ser utilizados en clínica. El principal propósito de esta investigación es identificar, comparar y evaluar los biomarcadores moleculares (sanguíneos y salivales) que estén disponibles para ser utilizados en la detección de cáncer gástrico.

Contenido.

En los últimos años el cáncer ha sido una de las enfermedades mortales con mayor cantidad de muertes generadas a nivel mundial, la cual se produce por la proliferación de células en forma anormal y sin control provocado por alteraciones genéticas; tal es el caso que de acuerdo a la agencia Internacional de la investigación sobre el cáncer, para 2020 se presentó alrededor de 19,3 millones de casos nuevos de cáncer, de los cuales el 5,6% pertenece al cáncer gástrico de patologías que ocasionaron alrededor de 10 millones de muertes por cáncer (11). Es bajo esta misma perspectiva que de acuerdo con un estudio desarrollado para Colombia en el 2020 se pudo determinar que el cáncer gástrico está dentro de los tipos de cáncer más frecuentes; por lo cual, se presentó alrededor de 8.214 casos que ocasionaron 6.451 muertes es decir que del total de casos detectados del 11,7% concluyó en muerte, de las cuales se determinaron principalmente dos variables histopatológicas que fueron intestinal y difuso (12).

METODOLOGÍA

La presente investigación se llevó a cabo bajo un enfoque cualitativo, utilizando una revisión bibliográfica sistemática que tuvo como objetivo principal identificar biomarcadores moleculares con potencial para la detección temprana del cáncer gástrico (CG). Para ello, se recopilaron y analizaron publicaciones científicas de alto impacto, disponibles en bases de datos reconocidas como PubMed, Scopus, SciELO y Google Scholar.

La selección de los artículos se realizó aplicando criterios estrictos de relevancia, actualidad (con publicaciones entre 2012 y 2022) y validez científica. En particular, se priorizaron



aquellos estudios que evaluaron biomarcadores presentes en saliva y sangre, en relación con el diagnóstico, pronóstico o monitoreo del CG.

El proceso de revisión incluyó una lectura crítica de estudios clínicos, ensayos controlados y artículos de revisión, los cuales abordaron biomarcadores tales como CEA, CA 19-9, uPAR, microARNs, citoquinas proinflamatorias y proteínas salivales como CSTB, TPI1 y DMBT1. Posteriormente, los hallazgos fueron organizados en una tabla comparativa que permitió evaluar aspectos clave como la sensibilidad, especificidad y aplicabilidad clínica de cada biomarcador, además de su nivel de validación en poblaciones humanas.

Finalmente, los biomarcadores fueron categorizados según su naturaleza (proteicos, genéticos o inflamatorios) y su origen (saliva o sangre), con el propósito de identificar aquellos con mayor potencial para una implementación clínica no invasiva. Gracias a esta metodología, fue posible integrar evidencia multidisciplinaria que respalda la importancia del uso de biomarcadores moleculares en la detección precoz del cáncer gástrico.

RESULTADOS

Diagnostico.

El diagnóstico de CG se realiza generalmente en etapas avanzadas de la enfermedad, sus métodos de detección son generalmente realizados de una manera invasiva, siendo considerada la mejor opción de detección, la realización de endoscopias. Considerando estos factores, es necesario la identificación, implementación y uso de biomarcadores moleculares capaces de detectar cáncer gástrico en estadios tempranos, sin el uso de métodos invasivos (2, 3).

Varios estudios hacen referencia a diversos tipos de biomarcadores que si bien es cierto muchos de ellos siguen en estudios iniciales, las comprobaciones han dado resultados exitosos en la detección, pronóstico e incluso evidencia de resistencia del tratamiento gracias a su especificidad, sensibilidad y potencial. Se considera que los estudios revisados y su información relevante permiten realizar un análisis comparativo de biomarcadores moleculares disponibles en sangre y saliva para el diagnóstico de cáncer gástrico. Los biomarcadores se evalúan por su capacidad para detectar cáncer gástrico, como se detalla a continuación en la Tabla 1.

