

así como la úlcera de estómago y duodeno (enfermedad ulcerosa péptica), son el resultado de una infección del estómago causada por la bacteria *Helicobacter pylori*" (1).

¿CÓMO LO DESCUBRIERON?

Los dos investigadores premiados, aunque independientes, complementaron sus trabajos de investigación. Warren observó la bacteria por primera vez el 11 de junio de 1979, día de su 42 cumpleaños. Comenta su hallazgo de esta forma: "Trabajaba en mi tarea diaria de examinar las preparaciones para el estudio microscópico de las biopsias gástricas. En una preparación de mucosa gástrica con gastritis crónica activa observé una línea azul en la superficie del epitelio gástrico. Con mayor aumento, pude distinguir numerosos pequeños bacilos que componían dicha línea azul, firmemente adheridos a la superficie del epitelio. Con el objetivo de inmersión confirmé mi sospecha".

Durante los 18 meses siguientes, Warren estudió y recogió más casos, en los que la bacteria acompañaba siempre a las lesiones histológicas de gastritis. Como patólogo, tenía claro que las bacterias, presentes en cualquier tejido inflamado, debían considerarse agentes causales. Sin embargo, debía luchar contra el dogma de que las bacterias no crecían en el medio ácido del estómago (2). Nadie creía en él, excepto su esposa Win, médico Psiquiatra, quien le animaba con entusiasmo. Lo reconocía Warren en una entrevista con estas palabras: "admiro a mi esposa y le agradezco su ayuda moral porque, siendo madre de cinco hijos y teniendo toda la razón para estar disgustada, su marido había gastado su tiempo y su dinero buscando inexistentes bacterias; no obstante, le escuchaba y estimulaba cuando regresaba a casa, a veces de madrugada" (3). Ahora, cuando piensa en aquellos días, cree que su esposa disponía de todos los argumentos para haberle obligado a consultar, como enfermo, a sus compañeros psiquiatras (2).

Warren poseía una mente lógica y era un experto en las coloraciones histológicas. Para identificar los componentes de la "línea azul" previamente mencionada probó la coloración de Gram y la de Warthin-Starry (con preparados argénticos). Con ambas tinciones, pero especialmente con esta última, consiguió teñir las bacterias y diferenciarlas de las células epiteliales. También, examinó secciones más finas de la mucosa con el microscopio electrónico, observando los cuerpos bacterianos adheridos con firmeza a la superficie del epitelio. Len Matz, patólogo del Departamento, también los vio y le dijo: "si realmente crees que es un hallazgo importante, continúa la búsqueda en más pacientes" (2).

Warren prosigue la búsqueda de bacterias en todas las preparaciones histológicas de mucosa gástrica, y comprueba que efectivamente estaban presentes en las formas activas de gastritis crónica. En muchos casos, aparecían

en focos pequeños. Para asegurarse, aún más, muestra las imágenes obtenidas con el microscopio electrónico a los expertos en esta técnica de imagen, quienes las confirman como bacterias al ser similares a las observadas y publicadas previamente, en 1979, por Fung y cols. (4). Para descartar la posibilidad de que las bacterias observadas fueran comensales –no patógenos– examinó 20 casos en los que la histología gástrica era normal, sin células inflamatorias y sin bacterias.

Hasta 1981, Warren había investigado en solitario. Este año le visita Barry Marshall, de 31 años, que seguía el programa de especialización clínica del Real Colegio de Médicos de Australia. Para cumplirlo, debía realizar un trabajo de investigación. Inicialmente rechaza el tema sugerido por su Jefe, por considerarlo irrelevante, quien le replica: "si quieres algo interesante, posiblemente lo encuentres en el Departamento de Anatomía Patológica; visita al "chalado" de Warren, que está intentando convertir las gastritis en una enfermedad infecciosa" (5).

En la primera entrevista (Fig. 1), aunque no muy convencido, aceptó el compromiso de tomar biopsias a 20 pacientes en los que la endoscopia de la mucosa gástrica resultara totalmente normal. Con satisfacción, comprobó que la bacteria no aparecía en la mucosa gástrica no inflamada. A partir de esta observación, su entusiasmo creció hasta apasionarse por el proyecto, al que dedicó toda su inteligencia, su voluntad y su tiempo laboral y de ocio.

