

Hipótesis: las relaciones cambiantes de *Helicobacter pylori* y los humanos: implicaciones para la salud y la enfermedad

MARTIN J. BLASER. HYPOTHESIS: THE CHANGING RELATIONSHIPS OF *HELICOBACTER PYLORI* AND HUMANS: IMPLICATIONS FOR HEALTH AND DISEASE. TRADUCIDO DE THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES 1999;179:1523-30.

Aparentemente *Helicobacter pylori* ha colonizado el estómago humano desde tiempos inmemorables y se ha adaptado de manera extraordinaria para persistir. Varios genotipos, incluyendo el *cag*⁺, están asociados con mayor riesgo de enfermedades gástricas y duodenales. En la vida moderna, probablemente por la primera vez en la historia humana, existe un gran número de personas no colonizadas. La úlcera duodenal ha estado presente esencialmente durante sólo 200 años; el hecho de que su incidencia ascendió justo cuando *H. pylori* evanesce es explicable por cambios en la microecología gástrica. A medida que *H. pylori* está desapareciendo, las tasas de úlcera duodenal y de cáncer gástrico están disminuyendo. Sin embargo, enfermedades más próximas, el reflujo gastroesofágico, el síndrome de Barrett y el adenocarcinoma del cardias gástrico y del esófago inferior, están aumentando; la colonización con cepas de *H. pylori* *cag*⁺ parece proteger contra estas enfermedades. Por lo tanto, en el siglo XXI, la persistente disminución de *H. pylori* puede conducir a la desaparición de las úlceras duodenales y de los cánceres gástricos distales, pero también a un marcado incremento del reflujo gastroesofágico, el síndrome de Barrett y el adenocarcinoma esofágico.

Han pasado 15 años desde que Warren y Marshall¹ reportaron por primera vez el aislamiento de *H. pylori*. Al hacerlo, fueron más exitosos que los patólogos de un siglo antes, quienes pudieron ver los organismos en preparaciones del estómago.² Desde 1983, los microbiólogos en todo el mundo han sido capaces de aislar *H. pylori* del estómago humano, y ahora sabemos que, una vez adquiridos, estos organismos generalmente persisten durante toda la vida en el huésped. También hemos aprendido que la presencia de estos organismos se relaciona con mayor riesgo de desarro-

llar úlcera péptica,^{3,4} adenocarcinoma gástrico distal (que no es del cardias)⁵ y linfomas de células B no Hodgkin en el estómago.⁶ En consecuencia, existen muchos científicos que creen que “el único *H. pylori* bueno es aquel que está muerto”.⁷

Sin embargo, *H. pylori* no es un microbio “nuevo” que recientemente ha colonizado humanos, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana, el cual puede remontarse a menos de 100 años o incluso *Mycobacterium tuberculosis* o el virus del sarampión, los cuales probablemente han afectado a los humanos durante menos de 15,000 años.⁸ Ahora existen muchos datos^{9,10} de que *H. pylori* y especies de *Helicobacter* relacionadas han sido parte de la microbiota normal de los humanos y nuestros ancestros durante millones, si no es que decenas de millones, de años o más. Tal periodo de cohabitación sugiere que existen importantes adaptaciones de los microbios a sus huéspedes primates estrictos. De manera similar, la larga convivencia sugiere que pudieran haberse desarrollado beneficios mutuos para el microbio y su huésped y que *H. pylori* pudiera estar participando en los procesos del huésped que consideramos fisiológicos, tales como la regulación de la secreción gástrica¹¹ y la sensibilidad inmunológica a patógenos transitorios.¹² De acuerdo con este modelo, como con otros organismos comensales, incluyendo especies de *Bacteroides* y estreptococos a-hemolíticos, *H. pylori* puede exhibir propiedades simbióticas o patógenas, dependiendo del contexto.

Fundamental para esta larga historia compartida es el concepto de que, para que *H. pylori* persista esencialmente a través de todo el periodo reproductivo de su huésped, debe haber un equilibrio (homeostasia) entre la bacteria y el humano. En 1990 en Harrogate, Inglaterra, lo primero que propuse fue que el equilibrio debe incluir una interacción regulada entre *H. pylori* y su huésped.¹³ Tal equilibrio requiere regulación positi-

va y negativa,^{11,13,14} y ya ha habido apoyo microbiológico, patofisiológico y matemático para este concepto.¹⁵ Este concepto en extensión^{11,13} es que cada población de *H. pylori* que reside en el estómago de su huésped humano específico existe en un equilibrio único y dinámico, con microbios que influyen en el huésped y viceversa. En este modelo, son las características de este equilibrio primario las que afectan tales fenómenos, como episodios cíclicos celulares epiteliales, secreción gástrica y proliferación linfóide, todo lo cual tiene una estrecha relación con el desenlace clínico. La coevolución puede significar que la colonización con *H. pylori* tiene beneficios, así como sus costos aparentes,^{3,5,6,16,17} como lo han sugerido estudios recientes.¹²

DIVERSIDAD DE *H. PYLORI*

H. pylori es altamente polimórfico¹⁸ y, como con otros microbios persistentes bien adaptados a los humanos,¹⁹ múltiples cepas de *H. pylori* pueden colonizar al mismo huésped.^{20,21} En parte, el polimorfismo representa mutación, lo cual parece ocurrir en alta frecuencia relativa a otras bacterias,^{22,23} así como reordenación cromosómica, secuencias de inserción y diferencias en el complemento de sistemas de restricción-modificación.²⁴⁻²⁶ Sin embargo, también existen variaciones alélicas, incluyendo la presencia de la isla de patogenicidad *cag*^{27,28} y diferentes genotipos *vacA*²⁹ e *iceA*,³⁰ los cuales tienen relevancia clínica.^{31,32} El estudio de la significancia de *cag* ha avanzado en gran medida y proporciona un modelo para la importancia de las variaciones alélicas particulares.