**Tabla 1. Biomarcadores para detección de Cáncer Gástrico.**

N°	Autor	Año	Tema	Resultados	Biomarcadores Moleculares Analizados	Criterios de diagnóstico.
1	Slagter, et al (13)	2022	Valor pronóstico de los marcadores tumorales y ctDNA en pacientes con cáncer gástrico que reciben tratamiento perioperatorio: resultados del ensayo CRITICS	En el análisis multivariable, el CEA se encuentra elevado previo al tratamiento (HR 1,43; IC del 95 % 1,11–1,85, pag<0,001) y CA 19-9 (HR 1,79; IC 95 % 1,42–2,25, pag<0,001) se asociaron con una peor SG. Las probabilidades de recibir cirugía curativa fueron del 86%, 77% y 60% para pacientes sin marcador tumoral elevado frente a CEA o CA 19-9 elevados frente a ambos elevados, respectivamente.	CEA y CA 19-9	El estudio evaluó los parámetros de laboratorio derivados de la sangre, incluidos los marcadores tumorales, en una cohorte europea de pacientes con cáncer gástrico potencialmente resecable. evidencian niveles elevados de CEA y CA 19-9 previos al tratamiento se asociaron con una supervivencia general
2	Epplein, et al (14).	2018	Validación de un biomarcador sanguíneo para la identificación de individuos con alto riesgo de cáncer gástrico	En comparación con las personas seronegativas para Omp y HP0305, las personas seropositivas para ambos tenían siete veces más probabilidades de tener lesiones precancerosas (OR, 7,43; IC 95 %, 5,59–9,88). Para H. pylori, Omp y HP0305 dieron como resultado un área bajo la curva (AUC) de 0,751 (IC del 95 %, 0,725–0,777), que es significativamente mejor que el mismo modelo, incluido el siendo un factor de riesgo de cáncer gástrico establecido CagA (AUC, 0,718; 95 % IC, 0,691 –0,746, pdiferencia=0,0002)	Omp y HP 0305	Estudio transversal realizado precursoras de GC a una población de alto riesgo en China considerando lesiones precursoras de GC, Se valida dos biomarcadores, las proteínas Omp y HP0305 que contribuyen a un modelo de clasificación de alto riesgo de CG, ya que son capaces de predecir la prevalencia de lesiones gástricas precancerosas.
3	Huamán, et al (15).	2020	Albumina e índice neutrofilo-linfocito como predictores de estadio tumoral en pacientes	La media de INL fue $2,94 \pm 1,7$, y de albúmina fue $3,64 \text{ g/dl} \pm 0,6$, En el análisis bivariado se encontró una asociación significativa entre el nivel elevado de INL y el estadio clínico	INL	Estudio de tipo observacional, analítico y retrospectivo correspondiente donde se evaluaron las frecuencias y distribución de las variables de cómo,



			con cáncer gástrico	avanzado (OR: 4,46 IC 95% 1,65-13,27 p<0,001), y entre los niveles bajos de albúmina sérica con estadio avanzado (OR: 13,02 IC 95% 1,78-5,36 p<0,005). El INL elevado como indicador de respuesta inflamatoria y la albúmina baja como indicador de nutrición son factores predictivos de estadio clínico avanzado en cáncer gástrico.		albúmina (indicador de nutrición e Índice-Neutrófilo) Linfocito (INL) indicador de respuesta inflamatoria-inmunológica. Se consideró 2,44 como el punto de corte para INL elevado.
4	Xiao, et al (16).	2016	Análisis proteómico diferencial de la saliva humana utilizando la cuantificación de etiquetas de masa en tándem para la detección del cáncer gástrico	Este estudio proporciona la prueba de concepto de los biomarcadores salivales para la detección no invasiva del cáncer gástrico. Se identificaron más de 500 proteínas con cuantificación, y 48 de ellas mostraron una expresión de diferencia significativa (p<0,05) entre los controles normales y los pacientes con cáncer gástrico, incluidas 7 proteínas reguladas al alza y 41 proteínas reguladas a la baja. Se seleccionaron cinco proteínas para la verificación inicial mediante ELISA y tres se verificaron con éxito, a saber, cistatina B (CSTB), trisafosfato isomerasa (TPI1), y eliminado en tumores cerebrales malignos 1 proteína (DMBT1)	Cistatina B (CSTB), Trisafosfato Isomerasa (TPI1)	Este estudio emplea un enfoque de proteómica cuantitativa para desarrollar biomarcadores discriminatorios en saliva humana para la detección de CG. Las proteínas salivales se analizaron y compararon entre pacientes con cáncer gástrico y sujetos de control emparejados mediante el uso de tecnología de etiquetas de masa en tándem (TMT).
5	Li, et al (17).	2014	Células tumorales circulantes similares a células madre indican un mal pronóstico en el cáncer gástrico	Diecinueve de los 27 pacientes CTC positivos tenían CTC CD44 positivos. Estos pacientes tenían más probabilidades de desarrollar metástasis y recurrencia que los pacientes con CTC CD44 negativos. Los recuentos de CTC CD44 positivos fueron más altos en los pacientes recurrentes que en los no recurrentes.	CD44	La detección de CTC (células tumorales circulantes) es un marcador temprano de la recurrencia del tumor que ocurre antes de que se presenten los síntomas clínicos en CG mediante la centrifugación en gradiente de densidad para



