

Propuesta Otorgamiento de la Distinción Doctorado Honoris Causa al Profesor Pelayo Correa

1. Impacto del trabajo del profesor Correa

El Profesor Correa ante todo es un excelente ser humano, un gran académico y un investigador honesto, respetuoso y responsable. Con perseverancia y exhaustividad escudriñó en profundidad hasta encontrar la respuesta correcta. Líder mundial de un grupo de investigación interdisciplinario y multidisciplinario, estableció redes de trabajo colaborativo con universidades de América, Europa y Asia. Con metodología ordenada y objetiva demostró que la progresión a cáncer gástrico comienza con una onda de la inflamación dentro del estómago (gastritis), seguido por la pérdida de las glándulas (atrofia) y metaplasia intestinal y displasia. Con el tiempo, este proceso se convierte en cáncer de estómago invasivo. Esta transición de múltiples etapas desde la inflamación del estómago al cáncer es denominada por el mundo científico la “cascada de Correa”, un tributo a los extensos estudios realizados por Correa para definir las etapas variables de la iniciación y progresión del cáncer gástrico. El desarrollo de la biología molecular y el redescubrimiento del *H.pylori* han complementado y consolidado este modelo epidemiológico que destaca la asociación entre inflamación crónica y cáncer; en un proceso iniciado y perpetuado por un agente infeccioso.

En los últimos 25 años investigó de manera reflexiva y exhaustiva la relación *H. pylori*-cáncer gástrico y consolidó el grupo de investigación Registro Poblacional de Cáncer de la Universidad del Valle, actualmente clasificado en la categoría 1A de COLCIENCIAS. Involucró en sus investigaciones y formó como investigadores a profesores y estudiantes del Departamento de Patología. Los profesores Carlos Cuello (q.e.p.d), Hernán Ramírez (q.e.p.d) y Luis Eduardo Bravo fueron sus coordinadores del trabajo de campo durante los 55 años de sus investigaciones en Colombia. Estableció relaciones interinstitucionales entre varias universidades latinoamericanas y los Centros Médicos de la Universidad Estatal de Luisiana y la Universidad de Vanderbilt en Estados Unidos. Siempre consideró que la investigación era interdisciplinaria y multidisciplinario. Varios estudiantes de

pregrado y postgrado de medicina, enfermería, trabajo social, estadística, epidemiología, salud pública, biología, genética y química de universidades colombianas y latinoamericanas hicieron entrenamiento en sus laboratorios. Hoy muchos de ellos, son líderes en la investigación y en la academia mundial. Una de sus estudiantes, la Doctora Nubia Muñoz, fue candidata al premio Nobel en 2008. Pasando de la investigación a la acción, mediante un ensayo clínico documenta que la erradicación de la infección resulta en una regresión significativa de las lesiones precancerosas. Abre campo a la prevención del cáncer gástrico mediante una estrategia de quimioprevención ante el fracaso de la detección temprana del cáncer gástrico en América Latina y los esfuerzos infructuosos de obtener una vacuna contra el *H.pylori*.

En los últimos 10 años introdujo la epidemiología en la metodología de los investigadores de ciencias básicas de la Universidad de Vanderbilt. Correa y su equipo de investigación interdisciplinario y multidisciplinario estudiaron los efectos de cepas variables de *H. pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico en poblaciones étnicas en todo el mundo. Dilucidó muchos de los mecanismos del daño oxidativo ocasionados por la infección por *H. pylori* y logró trazar el origen ancestral de las cepas bacterianas y demostrar que las bacterias con ascendencia africana son menos cancerígenas que las de origen europeo y que la colonización española desplazó las cepas amerindias de los nativos amerindios por cepas bacterianas europeas. Esta ruptura brusca de la co-evolución determina un factor de alto riesgo de cáncer que no había sido identificado con anterioridad. Estos estudios tienen en cuenta la complejidad de la enfermedad y han incluido la identificación de los factores genéticos y ambientales que, junto con las infecciones de *H. pylori*, contribuyen al proceso de la enfermedad.