Marshall colaboró con los microbiólogos para encontrar la técnica de cultivo adecuado para favorecer el crecimiento de la "nueva bacteria". Por su parecido con el *Campylobacter* eligieron el medio y los tiempos de incubación utilizados para esta bacteria. Con este método fracasaron los primeros intentos. Sin embargo, la fortuna ayudó a estos investigadores tenaces. A la vuelta de vacaciones, un técnico de laboratorio advierte que la placa de cultivo de la biopsia 35 no había sido retirada de la estufa. Al observar con atención la placa, comprueba la existencia de minúsculas colonias transparentes. Identifica las bacterias, que son similares a las observadas en las preparaciones histológicas.

LA BÚSQUEDA DE FÁRMACOS PARA TRATAR LA INFECCIÓN

En octubre de 1981, aún sin haber podido cultivar la bacteria, tratan al primer paciente, un varón anciano de origen ruso con una intensa gastritis cuya biopsia mostraba innumerables *Campylobacter-like* organismos. Le aplicaron tratamiento con tetraciclina durante 14 días, basándose en el conocimiento previo de que la especie *Campylobacter* es sensible a este antibiótico. Ellos sabían que con este tratamiento rozaban los límites de la ética y que el resultado obtenido era anecdótico, sin valor científico. Expuestas estas consideraciones al paciente, así como las dudas de la respuesta, lo aceptó. Con el tratamiento desaparece el dolor abdominal y las náuseas.

Aunque siguen observando la mucosa gástrica enrojecida en la endoscopia de control, el componente inflamatorio agudo había mejorado en el estudio histológico y las bacterias habían desaparecido.

Animados con este resultado favorable, proyectan un ensayo terapéutico en los enfermos con úlcera duodenal (UD) y úlcera gástrica (UG) infectados. ¿Cómo financiar el ensayo? ¿Qué fármacos elegir? Estos y otros muchos problemas no desanimaron a Marshall, a pesar de que era un joven de 31 años, un desconocido procedente de una lejana ciudad en el otro extremo del mundo. Contacta con varias compañías farmacéuticas, con escaso éxito. Gist-Brocades, una compañía holandesa que había sintetizado la sal de Bismuto (subcitrate de bismuto coloidal), responde a la petición de ayuda de Marshall con el envío de varios artículos sobre el fármaco que demostraban menor número de recidivas en pacientes con úlcera péptica (UP) tratados con dicha sal de bismuto que en los que recibieron cimetidina (6) y desaparición de las bacterias en los tratados con la sal de bismuto (7). Inspirado por estos datos, Marshall incluye placas de la sal de bismuto (Denol) y de cimetidina en cultivos de *Campylobacter pylori*, comprobando "zonas de inhibición bacteriana" alrededor de la placa de bismuto, pero no en las de cimetidina.

Con escasos datos, aunque con base científica, Marshall diseña un ensayo clínico prospectivo en el que se incluían pacientes distribuidos en dos brazos: en uno los enfermos recibirían Denol (formulación galénica en suspensión) y en el otro cimetidina (Tagamet). La condición de doble ciego no pudo cumplirse porque no colaboró ningún otro investigador. Aceptaron pocos pacientes, sólo 15 en cada grupo. Los resultados no fueron satisfactorios porque comprobaron el mismo número de recidivas en los dos grupos. Sin embargo, en el examen histopatológico de las biopsias tomadas antes y después del tratamiento constataron que la gastritis había disminuido en los que recibieron sales de bismuto. También pudieron comprobar que la mayoría de los pacientes abandonaron el tratamiento del bismuto debido a su mal sabor (5).

Pese a ello, continúan adelante con el protocolo. Tratan con Denol, la nueva presentación de tabletas masticables, a un paciente con recidiva ulcerosa. Como consecuencia del tratamiento desarrolla una periodontitis que cura con metronidazol. En la endoscopia de control, la UD había curado y la bacteria había desaparecido. ¿Coincidencia o efecto sinérgico del bismuto y el metronidazol? Marshall contesta comprobando la susceptibilidad bacteriana del metronidazol en 9 de 10 cultivos. Añade este antibiótico al Denol, en una nueva biterapia, con la que cura (erradica) la infección en 8 de los 10 pacientes tratados. Durante el año 1984, ensaya las pautas duales de sales de bismuto con amoxicilina o con tetraciclina, que resultaron relativamente eficaces, aunque la inicial de sales de bismuto asociada a metronidazol se asocia con peores resultados (5).