						enriquecer las CTC. Se utilizó inmunofluorescencia para identificar las CTC, que se definieron como CK19 positivas (un marcador para las células tumorales epiteliales) y CD45 negativas (el antígeno leucocitario común). Se analizó la positividad de HER2 por subtipo histológico, localización del tumor, región geográfica y tipo de muestra. Se realizaron análisis exploratorios de eficacia.
6	Cutsem, et al (18)	2015	Datos de detección de HER2 de ToGA: dirigidos a HER2 en el cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica	Los análisis exploratorios post hoc en pacientes que expresaban niveles más altos de HER2 (IHC 2?/ hibridación positiva in situ con fluorescencia o IHC 3?) demostraron una duración de 4,2 meses.]	HER2	
7	Huiang, et al (19)	2017	El ARN circular hsa_circ_000745 puede servir como marcador ic para cáncer gástrico	Hsa_circ_0000745 estaba regulado a la baja en tejidos GC contra tejidos no tumorales (PAG< 0,001) y en muestras de plasma de pacientes con GC contra controles saludables (PAG< 0,001).	Hsa_circ_0000745	Se seleccionaron aleatoriamente tres circRNA con expresión diferencial en GC y cáncer colorrectal para su validación mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR).
8	Roh, et al (20).	2019	Ensayo clasificador de un solo paciente, inestabilidad de microsátelites y estado del virus de Epstein-Barr predicen los resultados clínicos en el cáncer gástrico en estadio II/III: resultados del ensayo CLASSIC	En el análisis multivariado de supervivencia libre de enfermedad, SPC-pronóstico [hazard ratio (HR): 1,879 (1,101–3,205), 2,399 (1,415–4,067), pag=0,003] y estado de MSI (HR: 0,363, intervalo de confianza del 95 %: 0,161–0,820, pag=0,015) fueron factores pronósticos independientes junto con la edad, la clasificación de Lauren, el estadio TNM y la quimioterapia.	SPC, MSI y EBV	Los tres marcadores utilizados en este estudio, SPC, MSI y EBV, se basaron en diferentes motivos biológicos, patológicos o etiológicos. El SPC clasificó a los pacientes por características inmunitarias, similares a tallos y epiteliales a partir del perfil de expresión génica de los tejidos tumorales, mientras que los tumores positivos para MSI-H y EBV se asociaron con hipermutabilidad



9	Hacker, et al (21).	2016	Evaluación de la angiopoyetina-2 como biomarcador en cáncer gástrico: resultados del ensayo aleatorizado de fase III AVAGAST	Ang-2 tiene un papel como biomarcador pronóstico independiente para la supervivencia y está fuertemente correlacionado con la metástasis hepática.	Ang-2	genética debido a la alteración de la reparación del desajuste del ADN y la infección viral exógena, respectivamente. Los pacientes con CG sin tratamiento previo fueron asignados al azar para recibir bevacizumab (norte ¼387) o placebo (norte¼387) en combinación con quimioterapia. El plasma recogido al inicio y en la progresión se analizó mediante ELISA. El papel de Ang-2 como biomarcador pronóstico y predictivo de la eficacia de bevacizumab se estudió mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.
10	Gwak, et al (22).	2014	Evaluación preliminar de la utilidad clínica de CYFRA 21-1, CA 72-4, NSE, CA19-9 y CEA en cáncer de estómago	CYFRA 21-1 es un epítipo único de un polipéptido que se elabora en abundancia después de la muerte celular. CYFRA21-1 es un marcador valioso en la estadificación y la evaluación de seguimiento de varios tipos de cáncer, se sabe poco sobre su papel en el diagnóstico y cualquier asociación con los parámetros clinicopatológicos de CG.	CYFRA 21-1, CA 72-4, NSE, CA19-9 y CEA	Los niveles séricos de cinco marcadores tumorales se analizaron mediante un ensayo inmunorradiométrico Se trazaron curvas (ROC) para los cinco marcadores tumorales para investigar sus poderes de diagnóstico y se evaluaron los valores de corte ajustados derivados del análisis de las curvas ROC para calcular la sensibilidad de cada SC con los valores de corte recomendados.
11	Zuleta, et al	2017	Identificación de	La expresión genética del ARN mensajero,	ARN mensajero	Se tomó 2,5 mL de sangre en ayunas



	(23).		biomarcador es sanguíneos para la detección de lesiones premalignas y el diagnóstico del cáncer gástrico	diferencia en sangre las etapas de la cascada de Correa, y permite diagnosticar el cáncer gástrico.		para el análisis de expresión de genes tomadas después de la endoscopia inicial. La sangre se colocó en un tubo de ARN sanguíneo PAXgene; luego, el ARN se extrajo de la sangre y se analizó usando una plataforma de microarrays, los cuales identificaron cambios de expresión de ARN mensajero.
12	Wenying yan, et al (24).	2014	Identificación de microARN como biomarcador potencial para el cáncer gástrico mediante análisis biológico del sistema	Se identificaron 17 microARN asociados con cánceres gástricos y 3 de ellos (miR-211, let-7b y miR-708) podrían ser nuevos biomarcadores potenciales para el diagnóstico y tratamiento de CG.	MicroARN (miR-211, let-7b y miR-708)	Se utilizó el método POMA sistemático e integrador del perfil de expresión basado en RNA-seq.
13	Li, et al (25).	2012	MicroARN de plasma, miR-223, miR-21 y miR-218, como nuevos biomarcadores potenciales para la detección del cáncer gástrico	Los niveles plasmáticos de miR-223 (PAG,0.001) y miR-21 (PAG,0.001) fueron significativamente mayores en pacientes con GC que en controles sanos, mientras que miR-218 (PAG,0.001) fue significativamente menor. Se identifica tres miARN plasmáticos (miR-223, miR-21 y miR-218) pueden servir potencialmente como nuevos biomarcadores no invasivos para la detección de GC.	MicroARN de plasma, miR-223, miR-21 y miR-218	Se midió los niveles plasmáticos de los cuatro miARN en 10 pacientes con GC y 10 sujetos de control sanos mediante (qRT-PCR), a posterior fueron comparados los resultados de miARN en plasma con las expresiones en tejidos cancerosos de ocho pacientes con GC. Se concluyó con la validación de la presencia de miR-223, miR-21 y miR-218 en plasma en 60 pacientes con GC y 60 sujetos control sanos, y se analizaron las áreas bajo las curvas de características operativas del receptor (ROC) de estos miRNA.
14	Boeger, et al (26).	2016	PD-L1 es un predictor pronóstico	La expresión de PD-L1 y PD-1 en una cohorte caucásica grande y bien	PD-L1 y PD-1	Se analizó la expresión de PD-L1 y PD-1 mediante