La comprensión actual de las complejas interacciones entre el huésped y *H. pylori* permite reformular las estrategias de prevención del cáncer gástrico. Es necesario desarrollar pruebas rápidas y baratas para detectar los genotipos bacterianos y los polimorfismos del huésped que aumentan el riesgo de cáncer. Los programas de tamización se deben orientar a identificar individuos a riesgo que podrían recibir tratamientos efectivos anti-*H. pylori* y adecuada cantidad de antioxidantes. El seguimiento con endoscopia será fundamental para vigilar la eficiencia de la intervención realizada.

Antecedentes académicos:

Pelayo Correa nació en Sonsón, Antioquia, Colombia el 3 de julio de 1927. Recibió su título de médico en la Universidad de Antioquia en Medellín, Colombia, en 1949 y se especializó como patólogo en la Universidad de Emory en Atlanta, Estados Unidos. Regresó a Colombia en 1954 y fundó el Departamento de Patología de la Universidad del Valle donde trabajó hasta 1970. Fue un científico visitante del Instituto Nacional del cáncer de Estados Unidos (NCI por su sigla en inglés) desde 1970 hasta 1973, y luego se unió al cuerpo docente del Centro Médico de la Universidad Estatal de Luisiana (LSU), New Orleans, donde fue profesor de Patología desde 1974 hasta 2005. En 1996 fue designado como profesor Boyd, el más alto rango académico en el sistema de LSU. El huracán Katrina destruye su laboratorio y lo obliga a trasladarse al Centro Médico Ingram en la Universidad de Vanderbilt en Nashville, TN, donde continuó con sus investigaciones hasta su retiro en 2015. El Dr. Correa es el fundador del Registro de Cáncer de Cali, Colombia, el primer registro basado en la población en América Latina, y fue un líder en el desarrollo del Registro de Tumores de Luisiana en Nueva Orleans. Además, fundó en Colombia, junto con otros médicos, la Sociedad Colombiana de Patología.

Reconocimientos nacionales e internacionales

- El presidente Bill Clinton lo nombró miembro del "National Cancer Advisory Board", cuerpo encargado de programar las investigaciones del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos.
- Colombia le ha honrado con la distinción Profesor Emérito de la Universidad del Valle,
- Doctor Honoris Causa de la Universidad de Nariño
- Premio Excelencia de la Medicina en Colombia y Medalla Francisco Antonio Zea de la Universidad de Antioquia.
- Recipient of the Schering Award for Research done by Medical Students in Colombia, 1951.

- Recipient of the Centennial Medal of the Armed Forces Institute of Pathology, 1962.
- Maude Abbott Lecturer, International Academy of Pathology, 1970.
- President, Senate of the Universidad del Valle, 1969-1970.
- Honorary Member of the Sociedad Latinoamericana de Patologia.
- Honorary Member of the Sociedad Peruana de Patologia.
- Honorary Member of the Sociedad Española de Anatomia Patologica.
- President, International Association of Cancer Registries, 1979-1983.
- President, Association of Latin American Pathologists, 1980-1981.
- Honorary Member of the Sociedad Latinoamericana de Mastologia.
- Award of Merit "Princess Takematsu Cancer Research Fund", 1989.
- Editorial Board Member, Journal of the National Cancer Institute. European Journal of Cancer Prevention, 1990
- Editor-in-Chief, Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention (published by the American Association for Cancer Research and co-sponsored by the American Society of Preventive Oncology), 1990-1997
- Recipient of the First American Cancer Society Award on Cancer Epidemiology and Prevention, 1992
- Board of Scientific Counselors, DCE, National Cancer Institute 1982 - 1992.
- Member, President's Cancer Panel, Special Commission on Breast Cancer, 1992-
- Member, National Cancer Advisory Board, 1992-1998 (Presidential Appointment)
- Member, National Cancer Advisory Board subcommittee to evaluate the National Cancer Program (1993)
- Honorary Member of Sociedad Colombiana de Patología, 1992-
- Alpha Omega Alpha (LSU Chapter)
- Deputy Director, Stanley S. Scott Cancer Center 1994-1997
- Fellow, American Association for the Advancement of Science, 1994-
- Distinguished Achievement Award, American Society of Preventive Oncology, 1995

