

Carta al Editor

Proyecto URKUNINA 5000

Letter to the editor

Álvaro Bedoya U.¹

¹ Director científico, Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas y Nutricionales, Hospital Universitario Departamental de Nariño

Fecha recibido: 20-06-18
Fecha aceptado: 25-06-18

San Juan de Pasto, junio 20 de 2018

Doctores
Revista Colombiana de Gastroenterología
Bogotá

Reciban un cordial saludo.

De manera atenta y respetuosa, en calidad de miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología y de la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva, me permito poner en consideración de ustedes el resumen del Proyecto URKUNINA 5000, proyecto de investigación de la “prevalencia de lesiones precursoras de malignidad gástrica y efecto de la erradicación de infección por *Helicobacter pylori* como prevención primaria del cáncer gástrico en el departamento de Nariño”, aprobado por Colciencias, con el fin de solicitar su apoyo para su publicación, como estrategia de difusión entre la comunidad científica, teniendo en cuenta que el proyecto ha sido ampliamente conocido en el contexto internacional, pero no suficientemente a nivel nacional.

En espera de su amable respuesta, agradezco de antemano su colaboración y atención a la presente.

Cordialmente,

Álvaro Bedoya U.

Director científico
Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas y Nutricionales,
Hospital Universitario Departamental de Nariño

PROYECTO URKUNINA 5000

Investigación de la prevalencia de lesiones precursoras de malignidad gástrica y efecto de la erradicación de infección por *Helicobacter pylori* como prevención primaria del cáncer gástrico en el departamento de Nariño

Álvaro Bedoya, MD,¹ Yomaira Yépez, MD,² Diana Calvache, MD,² Yenny Cifuentes, MD,² Nubia Lucero, MD,² Patricia González, MD,² Álvaro Bedoya G., MD,² Eliana Manosalva, MD,² Teresa Martínez, MD, MSc,³ Arcio Peñalosa, MD,⁴ Blanca Piazuelo, MD⁵

¹ Director Científico, Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas y Nutricionales (CIEDYN). Hospital Universitario Departamental de Nariño.

² Coinvestigador, Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas y Nutricionales (CIEDYN).

³ Magíster en Epidemiología. Instituto Nacional de Cancerología.

⁴ Jefe de Gastroenterología y Endoscopia. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

⁵ Patóloga Investigadora. Universidad de Vanderbilt.

ENTIDADES COOPERANTES

- Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas y Nutricionales (CIEDYN). Hospital Universitario Departamental de Nariño
- Gobernación de Nariño
- Instituto Nacional de Cancerología
- Asociación Colombiana de Cirugía
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)

INTRODUCCIÓN

El proyecto URKUNINA 5000 fue aprobado por el Acuerdo No. 57 del 9 de junio de 2017 por el Órgano Colegiado de Administración y Decisión del Fondo de Ciencia, Tecnología e Innovación del Sistema General de Regalías - Colciencias.

Urkunina es un vocablo indígena que significa “montaña de fuego”, en honor al volcán Galeras, centinela de San Juan de Pasto (Nariño, Colombia), ciudad sede del proyecto; y 5000 en relación con los participantes voluntarios de los 55 municipios del área andina nariñense, zona de alto riesgo de cáncer gástrico.

El departamento de Nariño está localizado en el suroccidente de Colombia, en la frontera con Ecuador, y tiene salida al Pacífico. Tiene aproximadamente 1'800 000 habitantes y 64 municipios, de los cuales, 55 están localizados en la zona andina y representan el 81,7 % de la población nariñense. El departamento se caracteriza por una situación geográfica, social y étnica especial: cuenta con una zona andina montañosa alta, que presenta una elevada incidencia de cáncer gástrico, y una zona costera baja, que, contrariamente, presenta una baja incidencia de este tipo de cáncer. Este pequeño territorio de 32 265 km² tiene tres zonas definidas de cáncer gástrico, situación que lo hace especial y tal vez único en el mundo:

