

## El *Helicobacter pylori* en el año del Nobel

Pablo Luna, Rodolfo Corti \*

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:207-209

En un momento en el que quizás estaba algo relegado del centro de la escena de la gastroenterología, donde se mantuvo durante años, el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) vuelve súbitamente al foco de atención de la comunidad toda como protagonista del Premio Nobel de Medicina de 2005.

Visto en forma retrospectiva, resulta extraño que durante décadas esta bacteria haya pasado desapercibida a la atenta mirada de todos los que estudiaron biopsias gástricas a través de un microscopio. Afortunadamente no pudo evadir el genio de Robin Warren y Barry Marshall,<sup>1</sup> quienes en 1982 finalmente descubrieron su existencia. Los primeros años del *H. pylori* fueron signados por el escepticismo de muchos. No fue fácil abandonar las ideas y conceptos aprendidos y aplicados durante tanto tiempo. Luego de que su papel en la patología gastroduodenal resultara ya indiscutible, siguió una época de furor y agitación. No todos los defectos y virtudes que se le

atribuyeron en esos años fueron comprobados, y hoy probablemente hayamos llegado a un interesante punto de equilibrio en nuestro conocimiento, a una madurez otorgada por veintitrés años de investigación.

Pasados el escepticismo y las pasiones antedichas, Warren y Marshall resultan hoy legítimos merecedores del Premio Nobel de Medicina: su descubrimiento cambió radicalmente la comprensión y el tratamiento de las enfermedades tanto benignas como malignas del tracto digestivo alto.

El *H. pylori* es el agente etiológico de la infección bacteriana crónica más común de la humanidad, ya que afecta aproximadamente a la mitad de la población del globo. Esta prevalencia no es uniforme, las cifras son muy superiores en países en vías de desarrollo en comparación con aquellos industrializados. El momento en el que se adquiere la infección también es distinto, la mayoría de los niños de regiones pobres ya portan la bacteria a temprana edad. Como resulta lógico todos los marcadores de nivel social, económico y cultural bajo se asocian a una alta tasa de ocurrencia. Observando las curvas de prevalencia también salta a la vista que la cantidad de individuos infectados en ciertas franjas etarias no puede ser explicado simplemente por acumulación de casos inci-

→

\* Dr Pablo Luna (Servicio de Gastroenterología y Servicio de Endoscopia del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina) y Dr Rodolfo Corti (Jefe Unidad de Esófago y Estómago, Hospital de Gastroenterología "Dr Carlos Bonorino Udaondo", Buenos Aires, Argentina)

### Agradecimiento

Los Directores de Acta Gastroenterológica Latinoamericana agradecemos a los expertos que han realizado la *revisión anónima por pares* de los manuscritos presentados a nuestra revista durante el año 2005:

Albornoz Liliana  
Antelo Pablo  
Argonz Julio  
Badaloni Adolfo  
Barbich Mariana  
Bilder Claudio  
Castro Ríos Miguel  
Cenoz Carlota  
Colombato Luis  
Cherñavsky Alejandra  
De Paula Juan

Durand Luis  
Fainboim Hugo  
Fernández Marty Pablo  
González del Solar Carlos  
Guma Carlos  
Gutierrez Silvia  
Iantorno Guido  
Kenny Patricio  
Luna Pablo  
Mackenzie David  
Magnanini Fernando

Mastai Ricardo  
Mauriño Eduardo  
Olmos Jorge  
Olmos Martín  
Oría Alejandro  
Orsi Marina  
Pekolj Juan  
Roca Enrique  
Romero Gustavo  
Salis Graciela  
Slavutsky Irma