- Honorary Member, International Association of Cancer Registries, 1995
- Honorary Fellow of the American College of Epidemiology, 1996
- Marshall and Warren Medal, 2009
- AACR Minorities in Cancer Research Jane Cooke Wright Lectureship Award, 2012
- American Gastroenterological Association Distinguished Achievement Award, 2013

Productividad académica

Es autor de más de 600 publicaciones y es el investigador principal de un programa de proyectos del NCI en la etiología del cáncer gástrico, que ha sido financiado de forma continua desde 1980 por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América. Ha recibido numerosos premios y honores por sus contribuciones cruciales a la historia natural de la carcinogénesis gástrica.

Razones por las cuales el profesor Pelayo Correa se hace merecedor de la distinción

Trayectoria en la investigación.

Desde estudiante observó que la fuente principal y más confiable de información en cáncer son los informes de histopatología; y que no estaba realmente interesado en la curación de los pacientes, uno por uno. Tenía curiosidad acerca de las enfermedades, su etiología y patología. Su interés fue siempre más allá del caso individual. Pronto aprendió de su profesor Alfredo Correa Henao que era fundamental ser honesto, estricto en la investigación, exhaustivo y escrudiñar con profundidad hasta alcanzar la respuesta correcta. Su primer intento de analizar los datos en una población definida lo hizo en Medellín, cuando el Departamento de Patología de la Universidad de Antioquia, fundado y dirigido por Alfredo Correa Henao, representaba la única fuente de diagnósticos histopatológicos en el departamento de Antioquia. Tal colección de datos cubría los años de 1944 a 1951 se presentó en el Tercer Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Patología en Medellín en 1961 y fue la base para las publicaciones en revistas nacionales e internacionales.

El Dr. Harold Stewart, jefe del Departamento de Patología del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, Maryland, era un invitado especial de la Sociedad en el Congreso. El Dr. Stewart mostró especial interés en los datos y se los llevó a William Haenszel, jefe de la rama de Biometría del Instituto en Washington.

El Dr. Haenszel, en colaboración con los profesores de la Universidad del Valle, especialmente Pelayo Correa, Carlos Cuello y Guillermo Llanos, estableció las bases de un Registro de cáncer que produjo datos fiables, que ha continuado a lo largo de los años por los sucesivos directores del Registro: Edwin Carrascal y Luis Eduardo Bravo. Algunas de las bases de la operación son: registrar únicos casos nuevos (incidencia) e incluyen sólo los casos de residentes de la ciudad de acuerdo a los límites establecidos por el municipio en 1962. Es el registro de cáncer de más larga duración en América Latina, pasando por más de 50 años, muchos estudios se han realizado sobre la base de este Registro de Cáncer.

Este fue el comienzo de una asociación duradera y fructífera de Haenszel con el Registro de cáncer de Cali. En reconocimiento la Universidad del Valle, le confirió al Dr. Haenszel el título de Doctor Honoris Causa.

El Registro Poblacional de Cali, en su primera publicación, cubriendo los años 1962-1964, señaló al cáncer gástrico como el de más alta incidencia. En ese entonces aproximadamente dos terceras partes de los habitantes de Cali eran inmigrantes, de otras partes de Colombia o del extranjero. El Censo nacional de 1964, que incluye el lugar de nacimiento de cada habitante, permitió calcular tasas de incidencia específicas para cada grupo inmigrante. Los inmigrantes de Nariño tenían la tasa más alta de cáncer gástrico: más de tres veces superior a la de los nativos de Cali y cinco veces más alta que la de los nacidos en las costas. Estudios previos, principalmente en Europa, habían establecido una relación entre la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica y el desarrollo del cáncer gástrico. En esa época, más del 30% de los adultos que morían en Cali eran sometidos a autopsia en el Hospital Universitario, el Hospital San Juan de Dios o los servicios de medicina legal. Correa hizo un estudio detallado para documentar la presencia de metaplasia intestinal en la mucosa gástrica de 1500 autopsias en adultos. La más alta prevalencia se encontró en los inmigrantes de Nariño (58%), de nuevo tres veces superior a la de los nativos de Cali (19%) o los nacidos en las costas (21 %). La extensión de la metaplasia era mayor en los inmigrantes de Nariño que en los otros grupos. Estos hallazgos sugerían que el riesgo de cáncer gástrico había sido adquirido en las primeras décadas de la vida, como lo había propuesto Haenszel, quien demostró que el índice de mortalidad por cáncer gástrico en los japoneses que migraron a EE.UU. disminuyó en relación con el de los japoneses residentes en Japón. A su vez los hijos de los inmigrantes japoneses a EE.UU. presentaron una incidencia de mortalidad menor a la de sus padres y cercana a la de los blancos estadounidenses.