			independien te en cáncer gástrico de pacientes occidentales	caracterizada de GC. PD-L1 y PD-1 se expresaron en una cantidad sustancial de GC en células tumORAles e inmunitarias o solo en células inmunitarias. Se encontró que la expresión de PDL1 es un pronosticador de supervivencia independiente y se correlaciona con distintas características clínico-patológicas del paciente		inmunohistoquímica a en una cohorte grande y bien caracterizada de cáncer gástrico (GC) de pacientes caucásicos, que consta de 465 muestras de GC y 15 metástasis hepáticas correspondientes.
15	Villagrán, et al (27).	2021	Perfil de citocinas Th1, Th2, Th17 y otras citocinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α) en el plasma de pacientes con cáncer gástrico	Las siete citocinas cuantificadas se encontraron significativamente elevadas ($p < .05$) en el plasma de los casos respecto a sus controles. Los casos de CG tipo difuso presentaron niveles de IFN γ significativamente elevados. Por regresión logística, las citocinas IL-6 e IL-10, están asociadas significativamente a CG ($p < .05$) independientemente del estatus de infección por H. pylori. Se destacan la IL-6 e IL-10 como las principales citocinas asociadas a la presencia de CG	Citosinas Th1, Th2, Th17 y (IL- 1 β , IL-6 y TNF- α	El presente estudio analiza el perfil de citocinas del tipo de Th1(IFN γ), Th2(IL-4 e IL-10), Th17(Th-17A) y otras pro inflamatorias: IL- 1 β , IL-6 y TNF- α , en plasma de 70 casos de pacientes con CG comparándolos con 132 sujetos sanos equiparables en edad y sexo.
16	Wellmann, et al (28).	2018	Valor diagnóstico de las proteínas uPAR en sangre para el cáncer gástrico en Guatemala	La cuantificación de proteínas uPAR podría tener valor como un método de tamizaje inicial que podría reducir costos, de tal manera que la gastroscopia y biopsia se realizarían en casos que mostraran valores elevados de los niveles de uPAR	Upar (Receptor del Activador de Plasminógeno uroquinasa)	Se tomaron muestras sanguíneas de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico (n = 68) y controles sanos apareados por edad y sexo (n = 136) en cuatro instituciones de la ciudad de Guatemala, se determinó uPAR e IgG anti H. pylori por metodología Elisa.

DISCUSION

Proteínas Upar.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente se han identificado varios biomarcadores prometedores para la detección y predicción del cáncer gástrico. Uno de ellos es la concentración de proteínas uPAR en sangre, cuyos niveles elevados están estrechamente asociados con el cáncer de estómago, según un estudio de Wellmann, et al (28), la alta precisión de la curva ROC para pylori sugiere que uPAR puede ser un biomarcador eficaz para la detección de esta enfermedad, debido a que mediante pruebas (rPCR) de biopsias del cuerpo gástrico, indican significativamente un incremento de la expresión del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA) (28), en pacientes con presencia de H. pylori, factor relacionado con CG debido a la virulencia del patógeno a través de la liberación de la proteína CagA misma que es capaz de inhibir la apoptosis de las células epiteliales interfiriendo con supresores tumorales como p53.y RUNX3 (29). CagA tiene la capacidad de alterar la polaridad de las células epiteliales mediante interacciones directas con la proteína de polaridad MAP/quinasa reguladora de afinidad de microtúbulos 2 irrumpiendo además del ensamblaje, la señalización a través de las uniones celulares (30, 31).

Albumina e índice neutrófilo-linfocito.

Mientras tanto, el índice de albúmina, linfocitos y neutrófilos según Huamán et al., muestran que un índice bajo de albúmina y un índice alto de INL (Índice Neutrófilo-Linfocito) se asocian con la etapa de progresión clínica del cáncer gástrico (15), lo que indica potencial como biomarcadores pronósticos. La inflamación resulta ser el inicio del desarrollo de células tumorales, el INL es considerado como un potencial indicador de inflamación a nivel sistémico sin presencia de infección (32). La carcinogénesis es favorecida por una inflamación crónica generada por la activación prolongada de neutrófilos, provocando angiogénesis, genotoxicidad e inhibición de células T (33).