En 1984, los dos investigadores envían a la revista

Lancet un artículo completo con las datos obtenidos. De nuevo, los editores tardan en aceptarlo, porque los revisores a quienes habían remitido el artículo no lo consideraban lo suficientemente importante para su publicación. Los autores sugieren otros revisores, quienes dan finalmente su aprobación. Los editores añaden una nota editorial muy elogiosa, destacando la originalidad e importancia del descubrimiento (8). En el mismo número aparecieron varias cartas relacionadas con la nueva bacteria: MacNulty y Watson del laboratorio de Skirrow referían el hallazgo de bacterias espirales en el antro gástrico (9); Langerberg y cols. de Amsterdam comunican la existencia de ureasa en las bacterias (10); y Eldridge y cols. mencionan la detección de anticuerpos anti-*Campylobacter* en pacientes infectados (11).

CUMPLIMIENTO DE LOS POSTULADOS DE KOCH

En enero de 1984, Marshall acuerda con Stuart Goodwin, microbiólogo que trabajaba en el Departamento de Microbiología Experimental, inocular cultivos puros de *Campylobacter* en el cerdo, considerado el animal más idóneo. Los experimentos fracasaron. Marshall no se desanimó. Decidido a autoinocularse la bacteria, informa a su jefe Ian Hislop y a su amigo patólogo David Mac Gechie, que intentan disuadirle, exponiéndole diversos argumentos de índole científica y ética. Desoye el consejo y mantiene firme su decisión. Su conducta no fue de irresponsable, ni de héroe. Como él mismo ha afirmado en repetidas ocasiones, se exponía a contraer la infección, pero había comprobado que tenía cura.

En junio de 1984, acude en ayunas a la Unidad de Endoscopia, media hora antes de iniciarse la sesión diaria. Pide a su jefe que comience por él, porque quería comprobar si la mucosa de su estómago era normal y no padecía gastritis. Las biopsias gástricas resultaron normales. En la misma sesión de endoscopias es biopsiado un varón adulto con síntomas de dispepsia. La biopsia gástrica demostró la presencia de gastritis. En su cultivo crecieron abundantes *Campylobacter* sensibles al metronidazol. El tratamiento dual con sales de bismuto asociado a metronidazol cura su infección. La segunda endoscopia de control comprueba la curación de la gastritis.

Marshall había seguido la evolución de este paciente con progresivo interés. Al conocer la curación de la gastritis, decidió elegir el cultivo de las biopsias gástricas de la misma para su inoculación personal. Separa 30 mL de este cultivo, que ingiere después de haber tomado 400 mg de cimetidina con la intención de disminuir la secreción ácida y facilitar la infección gástrica (5).

Durante los seis primeros días, Marshall no experimentó síntoma alguno. Al 7º día, le despertaron intensas náuseas y vómitos. Continuaron durante tres días más. El material de los vómitos tenía un color claro y carecía de sabor ácido. En el décimo día acude a repetir la 2ª endos-

copia, que realizan al final de la sesión debido al gran número de pacientes citados. A pesar de que sentía apatía y debilidad física, no esperó inactivo, pues durante la mañana realizó el trabajo de prescribir tratamiento a los pacientes infectados. La segunda endoscopia resultó mucho más molesta que la primera. La biopsia demostró gastritis y en el cultivo creció *Campylobacter*. Este día informó a su mujer de la autoinoculación del cultivo de la bacteria. Ella le miró enojada y le mostró a sus cuatro hijos. Marshall hizo las paces al recordarle, con su sentido del humor habitual, que la mayor parte de la comunidad científica aseguraba que la bacteria inoculada no era patógena. Inició una cura de sales de bismuto y metronidazol, que mantuvo 14 días, con lo que las molestias desaparecieron. En la 3ª endoscopia realizada pasado un mes de finalizado el tratamiento, la histología había recuperado la normalidad y las bacterias habían desaparecido (12).

INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS A LA COMUNIDAD CIENTÍFICA

En octubre de 1982, Marshall presenta los datos iniciales en la reunión local del Colegio de Médicos, que fueron muy criticados. La objeción principal recibida radicaba en la asociación de gastritis con la UD, ya que la comunidad científica solamente la relacionaba con la UG. Para rebatir este argumento, Marshall revisó la literatura y encontró un artículo de 1950 en el que se documentaba que el 100% de pacientes con UD padecían gastritis antral (5).

Con Warren, deciden comunicar los datos obtenidos a los colegas gastroenterólogos canadienses. En febrero de 1983 remiten un abstract a la Asociación Australiana de Gastroenterología, que no fue aceptado. El comité científico, en la carta de respuesta, justificaba el rechazo por la limitación numérica que suponía aceptar 56 de los 67 trabajos recibidos. El suyo carecía de interés científico.