La proteína CagA, relacionada por primera vez con virulencia en 1990,^{33,34} es codificada por un gen críptico^{35,36} que sirve como marcador para la presencia de la isla de patogenicidad *cag* de 37 a 40 kDa.^{27,28,37,38} La distinción entre cepas que son *cag*⁺ o no representa la dicotomía más fundamental entre cepas de *H. pylori*.³⁹ Ahora sabemos que cepas *cag*⁺ y *cag*⁻ pueden circular en la misma población⁴⁰ e incluso pueden estar presentes en el mismo huésped.^{41,42} En América Latina, Europa occidental y Estados Unidos sólo 40 a 50% de todas las cepas son *cag*⁺,^{31,34} mientras que en el este de Asia la mayoría de las personas portan cepas *cag*⁺.^{43,44} En numerosos estudios estadounidenses, europeos y latinoamericanos, portar una cepa *cag*⁺ se asoció significativamente con úlcera duodenal, gastritis atrófica y el desarrollo de adenocarcinoma gástrico distal (revisado en la referencia 37).⁴⁵⁻⁴⁷ En poblaciones asiáticas, la misma relación de *cag* y aumento de virulencia no se ha

encontrado o es mucho menos obvia.^{43,44} Las razones de estas diferencias geográficas en la significancia de *cag* no se han determinado.

En estudios en poblaciones occidentales realizados con el objetivo de entender los mecanismos subyacentes de la mayor asociación con enfermedad observada en comparación con cepas *cag*⁻, las cepas *cag*⁺ inducen más daño celular epitelial,^{34,48} secretan más citocinas proinflamatorias (tales como la interleucina 8),^{48,49} y tienen infiltración más intensa de la mucosa gástrica por neutrófilos y células mononucleares^{34,48} y desarrollo más rápido de gastritis atrófica⁴⁷ y cambios concomitantes en la secreción gástrica.^{50,51} Las cepas *cag*⁺ son inductoras más eficientes de NF-κB celular epitelial.⁵² En resumen, puede considerarse que las cepas *cag*⁺ y *cag*⁻ tienen mayores o menores grados de interacción con su huésped, respectivamente.³⁹ El hecho de que las cepas *cag*⁺ más interactivas se asocien con una mayor prevalencia de consecuencias clínicas coincide con la propuesta de que la interacción es una característica central del modelo de equilibrio propuesto antes.^{11,13,15}

¿POR QUÉ *H. PYLORI* HA ESTADO DECLINANDO EN EL SIGLO XX?

Una cantidad sustancial de datos indica que, con el curso de la industrialización, la incidencia y prevalencia de la colonización con *H. pylori* ha estado disminuyendo de forma progresiva.⁵³⁻⁵⁵ Para un organismo que presumiblemente ha estado colonizándonos durante millones de años, tal disminución es sorprendente y sin precedentes. Es improbable que este descenso represente un efecto de la vigilancia y puede representar ambas: una adquisición disminuida y una pérdida aumentada. Acudir a la guardería a una edad muy temprana es un factor de riesgo para la adquisición de *H. pylori*,⁵⁶ y evidencia reciente sugiere que los niños con hermanos mayores están en mayor riesgo de adquirir *H. pylori*.^{57,58} Tales estudios implican que los niños son el principal amplificador de *H. pylori* en poblaciones humanas. Una de las características más universales de la modernización durante los pasados 200 años ha sido las tasas progresivamente decrecientes de nacimientos por mujer y, por lo tanto, el decreciente tamaño de la familia.⁵⁹⁻⁶² Si los niños colonizados son el principal reservorio relevante para la transmisión y la ventana óptima de susceptibilidad es limitada, estos cambios demográficos pueden ser importantes para explicar el decremento de *H. pylori*.

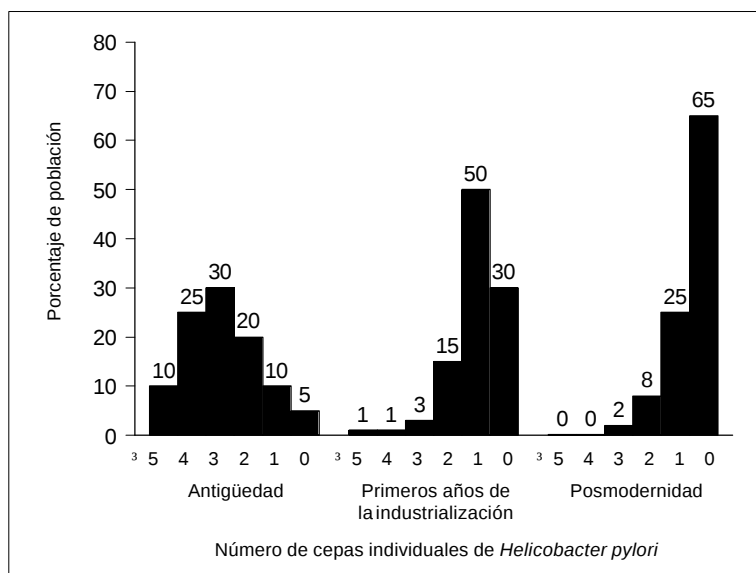


Figura 1. Tendencias hipotéticas de la frecuencia de colonización con múltiples cepas de *Helicobacter pylori* en países desarrollados en tres periodos. Durante tiempos antiguos, cuando la mayoría de las personas estaban colonizadas con *H. pylori*, la mayoría portaba diferentes cepas. A medida que la industrialización y el desarrollo procedieron, la frecuencia de colonización y la multiplicidad de cepas separadas declinaron.