Proteínas salivales.

La identificación de biomarcadores salivales para detención de CG es de suma importancia según Xiao et al.(16), quien destaca en su estudio realizado, las diferencias significativas en la expresión de proteínas salivales, incluida la cistatina B (CSTB), la triisofosfato isomerasa (TPI1) y las proteínas DMBT1 (eliminadas en los tumores cerebrales), entre pacientes con cáncer gástrico y controles normales. Estos resultados sugieren que dichas proteínas son de utilidad para la detección no invasiva del CG, considerando que la saliva es un fluido fácil de recolectar y con un preciso potencial de diagnóstico.

La saliva es una sustancia hipotónica segregada generalmente por las glándulas salivales que se encuentran rodeadas por sangre, capilares y acinos, en este último los biomarcadores circulantes en sangre se infiltran segregándose a posterior en la saliva (34). La proteína CSTB es una cisteína que en presencia de CG reduce su expresión promoviendo la proliferación celular conduciendo a metástasis celular (35). La TPI1 incrementa su expresión en presencia de cáncer ya que eleva los niveles de glicólisis debido a la necesidad de energía de las células tumorales (36). DMBT está relacionada con la diferenciación de



células epiteliales y a su vez forma parte de la defensa inmune innata, al existir un índice alto de inflamación en el estómago, esta proteína se sobre expresa (37).

Citoquinas Proinflamatorias.

Las citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , aumentan en pacientes con CG, juegan un papel importante en la patogénesis y progresión del cáncer y demuestran la interacción entre inflamación y carcinogénesis (27). Las citocinas proinflamatorias IL-8, IL-6, IL-1 β activan a células neutrofílicas y también monocitos dando paso a una reacción inflamatoria que generan patologías como gastritis crónica, siendo esta un factor que predispone el desarrollo del adenocarcinoma gástrico (38), igual situación sucede con las lesiones provocadas por *H. pylori*, mismas que elevan los niveles de L-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10, IFN γ , IL-4, y son indicativos de malignidad en su entorno (39).

CEA y CA 19-9.

Biomarcadores como CEA y CA 19-9 según lo describe Slagter.et al (14), son considerados como marcadores tumorales utilizados comúnmente, una elevación de los mismos data un resultado desfavorable para el paciente, mientras que niveles bajos indican un pronóstico de mejora de los pacientes, además el estudio detalla que se ha encontrado asociación entre ctDNA. CEA es un referente en la presencia de metástasis tumoral (40).

Células Circulares Tumorales (CTC).

Las células circulares tumorales (CTC) han sido caracterizados por detectadas en pacientes con CG, a través de los avances biológicos, se sospecha que las CTC son progenitoras de recaída en CG (17), mas no se ha podido vincular con la metástasis debido a que únicamente un bajo índice de CTC mantiene propiedades idénticas las células madre para crear metástasis (41). La relación entre CTC Y CD44 representan un riesgo elevado para paciente con CG, ya que podría tratarse de un recurrencia o metástasis (42).

Receptor De Membrana Her2.

Her2 es conocido como un receptor de membrana capaz de expresarse en diversos tipos de cáncer como el cáncer gástrico, generalmente produce actividad tirosina quinasa mediante fosfatidilinositol 3-quinasa-AKT (43). El receptor humano del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2) está en relación directa con la proliferación y crecimiento celular, se sobre expresa provocando el incremento excesivo de receptores HER2 en la superficie de las células cancerosas en el estómago (18).

ARN circulares (circARN).

Según Huiang, et al indica en su estudio que desempeñan funciones reguladoras en procesos fisiológicos celulares, además contribuyen a procesos de origen patológico como la formación y progresión del cáncer. (19). En CG se ha observado que los ARNcirc pueden estar implicados en procesos celulares como la regulación y proliferación celular, la apoptosis, la invasión y la metástasis (44). Los ARNcirc también pueden actuar como oncogenes o como supresores de tumores en el cáncer gástrico, dependiendo de sus

interacciones con otros componentes celulares (45).

La angiopoyetina-2.

La angiopoyetina-2 es un biomarcador de importancia que ha sido estudiado y considerado un marcador de pronóstico novedoso. Hacker et al (21), en su investigación resalta la función de Ang-2 como biomarcador pronóstico independiente de supervivencia y está fuertemente correlacionado con la metástasis, El ligando Tie2 angiopoyetina-2 (Ang2) es capaz de mediar la capacidad de respuesta de las células endoteliales (CE) a las citoquinas derivadas de tumores, las CE secretan Ang-2 provocando la desestabilización de vasos sanguíneos induciendo de esta manera la angiogénesis (46). Ang-2 está relacionada con la respuesta inflamatoria vascular debido a que recluta células mieloides desde la médula ósea promoviendo metástasis y tumoraciones (47,48).