La negativa no desanimó a los investigadores. Contactan con el microbiólogo inglés Martín Skirrow, experto en *Campylobacter*, quien revisa sus datos y repite el cultivo en pacientes propios comprobando los mismos resultados. Convertido en su aliado, logra que acepten el abstract en el Workshop sobre *Campylobacter* organizado por los microbiólogos en Bruselas, ese mismo año. Skirrow colabora en la búsqueda de un nombre para la nueva bacteria, en una comida organizada para agasajar a Marshall, a la que había invitado a un prestigioso dermatólogo, descubridor del *Campylobacter laridis* en la gaviota. Tras una relajada discusión, acordaron el nombre de *Campylobacter* (por su parecido a esta bacteria) con el adjetivo de *pylori* o *pyloridis* por su localización primordial en la región pilórica (5).

En el mencionado *Workshop*, los datos de la comunicación interesaron a prestigiosos microbiólogos asistentes, investigadores de *Campylobacter* que, desde ese momento, ampliaron su línea de investigación al

Campylobacter pylori. También, Marshall logró entonces interesar a bastantes gastroenterólogos y anatomopatólogos en la investigación de esta bacteria.

En 1983, ambos investigadores, Warren y Marshall, dieron a conocer al mundo científico sus hallazgos en dos breves cartas enviadas, separadamente, al editor de la prestigiosa revista *Lancet*. David Fox, subdirector de la revista, mostró perplejidad al recibir las dos cartas con el mismo título, escritas por diferentes autores. Para conocer sus razones se puso en contacto con ellos. Warren argumentaba que había sido el primero en ver las bacterias, por lo que reclamaba su derecho a ser considerado el descubridor original. Marshall, por su parte, reclamaba su prioridad en la autoría porque había coordinado e impulsado los cultivos, el ensayo clínico, el contacto con otros microbiólogos, etc. Consideradas estas razones, el editor aceptó las cartas para ser publicadas con el mismo título, *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*, el 4 de junio de 1983 (13,14), referencias que han sido citadas miles de veces con posterioridad en las principales revistas de Medicina.

CLASIFICACIÓN DEFINITIVA DE LA BACTERIA DENTRO DEL GÉNERO HELICOBACTER

La nueva bacteria había sido incluida en la especie *Campylobacter* de forma provisional. Con los miembros del grupo compartía la morfología espiral, la capacidad de microaerofilia, la posibilidad de crecimiento en el mismo medio de cultivo y otras características bioquímicas. Diferían, sin embargo, en dos rasgos esenciales: la presencia de múltiples flagelos en uno de los extremos y su gran contenido en la enzima ureasa. El análisis con microscopía electrónica de la morfología de distintas bacterias espirales del género *Campylobacter* y de otras especies, puso de manifiesto que el *Campylobacter pylori* mostraba mayor semejanza con el *Aquaspirillum*, miembro del género *Spirillum* (15).

Otro grupo de investigadores, aplicando el método de medida del porcentaje del contenido de guanina y citosina del DNA bacteriano, que había servido para la clasificación taxonómica de otras especies, analizaron y compararon el contenido de estas bases nitrogenadas en *Campylobacter pylori* y en bacterias del género *Helicobacter*, recién descubierta por microbiólogos australianos en el intestino de corzos (16). La proporción de guanina y citosina, del 35-38%, hallado en el *Campylobacter pylori* fue más parecida a la del género *Helicobacter* (17).

Continuaron las investigaciones con la aplicación de técnicas de biología molecular de la secuenciación del 16S RNA ribosómico del *Campylobacter pylori*, información que se comparaba con la obtenida de bacterias; y mediante la medición del contenido de ácidos grasos por cromatografía líquida de gas, que previamente había ayudado a la taxonomía definitiva de los numerosos miem-

bros de la familia de *Campylobacter*: *yeyuni*, *coli*, *laridis*, etc. (18-20).

Finalmente, con la agrupación de los datos del contenido de ácidos grasos por cromatografía líquida de gas y de los de hibridación DNA-DNA, comparados con los obtenidos en otras bacterias, un grupo de microbiólogos liderados por Goodwin demostraron que el *Campylobacter pylori* era realmente un miembro diferente que no pertenecía a la especie *Campylobacter*, sino que presentaba características morfológicas y estructurales bioquímicas más parecidas al nuevo género *Helicobacter*. En 1989, con la base científica de los datos existente, publican un artículo en el que exponen los hechos que avalaron el cambio de nombre de *Campylobacter* a *Helicobacter pylori* (21). Desde entonces, este nombre ha sido reconocido y aceptado por la comunidad científica de todo el mundo.