- Dos zonas conocidas como *rojas*, al norte y al suroccidente, con una de las incidencias más altas del mundo (150 casos por cada 100 000 habitantes), con alta prevalencia de lesiones precursoras de malignidad e infección por *Helicobacter pylori*.
- Una zona *amarilla*, que corresponde a su capital (San Juan de Pasto) y municipios circunvecinos, con una incidencia de 46 casos por cada 100 000 habitantes.
- Y una zona *verde* en la costa pacífica, con una incidencia de 6 casos por cada 100 000 habitantes, una menor prevalencia de lesiones precursoras de malignidad y una alta prevalencia de infección por *H. pylori*, conocida actualmente como el *enigma nariñense o colombiano* (Figura 1) (1-3).

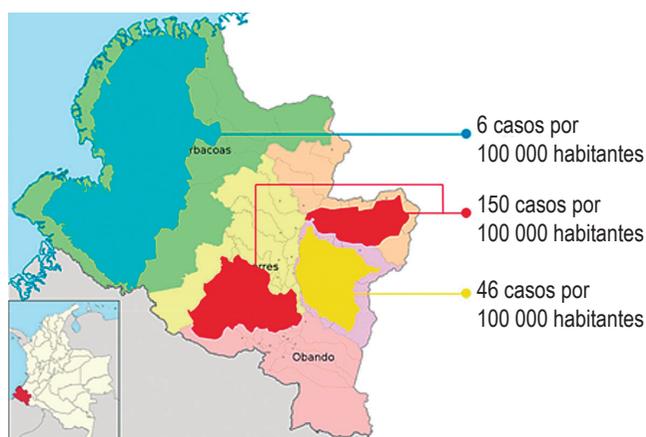


Figura 1. Áreas de cáncer gástrico en Nariño.

Lo anterior se vio reflejado en un estudio publicado en el año 2008 por el Dr. Sánchez (y que se ha mantenido hasta la actualidad), en el que se confirmó que la epidemiología del cáncer gástrico no ha cambiado significativamente en nuestro país (4). En este estudio se afirma que el cáncer gástrico es de predominio andino y las áreas con mayor

registro de mortalidad corresponden a los departamentos de Nariño y Cauca (**Figura 2**).

Con base en lo anterior, se comparó nuestra tasa de mortalidad en relación con el mundo, Latinoamérica y Colombia, tomando como indicador la sobrevida a largo término (cinco años). Por tanto, se puede observar, según lo descrito en la literatura médica, que en Japón está alrededor del 60 %, en Estados Unidos y Europa en el 30 %, en Chile y Brasil corresponde al 18 %, en Colombia es del 16 % y en Pasto es del 13 %, supervivencia muy pobre, que confirma que no estamos trabajando ni lógicamente ni racionalmente (**Figura 3**).

Los resultados anteriores nos llevan a pensar que una de las causas más importantes de la baja supervivencia es la tardanza en el diagnóstico temprano de cáncer. Puede compararse la diferencia tan grande que existe entre la intervención que se realizó en el Japón para el diagnóstico temprano de cáncer, y que corresponde al 73 % en nuestro país (donde es del 2 % al 5 %), y que influye directamente en la alta tasa de mortalidad por esta causa (**Figura 4**) (7-9).

El hecho de vivir durante mucho tiempo en la zona andina, así como el seguimiento de la historia natural de esta enfermedad por más de veinte años, nos ha permitido conocer de mejor manera la carcinogénesis de esta enfer-