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es un antígeno capaz de expresarse en tumores de origen epitelial, esta proteína se encuentra en la superficie celular siendo un receptor de ligando E – selectina en cáncer de colon, los niveles de CEA aumentan significativamente en cáncer de CG al igual que en condiciones no cancerosas, por lo tanto, este marcador no es 100% confiable para una detección eficaz (49).

Actualmente diversos estudios han denotado la estabilidad de biomarcadores para detección temprana de CG en plasma y en sangre, se trata de los Micro ARN que son pequeños ARN no codificantes reguladores de la expresión génica (50). Tres microARN se han relacionado directamente con CG, miARN (miR-223, miR-218 y miR-25) considerados anómalos en pacientes con CG debido a la elevación de los niveles normales (12, 50).

CONCLUSIONES

A partir de esta revisión, se logró identificar una variedad de biomarcadores moleculares con un alto potencial tanto para el diagnóstico como para el pronóstico del cáncer gástrico. Entre los más destacados se encuentran CSTB, TPI1 y DMBT1 detectados en saliva, así como uPAR, CEA, CA 19-9 y algunos microARN presentes en sangre. Estos marcadores han mostrado niveles relevantes de sensibilidad y especificidad, lo que abre la posibilidad de que, en un futuro cercano, puedan ser utilizados de manera efectiva en entornos clínicos a través de métodos no invasivos.

Ahora bien, al establecer una comparación entre los biomarcadores salivales y los sanguíneos, se observa que los primeros ofrecen ventajas notables en términos de accesibilidad, bajo costo y mayor comodidad para el paciente. No obstante, los biomarcadores presentes en sangre, como uPAR, el índice neutrófilo-linfocito (INL) y PD-L1, han evidenciado una relación más estrecha con el estado clínico del tumor y la evolución del paciente. Por esta razón, una estrategia que combine ambos tipos de biomarcadores podría fortalecer significativamente los procesos de detección temprana del cáncer gástrico.

Sin embargo, pese a que los hallazgos son prometedores, es fundamental reconocer que muchos de estos biomarcadores aún se encuentran en etapas preliminares de investigación. Por ello, se hace indispensable continuar con estudios más amplios, que consideren diversas



poblaciones y contextos clínicos. Solo mediante esta validación rigurosa será posible incorporar estos avances en programas de tamizaje temprano, lo cual representaría un paso crucial para disminuir la mortalidad asociada a esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanda M. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21(34):9838. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.9838>
2. Rojas Duarte M, Marinkovic Gómez B. Cirugía en medicina general: manual de enfermedades quirúrgicas [Internet]. Facultad de Medicina, Universidad de Chile; 2020. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/187720>
3. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, Mughal M. The diagnosis and management of gastric cancer. *BMJ* [Internet]. 2013;347(v04 1):f6367–f6367. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6367>.
4. Acuña S, Solís P, Oñate P, Martínez E, Chaves S. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ESTÓMAGO EN UN CENTRO DE REFERENCIA DEL ECUADOR. *Revista Medica Vozandes* [Internet]. 2021;31(2):19–25. Available from: <https://revistamedicavozandes.com/wp>
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
6. Sasako M, Inoue M, Lin J-T, Khor C, Yang H-K, Ohtsu A. Gastric cancer working group report. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2010;40(Supplement 1):i28–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyq124>
7. Cárdenas CE, Cárdenas JC, Játiva JJ. Cáncer Gástrico: una revisión bibliográfica. *Domino de las Ciencias/ Medline*. 2021; 7(1).
8. Oliveros R, Pinilla Morales RE, Facundo Navia H, Sánchez Pedraza R. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2019;34(2):177–89. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572019000200177
9. Pichon M, Pichard B, Barrioz T, Plouzeau C, Croquet V, Fotsing G, et al. Diagnostic accuracy of a noninvasive test for detection of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in stool by the Amplidiag H. *pylori+ClariR* real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*



[Internet]. 2020;58(4). Available from: <https://actagastro.org/numeros-antteriores/2022/Vol-52-N1/Vol52N1-PDF07.pdf>

10. Carlos GC Dr. Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2013;24(4):627–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70201-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70201-3).

11. Cueva P, Tarupi W, Caballero H. Incidencia y mortalidad por cáncer en Quito: información para monitorear las políticas de control del cáncer. Colomb Med [Internet]. 2022, 53(1):e2024929. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342022000100004&lng=en&nrm=iso&tIng=es

12. Castrillón OD, Castillo LF, Castaño CE. Minería de datos aplicada a la detección de cáncer gástrico. CIT Inform Tecnol [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 8];33(4):151–60. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-07642022000400151.