Durante los pasados 50 años, los niños en países desarrollados han estado recibiendo antibióticos, y la intensidad de la exposición a los antibióticos continúa incrementándose.⁶³ Por ejemplo, para 1992, el niño estadounidense promedio había recibido alrededor de seis cursos de antibióticos antes de los 15 años de edad sólo para tratar un padecimiento, la otitis media.⁶⁴ Aunque el tratamiento de los adultos con antibióticos únicos en estudios clínicos proporciona bajas tasas de erradicación de *H. pylori*, muchos agentes tienen alguna actividad.⁶⁵ Incluso si regímenes de un solo antibiótico son sólo 5 a 10% efectivos en eliminar *H. pylori*, su uso acumulativo intensivo en niños y en adultos^{63,64,66} puede afectar la prevalencia de *H. pylori*.

CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ÚLCERA PÉPTICA

En contraste con *H. pylori*, el cual es antiguo, existen datos sustanciales (revisado en la referencia 10) de que la úlcera péptica (UP), especialmente las úlceras duodenales, es una “nueva” enfermedad que empezó a surgir en Europa y Estados Unidos en el siglo XIX, cuando la evidencia indica que las tasas de *H. pylori* estaban empezando a disminuir. Después de llegar al máximo a principios de este siglo en países desarrolla-

dos, la incidencia de úlcera péptica ha estado disminuyendo. Ahora sabemos que su decremento se relaciona con la disminución de la prevalencia de la colonización con *H. pylori*, pero la pregunta más interesante es por qué la úlcera péptica surgió al mismo tiempo que *H. pylori* estaba disminuyendo. Una posibilidad es que, junto con la disminución en la prevalencia total de colonización, también hubo una disminución en el número de distintas cepas de *H. pylori* portadas (figura 1). Tal cambio en la multiplicidad de los organismos colonizantes pudo afectar el equilibrio que el huésped alcanza con sus poblaciones de *H. pylori*, conduciendo, en promedio, a secreción ácida alterada y/o aumento de la tendencia hacia la colonización duodenal. Otra posibilidad es que la edad en que *H. pylori* se adquiere es un determinante importante del riesgo fundamental de enfermedades, tales como úlcera péptica y cáncer gástrico distal.⁶⁷ Esta hipótesis también se basa en cambios en el equilibrio alcanzado entre poblaciones microbianas y huéspedes y

es consistente con las diferencias en los resultados dependiendo de la edad de adquisición observadas para otros agentes microbianos (por ejemplo, los virus de la varicela, la hepatitis B y Epstein-Barr).⁶⁸ Estudios de una cohorte de hombres japoneses-americanos proporcionan apoyo para esta hipótesis.⁶⁷ Nesse y Williams⁶⁹ observaron que es más probable que las epidemias modernas aumenten a partir de la disparidad entre el diseño fisiológico de nuestros cuerpos y los aspectos nuevos de nuestro ambiente. Los cambios en la multiplicidad de cepas de *H. pylori* colonizantes y los cambios en la edad de adquisición de *H. pylori*, en esencia, reflejan cambios en el microambiente (y microecología) del estómago.^{10,11} En relaciones biológicas el contexto es crítico,⁷⁰ lo cual puede explicar cómo los mismos organismos pueden estar asociados con diferentes desenlaces.

CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

En 1900 el cáncer gástrico fue la principal causa de muerte por cáncer en Estados Unidos y Europa.⁷¹ La marcada disminución en la incidencia de la mayor parte de los adenocarcinomas gástricos distales desde entonces⁷¹ se debe, al menos en parte, a la disminución de la

prevalencia de *H. pylori*.⁵ Por el contrario, la incidencia de adenocarcinoma del cardias gástrico y del esófago ha estado aumentando rápida y alarmantemente en Estados Unidos y en los países europeos occidentales.⁷²⁻⁷⁴

¿Por qué estos cánceres se están volviendo más comunes? El adenocarcinoma del esófago y del cardias gástrico son similares desde el punto de vista anatómico y nosológico y tienen características epidemiológicas paralelas, y sus mayores incidencias parecen representar fenómenos relacionados.^{75,76} En años recientes, la patogénesis del adenocarcinoma gástrico se ha aclarado. El reflujo gastroesofágico es el principal factor de riesgo del síndrome de Barrett, el cual, a su vez, es un fuerte factor de riesgo de adenocarcinoma esofágico.⁷⁷⁻⁷⁹ Ahora sabemos que la incidencia de reflujo gastroesofágico, descrito por primera vez en la década de 1930, está aumentando rápidamente en el mundo desarrollado.^{76,80} El síndrome de Barrett, descrito por primera vez en 1950, ha tenido un incremento similar.⁸¹ El adenocarcinoma del esófago, cuyo aumento se observó por primera vez en la década de 1970, es ahora más común en hombres estadounidenses blancos que el cáncer de células escamosas y su incidencia continúa aumentando.⁷⁴

RELACIÓN DE *H. PYLORI* Y LAS ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

El aumento de estas enfermedades ha ocurrido en una relación temporal consistente con su presunta patogénesis y al mismo tiempo que la incidencia y prevalencia de *H. pylori* ha estado disminuyendo (figura 2). ¿Se relacionan estos fenómenos? Durante los pasados dos años, se ha acumulado un creciente banco de datos que indican que la presencia de *H. pylori*, particularmente cepas *cag*⁺, protege contra estas enfermedades. Las evidencias clave pueden resumirse como sigue.