Smecuol Eduardo  
Soifer Luis  
Sosa Eduardo  
Terg Rubén  
Valenzuela Jorge  
Varela Emilio  
Vázquez Horacio  
Vorobioff Julio  
Zagalsky David

dentos. Hay grupos de sujetos que tienen tasas de infección distintas a las esperadas porque en determinado momento de su vida estuvieron expuestos a condiciones socioeconómicas y sanitarias diferentes a las que predominan actualmente en su comunidad, esto es lo que se denomina fenómeno de cohortes. Al principio se describieron cohortes con prevalencias superiores a las esperadas, por ejemplo grupos humanos que durante su infancia vivieron en condiciones difíciles, tales como la segunda guerra mundial y la posguerra en Europa y en Japón. Hoy afortunadamente también se describen cohortes, en general de las personas más jóvenes, beneficiadas con menores tasas de incidencia y prevalencia resultantes de una mejoría de su calidad de vida.<sup>3</sup>

Como sabemos el *H. pylori* se asocia íntimamente a las úlceras gástricas y duodenales, y su erradicación puede curar a la gran mayoría de los enfermos que las padecen. También está indiscutiblemente ligado al adenocarcinoma gástrico, y la disminución de la tasa de infección probablemente sea el mecanismo más directo y accesible para disminuir la incidencia de cáncer.<sup>4</sup> Estos conceptos se asocian directamente con el artículo publicado en este número de **Acta** por Alberto Ramírez Ramos y col.<sup>5,7</sup> En éste los autores describen la prevalencia de la enfermedad ulcerosa y del adenocarcinoma gástrico a lo largo de 17 años en una población de nivel socioeconómico medio y alto de Lima, Perú. Con resultados significativos desde la estadística logran demostrar la disminución en la ocurrencia de úlcera péptica y cáncer en un grupo poblacional en el que los mismos autores ya habían notado y publicado un decremento en la tasa de infección por *H. pylori*. Expresados de este modo los resultados no pueden sorprendernos, ya que la tendencia al decremento de la proporción de sujetos infectados y la paralela disminución de la incidencia y prevalencia de patología asociada al *H. pylori* ha sido descrita en trabajos llevados a cabo en países desarrollados. Esta cohorte específica en Lima parece comportarse también de este modo.

Los métodos de diagnóstico de la infección por *H. pylori* se han perfeccionado a través del tiempo, encontrándose disponibles opciones convenientes para casi cualquier circunstancia.<sup>2,6</sup> La forma más práctica de clasificar a estos métodos es en invasivos y no invasivos. Los métodos invasivos, como la histología, el cultivo y el test rápido de ureasa entre otros, se basan en la obtención de biopsias gástricas. Cada uno con sus fortalezas y debilidades, y sus indicaciones específicas, deben ser aplicados cuando sea nece-

saria la información que nos aportará la endoscopia o la anatomía patológica, más allá de la búsqueda de la bacteria en sí. Si lo que deseamos averiguar es exclusivamente la presencia de infección, podemos ahorrar el acto endoscópico en estos pacientes haciendo uso de las pruebas no invasivas. Entre éstas la serología se destaca como un método sencillo y barato, con un rendimiento algo inferior al de otras pruebas, pero igualmente aceptable en la mayoría de los casos. Existe un importante punto débil en la búsqueda de anticuerpos: permanecen con títulos detectables en sangre periférica durante meses y aún años después de desaparecida la infección. Esta característica torna a la serología una mala opción para determinar el estatus de infección en un paciente ya tratado para erradicarla.

El test del aire espirado con urea marcada es sin duda uno de los métodos diagnósticos más exquisitos. Sin requerir siquiera de una extracción de sangre, ofrece una altísima sensibilidad y especificidad diagnóstica tanto antes del tratamiento de erradicación como para comprobar su eficacia, ya que su resultado depende de la actividad metabólica de la bacteria en el momento del examen. De hecho este método se ha constituido en el *gold standard* diagnóstico contra el que se comparan los demás. Puede utilizarse urea marcada con C<sup>13</sup> ó C<sup>14</sup>, pero es el C<sup>13</sup> el preferido en el mundo entero por ser un isótopo estable y no radiactivo, que puede ser ingerido incluso por niños y también durante el embarazo. El método se basa en la actividad de ureasa del *H. pylori*. Si la bacteria está presente, la urea C<sup>13</sup> administrada al paciente será rápidamente desdoblada en amonio y dióxido de carbono, en este caso portador del carbono marcado. De este modo la muestra posingesta de urea será mucho más rica en carbono marcado que la basal, indicando así de manera indirecta la presencia del microorganismo. El carbono marcado puede no sólo ser hallado en el aire espirado, sino lógicamente también en la sangre que lo conduce hacia los pulmones. En esta edición del **Acta** Lucía Fry y col,<sup>8</sup> de Alabama en los Estados Unidos, comparan un test de detección de C<sup>13</sup> en sangre con el clásico test del aire espirado, observando que esta novedosa versión conserva un excelente rendimiento. Quienes trabajamos cotidianamente con el test del aire espirado sabemos de la dificultad que representa obtener muestras en niños pequeños, y a veces también en pacientes muy añosos, o en aquellos que no pueden comprender o llevar a cabo las directivas imprescindibles. En estas circunstancias