13. Slagter AE, Vollebergh MA, Caspers IA, van Sandick JW, Sikorska K, Lind P, et al. Prognostic value of tumor markers and ctDNA in patients with resectable gastric cancer receiving perioperative treatment: results from the CRITICS trial. Gastric Cancer [Internet]. 2022;25(2):401–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-021-01258-6>

14. Epplein M, Butt J, Zhang Y, Hendrix LH, Abnet CC, Murphy G, et al. Validation of a blood biomarker for identification of individuals at high risk for gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2018 [cited 2024 Sep 8];27(12):1472–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158280/>

15. Huamán MO, Cerna-Barco J, Correa-López LE, Beltran-Garate B, Vargas JA. Albumina e índice neutrófilo-linfocito como predictores de estadio tumoral en pacientes con cáncer gástrico. Revista de la Facultad de Medicina Humana. 2020; 20(2).

16. Xiao H, Zhang Y, Kim Y, Kim S, Kim JJ, Kim KM, et al. Differential proteomic analysis of human saliva using tandem mass tags quantification for gastric cancer detection. Scientific reports. 2016; 6(1): p. 22165.

17. Li M, Zhang B, Zhang Z, Liu X, Qi X, Zhao J, et al. Células tumorales circulantes similares a células madre indican un mal pronóstico en el cáncer gástrico. BioMed Research International. 2014 Mayo; 12(6).

18. Cutsem EV, Yung J, feng-yi B, Xu JM, Lee KW, Chong SCJL, et al. Datos de detección de HER2 de ToGA: dirigidos a HER2 en el cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica. PubMed.



2015 Julio; 18(1).

19. Huiang M, Yi-Ren H, Li-Chuan L, Huang Q, Zhi-Qiang Z. El ARN circular hsa_circ_0000745 puede servir comodiagnosticar. World Journal of Gastroenterology. 2017 Septiembre; 23(34).

20. Roh CK, Choi YY, Choi S, Seo GJ, Cho M, Eunji-jang , et al. Ensayo clasificador de un solo paciente, inestabilidad de microsatélites y estado del virus de Epstein-Barr predicen los resultados clínicos en el cáncer gástrico en estadio II/III: resultados del ensayo CLASSIC. YMJ. 2019 Febrero; 60(2).

21. Hacker UT, Espinosa LE, Consalvo N, Goede V, Schiffmann L. Evaluación de la angiopoyetina-2 como biomarcador en cáncer gástrico: resultados del ensayo aleatorizado de fase III AVAGAST. Revista británica de cáncer. 2016; 7(17).

22. Gwak HK, Lee JH, Gun PS. Evaluación preliminar de la utilidad clínica de CYFRA 21-1, CA 72-4, NSE, CA19-9 y CEA en cáncer de estómago. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014 Enero; 15(1)

23. Zuleta G, A. M, Torres KE, Falduto MT, Magnuson SR. Identificación de biomarcadores sanguíneos para la detección de lesiones premalignas y el diagnóstico del cáncer gástrico. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2017 Enero; 32(1).

24. Wenying Y, Shouli W, Sol Z, Yuxin L, Sol S, Jiajia C, Weichang C. Identificación de microARN como biomarcador potencial para el cáncer gástrico mediante análisis biológico del sistema. Hindawi Publishing Corporation BioMed. Research International Volumen 2014, artículo ID 901428, 9 páginas <http://dx.doi.org/10.1155/2014/901428>

25. Li bs, Zhao Yl, Gang Guo¹ WL, En-dong Zhu¹ XL, Mao Xh, Zou Q. MicroARN de plasma, miR-223, miR-21 y miR-218, como nuevos biomarcadores potenciales para la detección del cáncer gástrico. Plos One. 2012 Julio; 7(7).

26. Boeger C, Behrens HM, Mathiak M, Kruger S, Kalthoff H. PD-L1 es un predictor pronóstico independiente en cáncer gástrico de pacientes occidentales. Oncotarget. 2016; 7(17).

27. Villagrán-Blanco CI. Biomarcadores suPAR y citocinas en la detección temprana de cáncer gástrico. Ciencia, tecnología y salud. 2020; 7(2): p. 236-250

28. Wellmann IA, Villagrán CI, Fernández-Bostrán R, Hernández E, Méndez-Chacón E, Une C. Valor diagnóstico de las proteínas uPAR en sangre para el cáncer gástrico en Guatemala. Ciencia, Tecnología y Salud. 2018 Junio; 5(1)