El reflujo gastroesofágico es poco común en países en los cuales la mayoría de los adultos están colonizados por *H. pylori* (especialmente cepas *cag*⁺).⁸² La incidencia de reflujo gastroesofágico y sus secuelas está aumentando en países occidentales⁷⁸ a medida que la prevalencia de *H. pylori* (incluyendo cepas *cag*⁺) está disminuyendo.⁵³⁻⁵⁵ La prevalencia de *H. pylori* es menor en personas con reflujo gastroesofágico que en controles.⁸³⁻⁸⁵ En pacientes con úlceras duodenales (quienes casi siempre están colonizados por cepas *cag*⁺^{31,32,86}) la eliminación exitosa de *H. pylori* usando agentes antimicrobianos se asoció con doble riesgo de desarrollo de esofagitis por reflujo durante un periodo de tres años

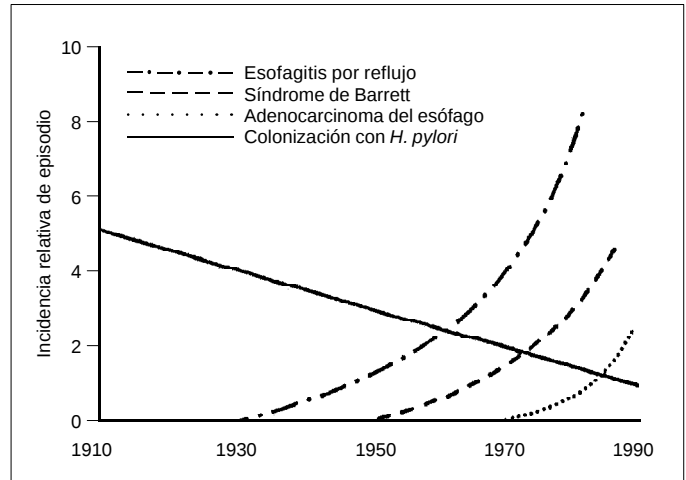


Figura 2. Tasas cambiantes de la incidencia de enfermedades esofágicas y de *Helicobacter pylori* en países desarrollados durante el siglo XX.

en comparación con sujetos que permanecían colonizados.⁸⁷ En estudios de cohorte⁸⁸ y de casos y controles,⁸⁹ ser portador de *H. pylori* se asoció con un menor riesgo de adenocarcinomas esofágicos y del cardias gástrico. En el estudio de casos y controles, el efecto protector entero se asoció con el estado de portador de cepas *cag*⁺.⁹⁰

¿Cómo podemos conciliar que las cepas *cag*⁺, las cuales parecen ser las más virulentas en relación con enfermedades del estómago inferior (úlcera duodenal y adenocarcinoma gástrico distal)³⁹ (figura 3), son protectoras contra las enfermedades más proximales? Una hipótesis es que las cepas *cag*⁻ tienen poco potencial para riesgo de enfermedad o protección contra ella, ya que tienen poca interacción con sus huéspedes.^{39,49,52} Por el contrario, las cepas *cag*⁺, las cuales son las más interactivas con sus huéspedes,^{34,48-52} tendrían el mayor potencial para efecto clínico. Un mecanismo particular para los efectos protectores de la colonización con cepas *cag*⁺ contra enfermedad esofágica puede involucrar su mayor daño al cuerpo gástrico.^{48,50,91} La inflamación del cuerpo, eficientemente inducida por cepas *cag*⁺, puede suprimir la secreción de ácido de alto nivel,⁵¹ lo cual parece necesario para la severidad del reflujo que conduce al síndrome de Barrett. Este modelo, el cual implica que la fisiología gástrica difiere en personas colonizadas o no por cepas *H. pylori* *cag*⁺ o *cag*⁻ y que estas diferencias tienen ramificaciones clínicas importantes, coincide por completo con los modelos de equilibrio^{11,13,15} descritos antes. La secreción ácida es sólo una faceta de la fisiología gastroesofágica;