un test sanguíneo eliminaría el paso problemático.

Mucho hemos aprendido, pero mucho queda también por aprender. Las indicaciones para el tratamiento de la infección han variado en el tiempo y muy probablemente en el futuro no sólo dependen del paciente y de su patología, sino también de las características genotípicas de la cepa infectante. Existen hoy muchas opciones terapéuticas, pero ninguna ideal. ¿Será el tratamiento tan buscado un comprimido infalible, barato y sin reacciones adversas, o una vacuna universalmente efectiva? Sin duda en años por venir se escribirán editoriales en **Acta** dedicados a comentar las soluciones encontradas a estos interrogantes.

### Referencias

1. Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
2. Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. Review article: invasive and non-invasive tests for *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 (Suppl 3):13-22.
3. Go, MF. Review article: natural history and epidemiology of *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 (Suppl 1):3-15.
4. A. Axon. Review article: gastric cancer and *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16 (Suppl 4):83-88.
5. Ramírez-Ramos A, Gilman RH, Watanabe J, et al. Variación de la prevalencia del *H. pylori* en Perú. Período 1985-2002, en una población de nivel socioeconómico medio y alto. *Rev Gastroenterol Peru* 2003;23:92-98.
6. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the diagnosis of *H. pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1001-1017.
7. Ramírez-Ramos A, Watanabe-Yamamoto J, Takano-Morón J, et al. Decrease in prevalence of peptic ulcer disease and gastric adenocarcinoma in Lima, Perú, between the years 1985 and 2002. Analysis of 31,446 patients of middle and high socioeconomic status. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:219-224.
8. Fry LC, Curioso WH, Rickes S, et al. Comparison of 13C-urea blood test to 13C-breath test and rapid urease test for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:225-229.

## ◆ OPINIÓN

# Práctica clínica e industria farmacéutica: una relación siempre difícil

Ricardo Mastai

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:209-210

**L**os médicos y la industria farmacéutica compartimos el objetivo del progreso en el conocimiento científico. Sin embargo, el principal interés de ambos es diferente: el nuestro, es proporcionar a los pacientes el mejor tratamiento posible; el de la industria, vender sus productos. Aunque esta relación puede ser muy productiva para el avance del conocimiento, también puede ser el origen de problemas que repercutan en

la práctica clínica. En la actualidad, muchos médicos piensan que su práctica es impermeable a la poderosa influencia de los laboratorios farmacéuticos. Sin embargo, recientemente, Coyle<sup>1</sup> ha demostrado de forma consistente que esto no es así y que la industria puede influir por diferentes vías en la información médica y en las subsecuentes decisiones sobre el tratamiento de los pacientes.

En la investigación actual los ensayos clínicos aleatorizados y los metanálisis de los mismos ocupan la posición más alta en la jerarquía de la evidencia científica. Sin embargo, debe-

*Jefe Unidad de Trasplante, Hospital Alemán.*

mos considerar que aquellos ensayos financiados por la industria farmacéutica pueden presentar importantes sesgos metodológicos que, de no ser conocidos y controlados, pueden influir en forma negativa en la práctica clínica. En este sentido, aproximadamente el 90% de los estudios comparativos de tratamientos arrojan resultados favorables (en términos de eficacia o de seguridad) a la compañía que financia el producto<sup>2</sup> y la probabilidad de que los ensayos financiados por una determinada compañía arrojen resultados favorables con respecto a los financiados por la competencia se multiplica por cuatro.<sup>3</sup> Estos datos ponen en duda todo el proceso de los ensayos clínicos financiados por la industria.