29. Buti I, Spooner E, Van der Veen AG et al. El gen A asociado a la citotoxina de *Helicobacter pylori* (CagA) subvierte la proteína estimulante de la apoptosis de la vía supresora de tumores p53 (ASPP2) del huésped. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* A. 2011; 108 : 9238-924
30. Saadat I, Higashi H, Obuse C. et al. *Helicobacter pylori* CagA se dirige a la quinasa PAR1/MARK para alterar la polaridad de las células epiteliales. *Naturaleza.* 2007; 447 : 330-333
31. Wróblewski LE Piazuelo MB Chaturvedi R. et al. *Helicobacter pylori* se dirige a los constituyentes de la unión apical asociados al cáncer en los gástricos y las células epiteliales gástricas. *Intestino.* 2015; 64 : 720-730
32. Szor DJ, Roncon Dias A, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Ceconello I, et al. La proporción de neutrófilos-linfocitos se asocia con el pronóstico en pacientes sometidos a resección potencialmente curativa de cáncer gástrico. *J Surg Oncol.* abril de 2018;117(5):851–7
33. He Q, Li G, Ji X, Ma L, Wang X, Li Y, et al. Impact of the immune cell population in peripheral blood on response and survival in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Tumor Biol.* el 1 de mayo de 2017;39(5):1010428317697571
34. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, Zhou XD. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci.* 2016 Sep 29;8(3):133-7. doi: 10.1038/ijos.2016.38
35. Zhang J, Shi Z, Huang J, Zou X. CSTB Downregulation Promotes Cell Proliferation and Migration and Suppresses Apoptosis in Gastric Cancer SGC-7901 Cell Line. *Oncology research.* 2016;24(6):487-94. doi: 10.3727/096504016X14685034103752.SciELO
36. Akram M. Mini-review on Glycolysis and Cancer. *Journal of Cancer Education.* 2013;28(3):454-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13187-013-0486-9>.
37. Sousa JF, Ham AJ, Whitwell C, Nam KT, Lee HJ, Yang HK, et al. Proteomic profiling of paraffin-embedded samples identifies metaplasia-specific and early-stage gastric cancer biomarkers. *Am J Pathol.* 2012;181(5):1560-72. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.07.0
38. Amieva, M., & Peek, R. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*, (2016) 150(1), 64-78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.004>.
39. Sánchez-Zauco, N., Torres, J., Gómez, A., Camorlinga- Ponce, M., Muñoz-Pérez, L., Herrera-Goepfert, Medrano-Guzmán, Giono-Cerezo, S., & Maldonado-Bernal, C. Circulating blood levels of IL-6, IFN- γ , and IL-10 as potential diagnostic biomarkers in gastric cancer: A controlled study. *BMC Cancer*, 2017. 17(1), Article 384, <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3310-9>
40. Deng K, Yang L, Hu B, Wu H, Zhu H, Tang C. The Prognostic Significance of Pretreatment



Serum CEA Levels in Gastric Cancer: A MetaAnalysis Including 14651 Patients. 2015. PLoS ONE 10(4): e0124151. doi:10.1371/journal.pone.012415

41. N.Wang, L. Shi, H. Li et al., "Detección de células tumorales circulantes y células madre tumorales en pacientes con cáncer de mama mediante citometría de flujo" *Biología tumoral*, Vol. 33, No. 2, págs. 561–569, 2012.

42. YF Sun, Y. Xu, XR Yang et al., "Células tumorales positivas para moléculas de adhesión de células epiteliales similares a células madre circulantes indican un mal pronóstico del carcinoma hepatocelular después de la resección curativa" *hepatología*, Vol. 57, No. 4, págs. 1458–1468, 2013.

43. Junior, P. N., Neto, R. A., & Forones, N. M. (2016). HER2 EXPRESSION AS A PROGNOSTIC FACTOR IN METASTATIC GASTRIC CANCER. *Arquivos de gastroenterologia*, 53(2), 62–67. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000200003>

44. Qu, S., Yang, X., Li, X., Wang, J., Gao, Y., Shang, R., Sun, W., Dou, K., & Li, H. (2015). Circular RNA: A new star of noncoding RNAs. *Cancer letters*, 365(2), 141–148. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.06.003>

45. Salzman J, Gawad C, Wang PL, Lacayo N, Brown PO (2012) Los ARN circulares son la isoforma de transcripción predominante de cientos de genes humanos en diversos tipos de células. *MÁS UNO* 7(2): e30733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030733>

46. Gerald D, Chintharlapalli S, Augustin HG, Benjamin LE (2013) Angiopoyetina-2: un objetivo atractivo para mejorar la terapia antiangiogénica contra tumores. *Cáncer Res* 73 (6): 1649–1657.

47. Scholz A, Lang V, Henschler R, Czabanka M, Vajkoczy P, Chavakis E, Drynski J, Harter PN, Mittelbronn M, Dumont DJ, Plate KH, Reiss Y (2011) Angiopietin-2 promotes myeloid cell infiltration in a beta(2)-integrin-dependent manner. *Blood* 118 (18): 5050–5059.

48. Srivastava K, Hu J, Korn C, Savant S, Teichert M, Kapel SS, Jugold M, Besemfelder E, Thomas M, Pasparakis M, Augustin HG (2014) Postsurgical adjuvant tumor therapy by combining anti-angiopietin-2 and metronomic chemotherapy limits metastatic growth. *Cancer Cell* 26 (6): 880–895.

49. Jelski, W.; Mroczko, B. Biomarcadores moleculares y circulantes del cáncer gástrico. *En t. J. Mol. ciencia* 2022, 23, 7588. <https://doi.org/10.3390/ijms23147588>

50. Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, et al. (2010) MicroARN circulantes en plasma de pacientes con cánceres gástricos. *Br J Cancer* 102(7):1174–1179.