IMPORTANCIA DEL DESCUBRIMIENTO DE *HELICOBACTER PYLORI* EN LA MEDICINA

El descubrimiento de la bacteria ha implicado cambios conceptuales profundos en el entendimiento las enfermedades gastroduodenales. También, en menor medida, en algunas enfermedades extradigestivas. De este modo, se planteó una nueva etiopatogenia para la gastritis y la UP. En efecto, la producción de gastritis en el estómago de Marshall despejó las dudas sobre la capacidad patogénica del *Helicobacter pylori* para originar esta lesión. El experimento completaba los requisitos exigidos por Koch. Posteriormente, numerosos artículos fueron publicados, con datos epidemiológicos de prevalencia de *Helicobacter pylori* en gastritis del 80% en la forma multifocal de gastritis –la asociada a la UG– y del 100% en la gastritis tipo B o antral –la asociada a la UD– (22,23).

¿Cómo explicar el mecanismo causal del *Helicobacter pylori* para originar la UP? No resultaba fácil. Dos datos apoyaban la hipótesis: uno epidemiológico y otro clínico. El primero había sido contundente, porque los estudios de todo el mundo demostraban la asociación de *Helicobacter pylori* con la UD en casi el 100% de los pacientes, y en el 80-95% en el caso de la UG.

Por otra parte, el hecho, repetidamente comprobado, de que en los pacientes tratados con fármacos antisecretorios la UP cicatrizaba pero recidivaba en la mayoría de los casos al cabo de los 12 meses era muy llamativo. Sin embargo, al añadir antibióticos y curar la infección la UP no recidivaba (24). El mismo resultado se consiguió con la curación de la infección por *Helicobacter pylori* con terapia antibiótica únicamente, sin asociar antisecretorios (25).

En su infección aguda, Marshall se había inducido una gastritis pero no una UP. El paradigma de la acidez gástrica elevada asociada a la UD seguía patente en aquellos pacientes infectados por UP. ¿Qué papel juega el pH (la

acidez gástrica) y la infección por *Helicobacter pylori*? ¿Cómo integrar ambos agentes?

Varios estudios de la mucosa duodenal en ulcerosos demostraron la existencia de mucosa gástrica en el bulbo o metaplasia gástrica, la inflamación de la mucosa o duodenitis y la presencia de la bacteria *Helicobacter pylori* en la mucosa metaplásica del duodeno (26). La reacción inflamatoria crónica de la mucosa gastroduodenal genera mediadores inflamatorios y reducción de la hormona somatostatina, causando hipergastrinemia (27,28). La hipótesis plausible de la patogenia de la UD integraba la hipersecreción gástrica causante de la metaplasia gástrica del bulbo duodenal con la infección *Helicobacter pylori*. Así, la bacteria emigraba al duodeno para colonizar e inflamar la mucosa del bulbo en las áreas próximas a la metaplasia gástrica.

La figura 2, elaborada por la Comisión Nobel, muestra los procesos y etapas de la infección por *Helicobacter pylori* hasta causar gastritis y UP simple y complicada. Señala la localización e infección predominante en el antro gástrico. La inflamación crónica o gastritis, que suele ser asintomática. Y el aumento de acidez gástrica, la UP causada y sus complicaciones.

La asociación de infección *Helicobacter pylori* con el desarrollo del carcinoma gástrico fue demostrado por estudios epidemiológicos de prevalencia y caso-control (29,30). Aunque inicialmente faltaban datos experimentales, las observaciones epidemiológicas fueron tan demostrativas que, en 1994, la Organización Mundial de la Salud clasificó a *Helicobacter pylori* como un agente cancerígeno tipo I (31). Posteriormente se logró desarrollar un carcinoma gástrico en el animal de experimentación Gerbo mongoliano infectado con *Helicobacter pylori* (32).

Igualmente, estudios epidemiológicos demostraron una prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* de hasta el 100% en linfomas gástricos tipo MALT de bajo grado (33). Basándose en estos datos, se administró tratamiento erradicador a los pacientes con estos tumores y se obtuvo la regresión histológica del linfoma gástrico tras la desaparición de la infección y su recidiva con la reinfección por *Helicobacter pylori* (34).

Estos datos completaban las posibilidades evolutivas de la gastritis por *Helicobacter pylori*, su historia natural desde la primoinfección. La figura 3 resume la evolución potencial desde la primoinfección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. La primera lesión es la gastritis superficial, que puede permanecer como tal o adquirir una actividad dinámica y progresar a lesiones de atrofia de la mucosa gástrica. En este proceso pueden desarrollarse focos de tejido intestinal, la denominada metaplasia intestinal. Las lesiones celulares en estas áreas de metaplasia intestinal pueden avanzar hasta la displasia. El siguiente paso evolutivo es la transformación carcinomatosa. Este ciclo evolutivo ocurre sólo en unos pocos pacientes. Otros agentes cancerígenos, ambientales o dietéticos, complementan la acción del *Helicobacter pylori*.