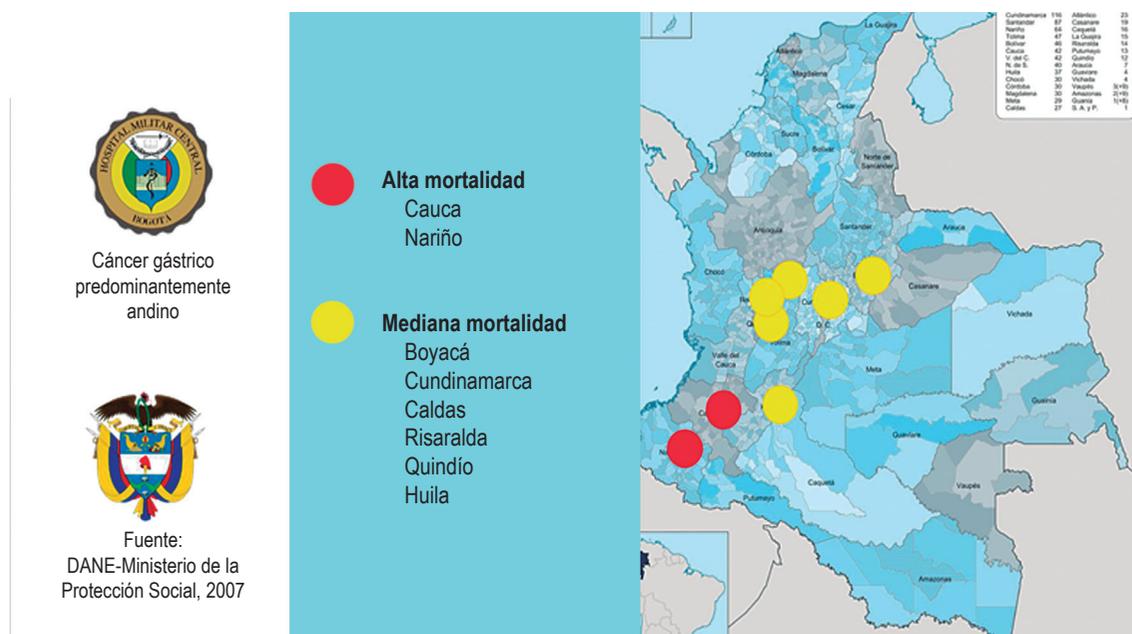


Figura 2. Mortalidad por cáncer gástrico en Colombia.

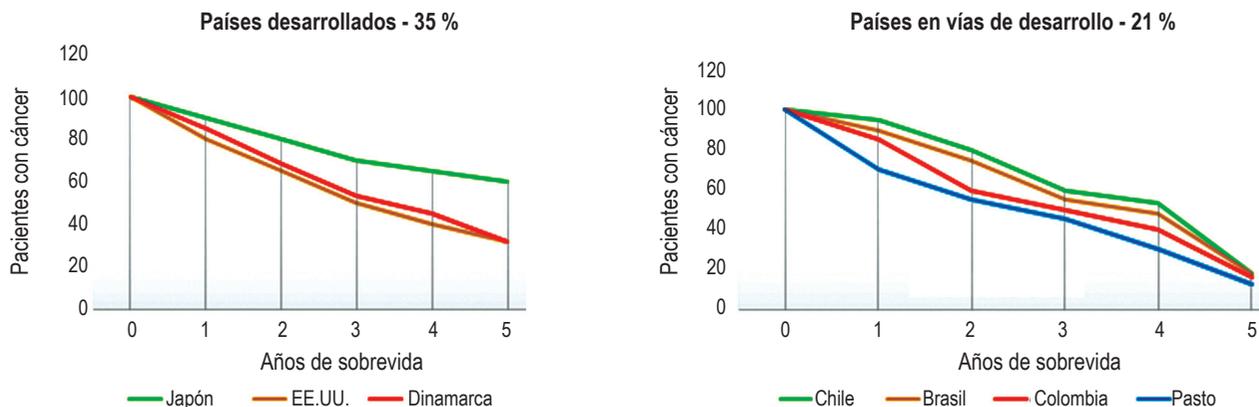


Figura 3. Sobrevida a largo plazo (cinco años). Modificada de las referencias 5 y 6.