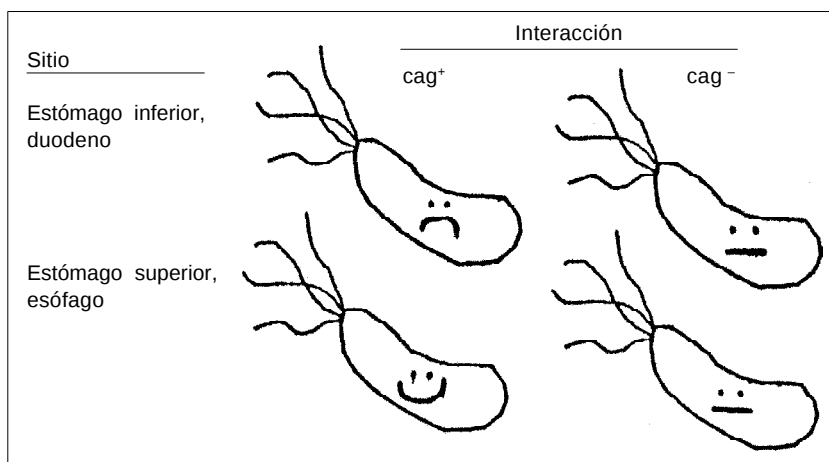


Figura 3. Relación propuesta entre el genotipo *cag* y enfermedades del tracto gastrointestinal superior. En este modelo, con referencia a las enfermedades del estómago distal y el duodeno (por ejemplo, úlcera duodenal y adenocarcinoma), ser portador de una cepa *cag*⁺ es nociva, ya que incrementa el riesgo de estas enfermedades. Portar una cepa *cag*⁻ es esencialmente neutral, con poco efecto en el riesgo de enfermedad en comparación con no ser portador de *Helicobacter pylori*. Por el contrario, en relación con el estómago proximal (cardias) y el esófago inferior, ser portador de una cepa *cag*⁺ parece ser benéfico, ya que se asocia con protección contra reflujo gastroesofágico, síndrome de Barrett y sus secuelas. Nuevamente, portar una cepa *cag*⁻ es esencialmente neutral, presumiblemente a causa de su baja interacción con los tejidos del huésped.³⁹

Fenómeno primario:	Respuesta tisular (inflamación)			
	Gastritis atrófica	Hiperacidez	Estimulación antigénica	?
Fenómeno secundario:		—		—
Resultado clínico:	Adenocarcinoma gástrico distal	Úlcera duodenal	Linfoma de células B	Esofagitis por reflujo y secuelas
Asociación con <i>H. pylori</i> (RM)	2-8	3-6	6-50	0.2-0.6

Figura 4. Relaciones entre la colonización con *Helicobacter pylori* y las enfermedades del tracto gastrointestinal superior en personas en países desarrollados. En esencia, todas las personas colonizadas con *H. pylori* desarrollan una respuesta del huésped, generalmente llamada gastritis crónica. La interacción entre el huésped y la población bacteriana particular determina el resultado clínico. La colonización con *H. pylori* incrementa el riesgo de por vida de desarrollar úlcera péptica, cáncer gástrico distal y linfoma gástrico de células B no Hodgkin (todas las razones de momios [RM] > 1). Por el contrario, la creciente evidencia indica que la colonización con *H. pylori* protege contra el desarrollo de adenocarcinoma del esófago (y del cardias gástrico) y de lesiones premalignas tales como el síndrome de Barrett (RM < 1). Aunque la úlcera péptica (no debida a fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y el cáncer gástrico distal están disminuyendo en países desarrollados, la incidencia del adenocarcinoma del esófago está aumentando rápidamente.

otros aspectos que vale la pena explorar incluyen motilidad, presión y función autonómica.

INTERACCIONES CON *H. PYLORI*: SALUD Y ENFERMEDAD

Nuestro anterior modelo de la relación entre colonización con *H. pylori* y enfermedad^{13,14} ahora puede modificarse para incluir enfermedades esofágicas (figura 4) y puede extenderse para relacionar la edad al momento de la adquisición de *H. pylori* y el resultado clínico (figura 5). En este modelo la adquisición de *H. pylori* a una edad temprana incrementaría el riesgo de adenocarcinoma gástrico distal,⁶⁷ el cual fue y es altamente prevalente en países en desarrollo. La adquisición de *H. pylori* a edades tardías (indefinido en la actualidad) incrementaría el riesgo de úlcera péptica. Por el contrario, la falla en adquirir *H. pylori*, lo cual es común en nuestras sociedades posmodernas, incrementaría el riesgo de enfermedades esofágicas. En resumen, puede considerarse que cada uno de estos fenómenos afecta la microecología del estómago, sin recurrir a diferencias genotípicas de la cepa o del huésped para explicar las tasas cambiantes de enfermedad durante los pasados 200 años. No obstante, un huésped particular o polimorfismos bacterianos (tales como positividad a *cag*) podrían conducir a un riesgo incrementado.

MODELOS ECOLÓGICOS DE COLONIZACIÓN GÁSTRICA Y ENFERMEDAD

En la figura 6 se muestra un modelo más general o ecológico. Cuando nuestra biota normal coloniza en su nicho común,⁹² podemos definirla como salud (o “eutopia”). Cuando está presente en un lugar inusual,

Edad de adquisición	Consecuencia
Temprano —	Cáncer gástrico distal Úlceras del cuerpo gástrico
Tarde —	Úlceras prepilóricas y duodenales
Nunca	Enfermedad esofágica

Figura 5. Relación hipotética entre la edad al momento de la adquisición de *Helicobacter pylori* y el riesgo de consecuencias clínicas adversas. En este modelo, el riesgo de cáncer gástrico distal es mayor con la adquisición de *H. pylori* a una edad temprana; el riesgo de úlcera duodenal es mayor con la adquisición posterior. Las edades exactas reflejadas en el modelo no se conocen y potencialmente todas podrían ocurrir durante la niñez. Por el contrario, la falta de colonización con *H. pylori*, especialmente cepas *cagA*⁺, se asocia con mayor riesgo de enfermedad esofágica (ver texto).

como cuando estreptococos orales están en las válvulas cardíacas, que conduce a enfermedad, podemos llamarla “distopia”. Cuando está ausente, como cuando antibióticos de amplio espectro eliminan la biota colónica productora de vitamina K, conduciendo a diátesis hemorrágicas, podemos llamarla “atopia”.