Las causas que influyen en el desarrollo del cáncer gástrico en esta pequeña proporción de los infectados por *Helicobacter pylori* no son bien conocidas. Posibles factores de predisposición genética pueden jugar un papel determinante.

La otra línea evolutiva es el desarrollo de UD y UG. En el primer caso, la gastritis suele afectar al antro. La capacidad de producción de ácido clorhídrico queda intacta o aumentada, lo que también podría contribuir a la patogenia. La evolución a linfoma, posiblemente, venga determinada por el tipo de gastritis inicial, con gran infiltrado linfocitario, asociada a factores genéticos, aún desconocidos.

MODIFICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La consistencia de los hechos que probaron la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis, UD, UG, carcinoma y linfoma gástricos, justificaron el empleo de medios diagnósticos y terapéuticos nuevos, muy diferentes a los utilizados hasta entonces, que fueron calificados de revolucionarios.

Los métodos *diagnósticos* fueron orientados a identificar la bacteria. Se había logrado el cultivo, que resultaba muy específico pero poco sensible. Además, exigía la obtención de mucosa gástrica por biopsia endoscópica y varios días de incubación con dificultades técnicas, por lo que inicialmente estaba disponible sólo en unos pocos laboratorios de microbiología.

La prueba de *ureasa rápida* aprovechaba el contenido de la enzima ureasa de *Helicobacter pylori* para hacer reaccionar la biopsia gástrica con una solución de urea y un indicador. Es un método bastante sensible, específico y barato. También, requiere la realización de endoscopia, al igual que el método *histológico*, con las tinciones de hematoxilina-eosina, Giemsa y Warthin-Starry, aplicadas por Warren en el descubrimiento de la bacteria.

Grupos de investigadores aprovecharon la capacidad del *Helicobacter pylori* de desarrollar anticuerpos específicos para inventar métodos *serológicos* de detección. Algunos de carácter cualitativo y muy rápidos de realización. Otros permitían la cuantificación de la tasa de anticuerpos, lo que, en teoría, orientaba hacia una posible utilidad para comprobar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la lentitud en disminuir o desaparecer la respuesta de dichos anticuerpos tras la erradicación hizo desistir a los clínicos de su utilización en la práctica para confirmar la desaparición de *Helicobacter pylori* tras el tratamiento. No obstante, sus propiedades de alta sensibilidad y especificidad, facilidad de aplicación a poblaciones de gran tamaño, y su bajo coste, convierten a la serología en un método ideal para estudios epidemiológicos.

Las posibilidades de incorporar isótopos a la urea, orientó a un grupo de investigadores que lograron su

marcaje con el isótopo C^{14} , radioactivo e inestable, y con C^{13} , no radioactivo y estable. El método radioactivo no alcanzó difusión por su riesgo potencial, aunque fuera mínimo. No está permitida su aplicación en niños y en mujeres embarazadas. El método con el marcaje con isótopo estable C^{13} , ideado por Graham y Klein en 1987, y denominado *Urea breath test* (prueba o test de aliento), se basa en la reacción que la ureasa del *Helicobacter pylori*, activo y presente en la mucosa gástrica, desarrolla sobre la solución de urea marcada con C^{13} ingerida (35). La ureasa desdobra la urea en amoníaco, agua y $^{13}CO_2$, que se expulsa con el aire expirado. Con diversas variantes metodológicas para facilitar su aplicación, esta prueba es la más aceptada por los pacientes, por la facilidad de realización, la carencia de efectos adversos, su excelente tolerancia y su gran sensibilidad y especificidad. La indicación preferente de este método diagnóstico es la comprobación de la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Finalmente, otras pruebas, como la determinación de antígenos de *Helicobacter pylori* en heces mediante anticuerpos poli- y monoclonales, completan los métodos diagnósticos.

El *tratamiento* de la UP ha experimentado un cambio importante con el paso del tiempo. El objetivo primordial terapéutico en las UP de neutralizar o disminuir la secreción ácida gástrica ha cambiado al de curar la infección de *Helicobacter pylori*. Las modernas pautas terapéuticas combinan antiseoretos potentes de la familia de los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) con dos antibióticos (amoxicilina y claritromicina o un compuesto nitroimidazólico). La duración del tratamiento (entre 7 y 14 días) está sujeta a debate. Con esta asociación se consigue la curación en aproximadamente el 80% de los pacientes.