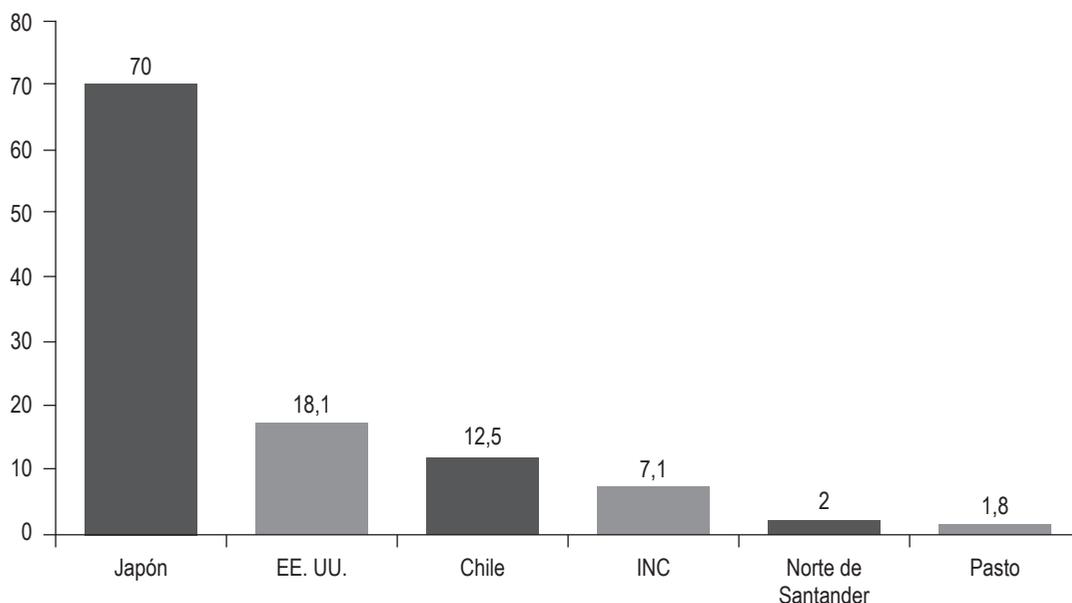


Figura 4. Diagnóstico temprano de cáncer gástrico. Modificada de las referencias 7, 8 y 9.

medad, que, indiscutiblemente, es producto de varios factores. En nuestra región hemos encontrado cinco factores de riesgo que denominamos como *principales*; de estos, se mencionan: alta prevalencia de infección por *H. pylori*, que va del 60 % al 90 % en niños y adultos, respectivamente (5); alta prevalencia de lesiones precursoras de malignidad, con un 38,6 % (3); alto consumo de sal y baja ingesta de micronutrientes y antioxidantes; y susceptibilidad genética, factores que son los responsables del 90 % de la aparición de cáncer gástrico. De este 90 %, el 70 % lo aporta la asociación de lesiones precursoras de malignidad y la infección por *H. pylori*, que se convierten en un dúo mortal en la aparición del cáncer gástrico (**Figura 5**) (5, 10).

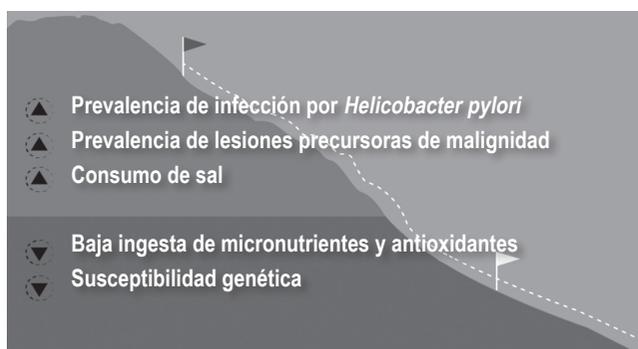


Figura 5. Factores de riesgo.