En la actualidad es conocido que las compañías farmacéuticas dedican aproximadamente la cuarta parte del presupuesto utilizado en el desarrollo de un producto a su promoción<sup>4</sup> y que gran parte de este dinero tiene como objetivo final convencer al médico de las bondades relativas del producto sobre los demás. Este objetivo, muchas veces utilizando mecanismos poco conscientes, induce prácticas clínicas de prescripción de un determinado producto.<sup>5</sup> Algunos de estos procedimientos son: publicaciones científicas, congresos, reuniones científicas, creación de una nueva terminología científica adaptada a las necesidades de la industria y visita médica.

Muchas veces la influencia de las compañías farmacéuticas en prestigiosas revistas científicas es por lo menos intrigante y poco conocida. En este sentido, podemos destacar dos hechos. Por un lado es frecuente que los estudios clínicos de un nuevo fármaco tiendan a ser muy citados en revistas con alto factor de impacto. Sin embargo, llama la atención la desproporción entre la originalidad o repercusión de un nuevo tratamiento en la práctica clínica y el alto factor de impacto de la revista en la que es publicado. Por el otro, es frecuente que algunas revistas publiquen suplementos o monografías que son patrocinados por la industria, en los cuales los estudios no suelen ser revisados en forma independiente.

Los sesgos introducidos por la industria farmacéutica en la elaboración de los ensayos clínicos y en la diseminación de los datos muchas veces nos pueden conducir a una serie de prácticas clínicas que posiblemente no representan la mejor de las opciones para un adecuado tratamiento de los pacientes. Alguno de los ejemplos de estas prácticas incluyen el uso de fármacos que no aportan una ventaja sustancial con respecto a los existentes y la tendencia a la polifarmacia. Como cada laboratorio aporta las ventajas específicas de su producto, no es difícil llegar a la conclusión de que se precisan varios fárma-

cos para tratar diferentes aspectos del mismo trastorno.

Sin lugar a dudas, no es fácil evitar los sesgos de la industria sobre la práctica clínica cuando grandes sumas de dinero se invierten en influir en las decisiones del especialista. A esto debemos añadir la publicidad directa que se ejerce sobre el público. Estamos de acuerdo que desde el punto de vista comercial es absolutamente legítimo que una compañía intente vender su producto, pero también creemos que es necesario disponer de mecanismos que coloquen a los estudios subvencionados por la industria en su contexto real dentro de la evidencia científica. Es probable que no existan soluciones unilaterales. El desarrollo de normas que regulen a la industria, a las sociedades científicas y a los médicos deberán jugar un papel importante, todas ellas bajo el control de una administración sanitaria competente.

Por último, considero que una parte importante de este proceso es que podamos lograr una adecuada formación del médico en la medicina basada en la evidencia, la cual debería comenzar en el pregrado y continuar a lo largo del ejercicio profesional. Esta práctica, que requiere una base de metodología científica, epidemiológica y bioestadística, habilitaría al médico en el análisis crítico de la literatura científica, con el objeto de poder formarse una opinión propia de los estudios originales sin la mediación de terceras instancias. La función de la industria en la educación médica es legítima y necesaria. Por eso, nuestro gran reto es lograr la máxima objetividad de la información científica generada por la industria y minimizar los sesgos derivados por los intereses comerciales. Por esta razón pensamos que, para alcanzar este objetivo, el factor más importante es lograr una buena formación científica y ética del médico.

## Referencias

1. Coyle SL. Physician-industry relations. Part 1: Individual physicians. *Ann Intern Med* 2002;136:396-402.
2. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies in symposium proceedings. *Ann Intern Med* 1996;124:485-489.
3. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship, research outcome and quality: systemic review. *BMJ* 2003;326:1-10.
4. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Mental Dis* 2002;190:583-592.
5. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* 2003;290:252-255.