Para *H. pylori* propongo que la colonización gástrica represente eutopia, la úlcera duodenal represente distopia y el síndrome de Barrett y sus secuelas representen atopía (figura 6B). Extendiendo el modelo un paso más, la colonización gástrica balanceada por cepas *cag*⁺ y *cag*⁻⁴² puede llamarse “eucagia”, las cepas *cag*⁺ en el duodeno podrían llamarse “discagia” y la ausencia de cepas *cag*⁺ serían “acagia” (figura 6C). Estos puntos finales son claramente especulativos, pero se sugiere tal modelo por el emergente conocimiento de la biología de *H. pylori*.

CONCLUSIONES

Durante los pasados 100 a 200 años en Estados Unidos y Europa occidental ha habido cambios sustanciales en la epidemiología de muchas de las principales enfermedades que afectan el esófago, el estómago y el duodeno. Éstos han ocurrido mientras que la prevalencia de *H. pylori*, probablemente un antiguo habitante del estómago humano, también ha estado cambiando. Si los datos presentados aquí, los cuales indican que la colonización con *H. pylori* protege contra

enfermedades esofágicas, continúan confirmándose, entonces la eliminación del organismo puede tener riesgos, así como beneficios para la salud humana. En consecuencia, nuestros enfoques clínicos a *H. pylori* necesitarán cambiar.

Los estudios de la relación de *H. pylori* con la salud y la enfermedad pueden proporcionar un modelo para nuestro entendimiento de las relaciones biológicas de otras biota persistentes con sus huéspedes humanos. Desde los puntos de vista fundamental y clínico, la exploración de estas interacciones será reveladora.

REFERENCIAS

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
- Bizzozero G. Gulle ghiandole tubulari del tube gastroenterico e sui rapporti del loro coll'epitelio de revestimento della mucosa. *Atti R Accad delle Sci di Torino* 1892-1893;28:233-51.
- Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994;120:233-51.
- Sipponen P, Varis K, Fraki O, Korri UM, Seppaa K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:966-73.

A	Localización	®	Enfermedad 1 (distopia)
	incorrecta		
	—		
B	Biota normal	®	Localización
			correcta
	—		
C	Eliminación	®	Enfermedad 2 (atopia)
	—		
D	Duodeno	®	Úlcera duodenal (distopia)
	—		
	—		
E	<i>Helicobacter pylori</i>	®	Estómago
	—		
F	Ausente	®	Enfermedades esofágicas (atopia)
	—		
G	<i>cag</i> ⁺ no opuesto	®	Úlcera duodenal (discagia)
	—		
	—		
H	<i>H. pylori</i>	®	Colonización
	<i>cag</i> ⁺ y <i>cag</i> ⁻		balanceada
	—		
I	<i>cag</i> ⁺ ausente	®	Enfermedades esofágicas (acagia)
	—		

Figura 6. Relaciones hipotéticas entre la colonización con biota normal (A) y con *Helicobacter pylori* (B, C) y salud y enfermedad humanas.