Aprovechando la Ley de Regalías de Ciencia, Tecnología e Innovación, y acompañados por otras instituciones,

presentamos ante Colciencias el proyecto *URKUNINA 5000*, cuyo objetivo general fue evaluar la prevalencia de lesiones precursoras de malignidad gástrica y los determinantes de erradicación inicial de la infección por *H. pylori* en la población voluntaria de los 55 municipios del área andina del departamento de Nariño. En cuanto a los cuatro objetivos específicos, el de mayor relevancia es la creación de la primera reserva de material biológico de la población de alto riesgo para cáncer gástrico y lesiones precursoras de malignidad en el departamento de Nariño, para futuras investigaciones nacionales e internacionales (**Figura 6**).

El protocolo para la toma de biopsias requiere de diez biopsias, de las cuales, cinco son de antro, dos de incisura y tres de cuerpo. Estas serán distribuidas así:

- Dos biopsias de antro (a 3 cm del píloro), una de incisura y dos de cuerpo (a 8 cm del cardias) son destinadas para estudio de histología convencional con colocación de hematoxilina-eosina, coloración de Giemsa modificada para la detección de *H. pylori* y coloración histoquímica con Alcian blue para la confirmación y la clasificación de metaplasia intestinal.
- Una biopsia de antro, cisura y cuerpo, destinada para la extracción de ácidos nucleicos en NUC seco a menos 80 °C.
- Una biopsia de antro en guayacolato de glicerilo para cultivo y tipificación de la bacteria; y
- Una biopsia de antro para la validación de prueba de ureasa rápida.

Proyecto URKUNINA 5000	Evaluación de la prevalencia de lesiones precursoras de malignidad y efecto de la erradicación de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> en una población voluntaria de los 55 municipios de alto riesgo de cáncer gástrico en Nariño, Colombia
Duración	42 meses
Investigador principal	Álvaro Bedoya Urresta
Coinvestigadores	Yomaira Yépez, Diana Calvache, Jenny Cifuentes, Nubia Lucero, Álvaro Bedoya G., Eliana Manosalva, Patricia González, Teresa Martínez, Arcio Peñalosa, Blanca Piazuelo
Áreas de intervención	55 municipios del área andina de Nariño
Valor del proyecto en pesos	11'268.273.011
Entidades participantes	Centro de Investigación de Enfermedades Digestivas y Nutricionales (CIEDYN), Hospital Universitario Departamental de Nariño, Gobernación de Nariño, Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, Asociación Colombiana de Cirugía, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)

Figura 6. Datos generales del proyecto.

- El informe histológico será reportado en escala visual análoga de la versión actualizada del sistema Sidney, que nos permitirá la estatificación en el sistema OLGA/OLGUIN (*Operative link for gastritis assessment*) (Figura 7).

La parte logística de los procedimientos serán realizados y coordinados por los investigadores del CIEDYN. La interventoría y el desarrollo de las actividades administrativas del proyecto serán ejecutadas durante su realización, y contará con una primera fase de socialización con los alcaldes y gerentes de las empresas sociales del Estado (ESE) y los médicos de los 55 municipios del área andina, con participación de la gobernación de Nariño y del CIEDYN, y la divulgación y la publicidad dirigidas a la población objetivo. En segunda instancia, se ejecutará el trabajo de campo con la toma de endoscopia digestiva alta para la recolección del material biológico, como también la muestra de sangre y su separación en los diferentes componentes sanguíneos. Se recibirán muestras de orina, saliva y materia fecal para estudios ulteriores. Los componentes sanguíneos y las biopsias en NUC seco se colocarán en un recipiente a menos de 80 °C y serán remitidas al biobanco de tumores del Instituto Nacional de Cancerología, en Bogotá, que las mantendrá a menos 80 °C.