Cuando no se alcanza la curación de la infección, se puede sustituir la claritromicina por un compuesto nitroimidazólico (metronidazol, tinidazol) o viceversa. Una pauta cuádruple que incluye un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol constituye la opción generalmente recomendada (36,37).

¿POR QUÉ FUE ACEPTADO EL PAPEL DE HELICOBACTER PYLORI CON TANTO RETRASO POR LA COMUNIDAD CIENTÍFICA?

La contestación a esta pregunta no es fácil. Sin duda, la conducta rutinaria que guía la actividad clínica diaria tuvo su influencia. Así mismo, la resistencia al cambio, la dificultad de rechazar la verdad oficial de que “en un medio ácido no crecen bacterias” impidieron que muchos médicos aceptaran el descubrimiento.

Otros factores, menos personales, más razonables, sin duda favorecieron el escepticismo y las dudas surgidas en la comunidad médica. Cualquier descubrimiento biológico, especialmente el relacionado con la medicina, tanto

en el aspecto etiológico causal o terapéutico de una enfermedad, exige el apoyo de una considerable investigación, tanto básica como clínica. En el caso del *Helicobacter pylori*, la investigación básica era inicialmente inexistente o muy limitada. Faltaba un modelo animal en el que la inoculación reprodujera las lesiones observadas en el estómago humano, lo que dificultaba la demostración de la hipótesis patogénica, con lo que las explicaciones dadas al principio resultaban insuficientes y poco creíbles.

Así mismo, el tratamiento inicial, aunque logró curaciones, estas fueron al principio escasas, quedando una proporción elevada de pacientes tratados sin haber logrado la curación. A esto se unía el desinterés, la apatía y, en ocasiones, el declarado y planificado rechazo de algunas grandes compañías farmacéuticas con intereses comerciales opuestos en la terapéutica de la UP (la terapia anti-infecciosa evitaba la toma prolongada de fármacos anti-secretores, con la consiguiente disminución de ventas).

Sin embargo, una destacada minoría de investigadores clínicos, microbiólogos, inmunólogos, anatomopatólogos y farmacólogos, aceptaron el descubrimiento desde el principio, atraídos por la originalidad del hallazgo y por su aplicación clínica inmediata. Muchos cambiaron el área de investigación o la incorporaron a su actividad, porque la facilidad de acceso y manipulación del estómago humano facilitaba la realización de los experimentos diseñados. Algunos clínicos comenzaron a tratar de inmediato a sus pacientes ulcerosos, con inquietante recelo, pero con esperanza y entusiasmo, que se incrementaba al comprobar la eficacia del tratamiento y la satisfacción de los enfermos.

La persuasión de los "no creyentes", de los refractarios a cambiar sus hábitos clínicos, fue un proceso lento y difícil en los primeros años, debido a la falta de apoyo financiero para las investigaciones y la difusión de los datos obtenidos. La tenacidad de los "creyentes", de los convencidos, logró no obstante el cambio.

Para ello, se crearon grupos de trabajo Nacionales e Internacionales. En Europa, varios investigadores procedentes de países de la Comunidad Europea, en una primera reunión informal celebrada en Copenhague en 1997, se reunieron para intercambiar información sobre el tema, lo que fructificó en el nacimiento del Grupo Europeo para el Estudio de *Helicobacter pylori*. Este grupo tenía la finalidad de promocionar el conocimiento de técnicas diagnósticas, métodos de investigación clínica y básica y, sobre todo, la misión de facilitar y extender la información a los médicos de los países europeos.

Con escasos medios, gracias al esfuerzo personal de los componentes del grupo europeo y a la modesta ayuda de Gift-Brocades, pequeña compañía farmacéutica holandesa, en 1988 se celebró el primer Workshop multidisciplinario, al que acudieron investigadores de todas las áreas en relación con *Campylobacter-Helicobacter*; procedentes de gran parte de las naciones europeas y de otros continentes, especialmente Australia y EE.UU.

Animados por el éxito, se organizaron congresos en diversas ciudades europeas: Ulm, Toledo, Bolonia, etc., con asistencia progresivamente creciente, hasta alcanzar la cifra máxima de 2.400 en la reunión de Lisboa, en 1997. En la última reunión del grupo europeo, celebrada en Copenhague, la asistencia fue también relativamente nutrida, aunque más reducida debido fundamentalmente a la menor asistencia de médicos clínicos.