Los datos anteriores llevaron a Correa y su grupo de investigación a concentrarse en Nariño. Su base de operaciones se estableció en el Hospital Departamental. Al comparar los sitios de nacimiento de los pacientes con los controles sin cáncer, obtenidos de los

registros de salida de los pacientes hospitalizados, se determinaron dos zonas de alto riesgo, en una de ellas; Tuquerres centró sus investigaciones durante los últimos 45 años.

La cascada precancerosa.

El paso siguiente en la búsqueda de las causas de cáncer gástrico indicaría comparar personas con cáncer con personas sin la enfermedad (controles). Para obtener datos confiables se requieren centenares de pacientes, difíciles de conseguir. Basados en la asociación previamente documentada entre la metaplasia intestinal y el cáncer gástrico, la investigación en Nariño se enfocó en la caracterización de las lesiones precancerosas. Para ello se llevó a cabo primero un examen gastroscópico de 463 residentes de Nariño. Posteriormente la encuesta se amplió a 1788 estudios endoscópicos. El estudio detallado de las biopsias gástricas condujo a la caracterización de las etapas del proceso precanceroso, denominada "la cascada precancerosa" Las lesiones histopatológicas representan los siguientes cambios secuenciales: gastritis crónica activa, atrofia (perdida glandular) multifocal, metaplasia intestinal (completa e incompleta) y displasia. De este grupo inicial (cohorte) 1422 pacientes se sometieron a una segunda endoscopia después de un periodo promedio de 5 años. Esto permitió describir la dinámica del proceso precanceroso, caracterizada por una progresión lenta con múltiples episodios parciales de progresión hacia lesiones más avanzadas y regresión a lesiones menos avanzadas llamado " steady state" .

Antes de conocerse la conexión entre el *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, los estudios epidemiológicos habían señalado que ciertas características de la dieta influían sobre el desarrollo del cáncer gástrico. Las encuestas dietéticas realizadas por Correa en Nariño entre 1968 y 1972, ponen en evidencia que las poblaciones con alto riesgo de cáncer tienen dos cosas en común: un consumo excesivo de sal y un deficiente consumo de frutas y vegetales frescos (no procesados).

Hipótesis de las nitrosaminas

La causa del cáncer gástrico era entonces totalmente desconocida. Una de las hipótesis favoritas era que el cáncer obedecía a la presencia en el estómago de nitrosaminas y compuestos nitrosados, ingeridos con el agua o los alimentos. Siguiendo esta hipótesis hace una investigación exhaustiva de la presencia de nitratos, nitritos y nitrosaminas en agua potable de Nariño. Los resultados muestran niveles de nitrato y nitrito similares en la saliva y la orina de las personas de zonas de alto riesgo y las de bajo riesgo..

***Helicobacter pylori* y cáncer gástrico**

Los estudios de Haenszel y Correa realizados 20 años del descubrimiento del *H.pylori* documentaron que los factores ambientales eran determinantes del cáncer gástrico y que el riesgo se adquiría en las primeras décadas de la vida. El redescubrimiento del *H. pylori* en los ochenta produce un profundo impacto en las investigaciones de Correa porque identifica un factor ambiental determinante que complementa su modelo. Pone a prueba su capacidad autocrítica y su carácter reflexivo y tras 20 años de búsqueda infructuosa abandona la hipótesis de los compuestos n-nitrosos y re-orienta todos sus esfuerzos hacia la investigación de la relación del *H.pylori*-cáncer gástrico.