- Histología 1-2-5-7-8
- Extracción de ácidos nucleicos 3-6-9
- Cultivo y tipificación 4
- Ureasa rápida

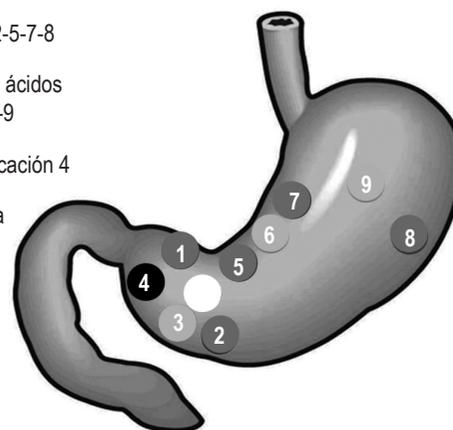


Figura 7. Protocolo de biopsias.

Las biopsias para estudio histológico serán remitidas al departamento de patología del Hospital San José de Bogotá, que las mantendrá disponibles de manera virtual. El informe del diagnóstico para el control de la calidad será realizado por la Dra. Blanca Piazuelo, de la Universidad de Vanderbilt.

Los resultados nos permitirán dividir el grupo de voluntarios en tres grupos: uno, sin lesiones precursoras

de malignidad, el cual será remitido al primer nivel de atención, con recomendaciones; un segundo grupo con diagnóstico de cáncer gástrico, displasia de alto grado y otras lesiones gástricas, que será remitido al tercer nivel de atención; y un tercer grupo con diagnóstico confirmado de lesiones precursoras de malignidad con *H. pylori* negativo, al que se le brindará educación nutricional y control endoscópico posterior. El grupo con *H. pylori* positivo será sometido a tratamiento triconjugado secuencial con esomeprazol en 40 mg diarios, repartidos en 2 dosis durante 10 días, amoxicilina en 2 gramos, en 2 dosis durante 5 días, y claritromicina en 1 g, en 2 dosis durante 5 días. Doce semanas después se realizará una prueba de aliento, y los resultados serán clasificados como

positivos (si indican la presencia de *H. pylori*) y *negativos* (si hay ausencia de *H. pylori*). El resultado positivo post-tratamiento significa fracaso de la terapia, grupo que será sometido a un análisis minucioso por el grupo de investigación, para saber cuáles fueron las causas del fracaso, y se remitirá para tratamiento de rescate a la respectiva EPS, con recomendaciones de terapia a seguir. Estos voluntarios serán sometidos a control endoscópico e histológico para analizar el comportamiento de la mucosa gástrica con respecto al primer examen (**Figura 8**).

Las metas al finalizar el estudio son:

1. Caracterización de la población: después de Japón, Nariño sería la única parte en el mundo que ha estudiado histológicamente a su población y que ha deter-