En 1994, el Instituto de la Salud de EE.UU. organizó un debate sobre la infección por *Helicobacter pylori* y elaboró un documento de Consenso que sirvió a los médicos americanos de guía práctica en su actuación con los enfermos ulcerosos. A tal efecto se organizó una reunión de clínicos y de investigadores que habían trabajado sobre el *Helicobacter pylori*, para que debatieran el tema y llegaran a un acuerdo de las pautas diagnósticas y terapéuticas. Lograron acuerdos de mínimos, que incluían únicamente el tratamiento de la UP simple recidivante, plasmados en un documento que fue publicado en *JAMA* ese mismo año (38). Dos años más tarde, el Grupo Europeo, en la Reunión de Maastricht, acuerda unas indicaciones más amplias para el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*: UP simple y también complicada, gastritis, linfoma, dispepsia, carcinoma gástrico *in situ*, aunque con diversos grados de evidencia científica. Así mismo, se aconsejó la pauta erradicadora triple de una semana, en lugar de 14 días, y la cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol (39). Más recientemente se ha publicado la segunda edición de las recomendaciones europeas relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori* (40). A partir de estas publicaciones, las pautas terapéuticas e indicaciones diagnósticas recomendadas fueron aceptadas mundialmente.

Los médicos e investigadores de Japón y otros países asiáticos unieron sus esfuerzos. En 1995, en Japón se crea la Sociedad Japonesa para investigar la infección por *Helicobacter pylori* y las enfermedades gastroduodenales asociadas. Se organizan proyectos conjuntos de investigación y de colaboración en la difusión de la información. Un año más tarde, Graham edita la primera revista especializada sobre la bacteria, con el título de *Helicobacter*.

Varios cursos prácticos de metodología fueron organizados posteriormente en Burdeos, Galway. En España, Sigüenza es la sede de un curso sobre ensayos clínicos sobre la infección por *Helicobacter pylori*. En 1997, el grupo europeo organiza una sesión de trabajo para lograr una guía con la que se pudieran protocolizar los ensayos clínicos. Las conclusiones fueron publicadas ese mismo año (41).

¿TIENE FUTURO LA INVESTIGACIÓN SOBRE *HELICOBACTER PYLORI*?

Aun cuando el interés de los investigadores sobre la infección por *Helicobacter pylori* ha decaído, quedan numerosos problemas que necesitan solucionarse, numerosas preguntas que deben contestarse. El campo es lo sufi-

cientemente extenso para que siga ilusionando a los investigadores activos en el mismo. Muestra, todavía, facetas capaces de ilusionar a los jóvenes para que inicien una línea de trabajo sobre el tema.

A modo de apunte y orientación se citarán algunos datos que pueden ser objeto de reflexión.

En la actualidad, en todo el mundo viven más de 2.000 millones de personas infectadas con la capacidad expansiva que supone esta cifra, al ser la transmisión persona-persona el mecanismo de propagación preferente. Los países con escaso desarrollo económico y con deficiencias sanitarias muestran una prevalencia de infección de más del 80%, lo que implica una elevada tasa de gastritis, UP y carcinoma gástrico.

El carcinoma gástrico constituye la primera causa de muerte en muchos países.

El desarrollo de resistencias de *Helicobacter pylori* frente a los antibióticos crece en la medida que se utilizan. En consecuencia, urge que los microbiólogos investiguen los mecanismos de las resistencias y que los farmacólogos descubran nuevos fármacos basados en el conocimiento del genoma y proteoma que sean eficaces en el tratamiento de las cepas resistentes.

Aunque la investigación para desarrollar una vacuna preventiva comenzó hace años, no ha podido aún lograrse. La obtención de una vacuna preventiva y curativa, y su potencial empleo a gran escala en los países con elevada

incidencia de infección, continúa representando un gran reto.

La investigación orientada a conocer los mecanismos patogénicos de las lesiones inflamatorias causadas por la infección por *Helicobacter pylori* en la mucosa gastroduodenal ha contribuido a conocer mejor la respuesta inmunológica humana. Ha despertado el interés de investigadores básicos para analizar y conocer las reacciones inmunológicas de la mucosa digestiva colonizada e infectada por otras bacterias. Ha inspirado proyectos de experimentos para aclarar la función de la flora intestinal y su relación con la respuesta inmunológica de la mucosa digestiva.

Un área particularmente interesante es la investigación de la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y las enfermedades extradigestivas. Representa un campo con datos no concluyentes, que suscitan muchas preguntas pendientes de respuesta y de gran interés para la práctica clínica de la medicina.

AGRADECIMIENTOS

Esta revisión ha sido realizada en parte gracias a dos becas concedidas por el Instituto de Salud Carlos III (C03/02 y PI050109).