5. International Agency for Research of Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Infection *Helicobacter pylori*. Lyons, France, 1994;60:177-240.
6. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994;330:1267-71.
7. Graham DY. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*. Lancet 1997;350:70-71.
8. Kapur V, Whittam TS, Musser JM. Is *Mycobacterium tuberculosis* 15,000 years old? J Infect Dis 1994;170:1348-9.
9. Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? Lancet 1997;349:1020-2.
10. Blaser MJ. *Helicobacters* are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. Gut 1998;43:721-7.
11. Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. J Clin Invest 1997;100:759-62.
12. Mattsson A, Lonroth H, Quiding-Jarbrink M, Svennerholm AM. Induction of B cell responses in the stomach of *Helicobacter pylori*-infected subjects after oral cholera vaccination. J Clin Invest 1998;102:51-56.
13. Blaser MJ. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. Gastroenterology 1992;102:720-7.
14. Blaser MJ, Parsonnet J. Parasitism by the "slow" bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. J Clin Invest 1994;94:4-8.
15. Kirschner DE, Blaser MJ. The dynamics of *Helicobacter pylori* infection in the human stomach. J Theor Biol 1995;176:281-90.
16. Crabtree JE, Wyatt JL, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. J Clin Pathol 1994;47:61-66.
17. Lynch DAF, Mapstone NP, Clarke AMT, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori*-associated gastritis and the effect of eradication therapy. Gut 1995;36:346-50.
18. Logan RH, Berg DE. Genetic diversity of *Helicobacter pylori*. Lancet 1996;348:1462-3.
19. Meyer-König U, Ebert K, Schrage B, Pollak S, Hufert FT. Simultaneous infection of healthy people with multiple human cytomegalovirus strains. Lancet 1998;352:1280-1.
20. Taylor NS, Fox JG, Akopyants NS, et al. Long-term colonization with sings and multiple strains of *Helicobacter pylori* assessed by DNA fingerprinting. J Clin Microbiol 1995;33:918-23.
21. Jorgensen M, Daskalopoulos G, Warburton V, Mitchell HM, Hazell SH. Multiple strain colonization and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*-infected patients: identification from sequential and multiple biopsies specimens. J Infect Dis 1996;174:631-5.
22. Go MF, Kapur V, Graham DY, Musser JM. Population genetic analysis of *Helicobacter pylori* by multilocus enzyme electrophoresis: extensive allele diversity and recombinational population structure. J Bacteriol 1996;170:3934-8.
23. Kansau I, Raymond J, Bingen E. Genotyping of *Helicobacter pylori* isolated by sequencing of PCR products and comparison with the RAPD technique. Res Microbiol 1996;147:661-9.
24. Jiang Q, Hiratsuka K, Taylor DE. Variability of gene order in different *Helicobacter pylori* strains contributes to genome diversity. Mol Microbiol 1996;20:833-42.
25. Kersulyte D, Akopyants NS, Clifton SW, Roe BA, Berg DE. Novel sequence organization and insertion specificity of IS605 and IS606: chimaeric transposable elements of *Helicobacter pylori*. Gene 1998;223:175-86.
26. Akopyants NS, Fradkov A, Diatchenko L, et al. PCR-based subtractive hybridization and differences in gene content among strains of *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:1-6.
27. Censini S, Lange C, Xiang J, et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori* encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:14648-53.
28. Akopyants NS, Clifton SW, Kersulyte D, et al. Analyses of the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori*. Mol Microbiol 1998;28:37-53.
29. Atherton J, Cao P, Peek RM, Tummuru MKR, Blaser MJ, Cover TC. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. Biol Chem 1995;270:17771-7.
30. Peek RM Jr, Thompson SA, Donahue JP, et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome. Proc Assoc Am Physicians 1998;110:531-44.
31. Weel JFL, Vanderhulst RWM, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*-related diseases. J Infect Dis 1996;173:1171-5.
32. van Doorn LJ, Figueirido C, Samnna R, et al. Clinical Relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1998;119:58-66.
33. Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. Infect Immun 1990;58:603-10.
34. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JL, et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. Lancet 1991;338:332-5.
35. Tummuru MKR, Cover TL, Blaser MJ. Cloning and expression of a high molecular weight major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. Infect Immun 1993;61:1799-809.
36. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization of the 128 kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:5791-5.
37. Tummuru MKR, Shrama SA, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* *picB*, a homologue of the *Bordetella pertussis* toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. Mol Microbiol 1995;18:867-76.
38. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1997;388:539-47.
39. Blaser MJ. The interaction of *cagA* *Helicobacter pylori* strains with their hosts. In: RH Hunt, GNJ Tytgat, eds. *Helicobacter pylori*, basic mechanisms to clinical cure 1998. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic, 1998:27-32.
40. Pérez-Pérez GI, Bhat N, Gaensbauer J, et al. Country-specific constancy by age in *cagA* proportion of *Helicobacter pylori* infections. Int J Cancer 1997;72:453-6.
41. vanderEnde A, Rauws EAJ, Feller M, Mulder CJJ, Tytgat

- GNJ, Dankert J. Heterogeneous *Helicobacter pylori* isolates from members of a family with a history of peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1996;111:638-47.
42. Figura N, Vindigni C, A Covacci L, et al. *cagA* positive and negative *Helicobacter pylori* strains are simultaneously present in the stomach of most patients with non-ulcer dyspepsia: relevance to histological damage. *Gut* 1998;42:772-8.
 43. Pan ZJ, van der Hulst RWM, Feller M, et al. Equally high prevalences of infection with *cagA*-positive *Helicobacter pylori* in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis-associated dyspepsia. *J Clin Microbiol* 1997;35:1344-7.
 44. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Mikami T, Munakata JE. *CagA* seropositivity associated with development of gastric cancer in a Japanese population. *J Clin Pathol* 1998;51:225-8.
 45. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-5.
 46. Personnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelstein H. Risk for gastric cancer in people with *CagA* positive or *CagA* negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.
 47. Kuipers EJ, Pérez-Pérez GI, Meuwissen SGM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the *cagA* status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1777-80.
 48. Peek RM, Miller GG, Tham KT, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression to *cagA Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995;73:760-70.
 49. Sharma SA, Tummurmu MKR, Miller GG, Blaser MJ. Interleukin-8 response of gastric epithelial cell lines to *Helicobacter pylori* stimulation *in vitro*. *Infect Immun* 1995;63:1681-7.
 50. Webb P, Crabtree JE, Forman D, Eurogast Study Group. Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens: an international study. *Gastroenterol* 1999;116:269-76.
 51. Peterson W, Feldman M, Cryer B, Lee E, Pérez G, Blaser M. Correlation of *H. pylori*-related *CagA* with severity of fundic gastritis and gastric secretion. *Gastroenterology* 1998;114:A258.
 52. Sharma SA, Tummurmu MKR, Blaser MJ, Kerr LD. Activation of interleukin-8 gene expression by *Helicobacter pylori* is regulated by transcription factor NF- κ B in gastric epithelial cells. *J Immunol* 1998;160:2401-7.
 53. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;168:219-21.
 54. Parsonnet J. Incidence of *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):45-51.
 55. Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, et al. *Helicobacter* antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. *Epidemiol Infect* 1997;119:29-34.
 56. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Childhood living conditions and *Helicobacter pylori* seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-7.
 57. Goodman KJ, Correa P, Aux HJT, et al. *Helicobacter pylori* in the Colombian Andes: a population based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996;144:290-9.
 58. Goodman KJ, Correa P, Tengana HJ, DeLuny JP, Collazos T. Transmission of *H. pylori* infection among siblings in a Colombian village. In: Program and abstracts: *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure 1998. Montreal: AxCan Pharma, 1998, poster 31.
 59. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1991, vol. 1, natality. Washington, DC: Public Health Service, 1995;(section 1):1-2.
 60. US Bureau of the Census. Current population reports, P23-181, households, families and children: a 30-year perspective. Washington, DC: US Government Printing Office, 1992:14.
 61. US Bureau of the Census. Historical statistics of the United States, colonial times to 1970. Bicentennial Edition, Washington, DC: 1975;(series A288-319):41.
 62. Bongaarts J. Demographic consequences of declining fertility. *Science* 1998;282:419-20.
 63. Nyquist AC, González R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis. *JAMA* 1998;279:875-7.
 64. McCaig LE, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995;273:214-9.
 65. Peterson WL, Graham DY, Marshall B, et al. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1860-4.
 66. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997;278:901-4.
 67. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-5.
 68. Hsieh C, Tzonou A, Zavitsanos X, Kaklamani E, Lan S, Trichopoulos D. Age at first establishment of chronic hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma risk. *Am J Epidemiol* 1992;136:1115-21.
 69. Nesse RM, Williams GC. Evolution and the origins of disease. *Sci Am* 1998;279:86-93.
 70. Lee A, Mellgard B, Larsson H. Effect of gastric acid on *Helicobacter pylori* ecology. In: RH Hunt, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori*: basic mechanisms to clinical cure 1996. Dordrecht, Netherlands: Kluwer, 1996:50-63.
 71. Howson C, Hiyama T, Wynder E. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986;8:1-27.
 72. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9.
 73. Hansen S, Wiig JN, Gierksky KE, Tretli S. Esophageal and gastric carcinoma in Norway, 1958-1972: incidence time trend variability according to morphological subtypes and origin subtypes. *Int J Cancer* 1997;71:340-4.
 74. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510-3.
 75. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JR. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
 76. Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986;315:362-71.
 77. Williamson WA, Ellis FH Jr, Gibb SP, et al. Barrett's esophagus.