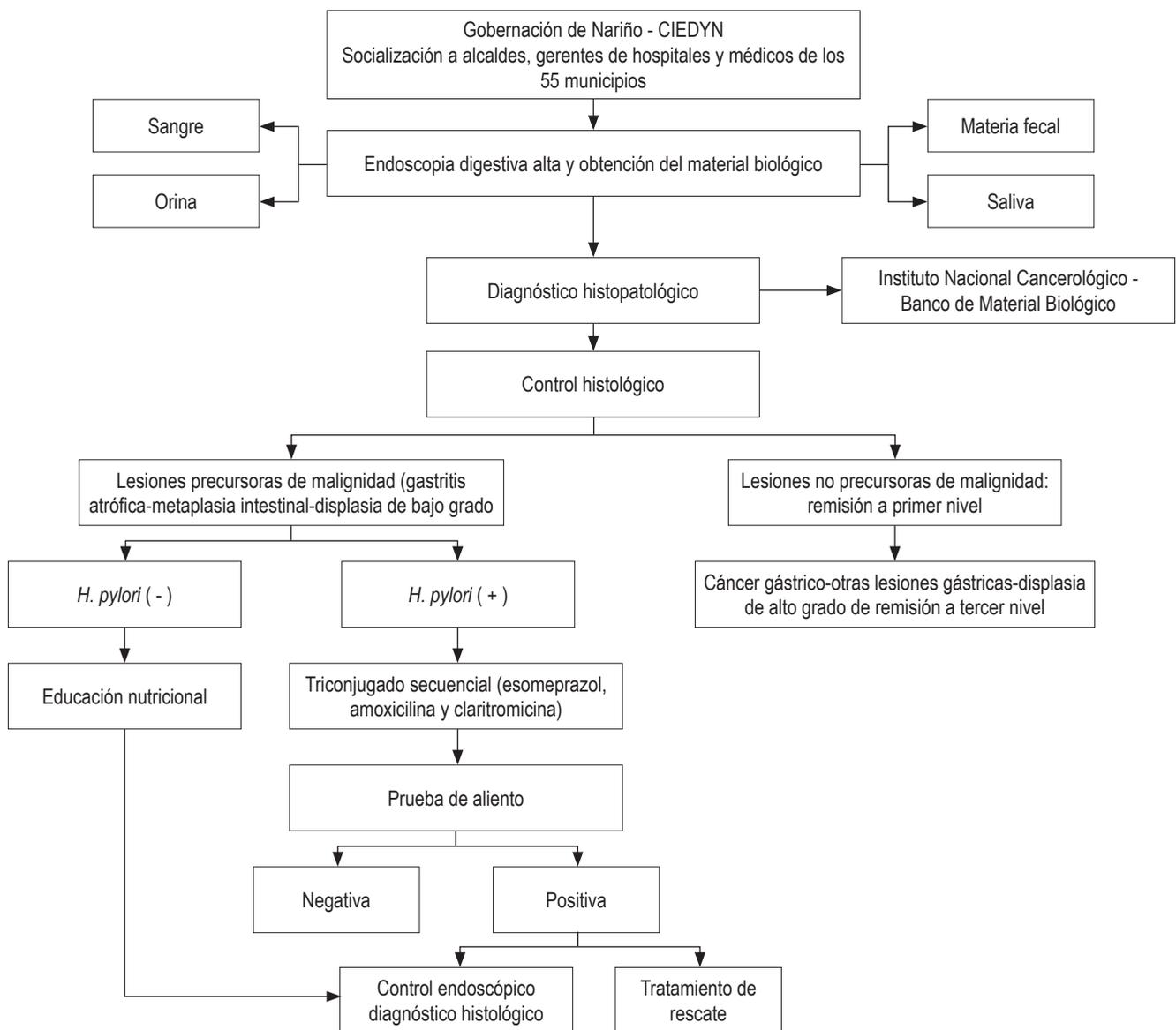


Figura 8. Flujograma de intervención.

minado la prevalencia de lesiones precursoras de malignidad y *H. pylori*, datos que permitirán orientar acciones pertinentes en cuanto a promoción y prevención en los municipios de mayor riesgo.

2. Medición de la efectividad del tratamiento para la erradicación de *H. pylori*, mediante la prueba de aliento, con el fin de reorientarlo, en caso de que se requiera, o de fortalecerlo, si este es efectivo.
3. Tipificación de las cepas bacterianas por municipio e identificación de posibles mutaciones para analizar la susceptibilidad al tratamiento convencional.
4. Creación del biobanco para futuras investigaciones nacionales e internacionales. Se dispondrán de 45 000 muestras de tejido gástrico; 20 000 muestras sanguíneas; más de 3000 genomas de cepas de *H. pylori*, de orina, de saliva y de materia fecal, que nos constituirá como la única región del mundo con una reserva genética de tal magnitud.
5. Elaboración de biomarcadores de bajo costo y fácil tecnología, proyectados para una fase II.
6. Vacuna (un sueño): con las muestras genéticas apropiadas, se buscará una vacuna de bajo costo, segura y eficaz contra el *H. pylori*, ya sea de forma curativa o profiláctica, en fase III, con ayuda económica de múltiples centros de investigación.
7. Este proyecto contribuirá al fortalecimiento de las políticas públicas para la detección temprana del cáncer gástrico y de las lesiones precursoras de malignidad.
8. Finalmente, con los resultados de la investigación, se contribuirá a la apropiación social del conocimiento de la comunidad médica en cuanto al diagnóstico, riesgo, seguimiento, severidad y tratamiento de las lesiones precursoras de malignidad.