En Nariño, documenta que la infección empieza en los primeros meses de edad y alcanza una prevalencia de 50 % a los dos años de edad y cercana al 90 % a los 9 años de edad. En adultos, por métodos serológicos demuestra que la infección se mantiene en más del 90 % por toda la vida. Estudios sobre el método de trasmisión en la población de Aldana concluyeron que la infección inicial estaba relacionada con la presencia en el hogar de hermanos mayores infectados.

En la zona de alto riesgo de Nariño la infección lleva en adultos a la gastritis atrófica multifocal, que aumenta el riesgo de cáncer. En otras poblaciones, cuando la infección se asocia con ulcera péptica duodenal, el tipo de gastritis inducida por el *Helicobacter* es no

atrófica, que no aumenta el riesgo de cáncer. Las consecuencias de la infección en niños son menos conocidas y son motivo de estudio en la actualidad.

Montaña versus Costa.

Correa demuestra que el riesgo de cáncer y de lesiones precancerosas es 25 veces menor en la costa Pacífica que en las montañas de Nariño. La primera hipótesis para explicar este fenómeno postulaba una menor infección por *Helicobacter* en la costa. Contrario a lo esperado, encuentra que la infección era tan prevalente y empezaba tan temprano en Tumaco como en la zona Andina. Este fenómeno de alta prevalencia de infección, pero bajo riesgo de cáncer se ha observado en otras regiones y se conoce como "el enigma geográfico". Al estudiar los factores de virulencia de la bacteria halló que los factores de virulencia eran más frecuentes en las cepas aisladas de la zona Andina que en las de Tumaco; además la prevalencia de helmintiasis intestinal es mucho más alta en la costa que en la montaña. La respuesta inmunitaria a la infección con *H. pylori* es de tipo T ayudador (Th)-1 (pro-inflamatoria) en la montaña, pero de tipo Th2 (alérgica) en la costa. Estos datos sugieren fuertemente que la infección por helmintos intestinales modifica la respuesta inmunitaria contra *H. pylori* y pueden disminuir el riesgo de cáncer asociado a la infección

De la investigación a la acción

Aplicando los conocimientos logrados durante 30 años de investigación. Realiza en Nariño, un ensayo clínico controlado con suplementos dietéticos antioxidantes y antibióticos para erradicar la infección por *H.pylori*. A los 6 años de seguimiento documenta una disminución de la frecuencia de lesiones precancerosas tanto en los que fueron tratados para *H. pylori* como en los que recibieron suplementos de antioxidantes. A los 12 años de seguimiento persistió el efecto benéfico del tratamiento contra *H. pylori* pero desapareció el efecto de los antioxidantes, que se habían suspendido a partir del sexto año. Esta investigación demuestra que el efecto protector de estar libre de la infección, solamente es evidente a partir de los 6 años de seguimiento. La lección es que en los programas de prevención de cáncer se necesitan varios años de observación para evaluar el efecto benéfico asociado a cualquier intervención.

Epilogo

La fortaleza y la perseverancia en la investigación del Profesor Pelayo Correa se pone a toda prueba en el 2005 cuando el huracán Katrina destruye sus laboratorios en New Orleans. A los 79 años y contrario a lo esperado, como el ave Fénix, continua su carrera exitosa en la Universidad de Vanderbilt. El resultado es formidable, el modelo de carcinogénesis propuesto por Correa se fortalece al lograr una articulación dinámica y productiva entre los investigadores de ciencias básicas y su línea conductora epidemiológica. Este trabajo interdisciplinario y multidisciplinario logra dilucidar muchos de los mecanismos involucrados en el daño oxidativo inducido por la infección por *H. pylori* y descubre un factor de riesgo que es más fuerte que la virulencia de la bacteria. La ruptura brusca de la co-evolución entre una bacteria y el ser humano.

Después de una brillante, productiva y larga carrera como académico e investigador se retira en el año 2015. La Universidad de Vanderbilt organiza un su honor, un evento académico que congrega a su multidisciplinario e interdisciplinario equipo de investigación y a los investigadores más influyentes de América. Todos expresan sus sentimientos de profunda gratitud por las enseñanzas y los conocimientos recibidos.