Agradecimiento a los asesores

Dr. Pelayo Correa

Profesor de Medicina, Cátedra de Investigación en Cáncer "Anne Potter Wilson"
División de Gastroenterología
Universidad de Vanderbilt

Dr. María Constanza Camargo, PhD, MSc, MHA

Infections and Immunoepidemiology Branch
Division of Cancer Epidemiology and Genetics
National Cancer Institute

Dr. Guillermo Peres Peres

Associate Professor of Medicine and Microbiology
New York University School of Medicine
Department of Medicine

Dr. Alba Lucía Trespalacios, PhD, MSc

Profesora Titular. Directora, Línea de Investigación
Pontificia Universidad Javeriana

Dr. Germán Campusano

Profesor de Hematología y Patología
Profesor Asociado, Universidad de Antioquia

Dr. Arley Gómez López

Médico, Magíster en Biología Molecular y Biotecnología
Doctorado en Ciencias Médicas, Doctorado en Nanomedicina
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
Bogotá

Dr. Anabella Fajardo

Bacterióloga, Magíster en Ciencias Biomédicas
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS
Bogotá

Dr. Segundo Morán Villota

Investigador Titular, Instituto Mexicano de los Seguros Sociales
Investigador Nacional Nivel III
Laboratorio de Investigaciones en Gastrohepatología
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI México

Dr. Richard M. Peek Jr.

Director, División de Gastroenterología
Professor of Medicine Mina Cobb Wallace Chair in Immunology, Professor of Cancer Biology
Vanderbilt University

Dr. Keith T. Wilson

Professor of Medicine, Professor of Pathology, Microbiology and Immunology, Thomas F. First St Chair in Medicine
Professor of Cancer Biology, Vanderbilt University

REFERENCIAS

1. Correa P, Piazuelo MB. Cáncer gástrico: el enigma colombiano. *Rev Col Gastroenterol.* 2010;25(4):334-7.
2. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Rev Col Cir.* 2011;26(2):111-7.
3. Bedoya A, Sansón F, Yépez Y, Santacruz C, Cifuentes C, Calvache D, et al. Prevalencia y severidad de las lesiones precursoras de malignidad en un área de alto riesgo de cáncer gástrico. *Pasto* 2012. *Rev Col Gastroenterol.* 2012;27(4):275-81.

4. Sanches W, Peña D, García D. Mortalidad por cáncer gástrico en Colombia. Informe epidemiológico. Rev Col Cir. 2008;23(3):41.
5. Bedoya A. Prevención del cáncer gástrico en Nariño. Una tarea difícil, pero factible. Rev DGSM. 2012;1(1):28-9.
6. Bedoya A. Urkunina 5000 en Colombia. Conferencia del VIII Simposio Internacional de Cáncer gástrico y Helicobacter pylori. Bello Horizonte, Brasil. 2018.
7. Kenji Y. Hospital Universitario de Chikushi - Fukuoka. Comunicación personal.
8. Bedoya A. El CIED contra el cáncer gástrico en Nariño. Rev Debates. 2009;32:30-1.
9. Otero W. Cáncer gástrico en Colombia: un diagnóstico tardío que amerita el compromiso del Estado. Rev Col Gastroenterol. 2008;23(4):302-4.
10. Bedoya A. Lesiones precursoras de malignidad y su asociación con infección por Helicobacter pylori: dúo mortal. Conferencia del 18.º Congreso de Ciencias Básicas y Especialidades Clínicas. Congreso intermedio de la ACC. Bogota, abril, 19-21 de 2018. Publicado en: Órgano para la difusión del programa de formación continuada del médico. Facultad de Medicina. AEXMUN. 2018;23(1):11.