- phagus. Prevalence and incidence of adenocarcinoma. Arch Intern Med 1991;151:2212-6.
78. Iftikhar SY, James PD, Steele RJC, Hardcastle JD, Atkinson M. Length of Barrett's oesophagus: an important factor in the development of dysplasia and adenocarcinoma. Gut 1992;33:1155-8.
 79. van Sandick JW, van Lanschot JJB, Kuiken BW, Tytgat GNJ, Offerhaus GJA, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. Gut 1998;43:216-22.
 80. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. Gut 1998;43:327-33.
 81. Prach AT, MacDonald TA, Hopwood DA, Johnston DA. Increasing incidence of Barrett's oesophagus education, enthusiasm, or epidemiology. Lancet 1997;350:933.
 82. Kang JY, Tay HH, Yap I, Guan R, Lim JP, Math MV. Low frequency of endoscopic esophagitis in Asian patients. J Clin Gastroenterol 1983;16:70-73.
 83. Werdmuller BFM, Loffeld RJLF. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. Dig Dis Sci 1997;42:103-5.
 84. Varanasi RV, Fantry GT, Wilson KT. Decreased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 1998;3:188-94.
 85. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1998;115:50-57.
 86. Cover TL, Glupezynski Y, Lage AP, Burette A, Tummuru MKR, Pérez-Pérez GI. The high molecular weight *cagA* protein as a marker for ulcerogenic strains of *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 1995;33:1496-500.
 87. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology 1997;112:1442-7.
 88. Hansen S, Vollset SE, Ardliff JES, et al. Hipergastrineamia is a strong predictor of distal gastric adenocarcinoma among *Helicobacter pylori*-infected persons. Gut 1997;(suppl 1):A45.04/162.
 89. Karita M, Blaser MJ. Acid tolerance response in *Helicobacter pylori* and differences between *cagA*⁺ and *cagA*⁻ strains. J Infect Dis 1998;178:213-9.
 90. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between *cagA* strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Res 1998;58:588-90.
 91. Bayerdörffer E, Lehn N, Hatz R, et al. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. Gastroenterology 1992;103:1575-82.
 92. Mackowiak P. The normal microbial flora. N Engl J Med 1982;307:83-93.

En un mundo de blanco y negro *Helicobacter pylori* es gris

MARTIN J. BLASER. IN A WORLD OF BLACK AND WHITE, *HELICOBACTER PYLORI* IS GRAY.
TRADUCIDO DE ANNALS OF INTERNAL MEDICINE 1999;130:695-7.

En todo el mundo los médicos están tratando a los pacientes portadores de *Helicobacter pylori* en un intento por erradicar el microorganismo. El descubrimiento de *H. pylori*¹ y de su relación con la úlcera péptica y el cáncer gástrico² ha conducido a una nueva era. En un tiempo relativamente corto, el campo de la microbiología gástrica ha pasado de la oscuridad a una etapa central en la práctica médica. En este editorial se revisan las asociaciones fundamentales entre *H. pylori* y la salud y la enfermedad humanas. Los temas de cómo diagnosticar mejor la presencia del organismo y cómo eliminarlo deben surgir de la pregunta más amplia: ¿en quién es benéfica la eliminación de *H. pylori*?

TEMAS DE CONSENSO

En los pasados 15 años, mucho se ha aprendido acerca de *H. pylori*.² Sabemos que una vez que se adquiere, la colonización continúa durante toda la vida a menos que el organismo se elimine mediante tratamiento antimicrobiano o mediante el desarrollo comúnmente tardío de la gastritis atrófica. También sabemos que en esencia todos los portadores del organismo en la capa de la mucosa gástrica tienen evidencia de reacción tisular (llamada *gastritis activa crónica*); sin embargo, la mayoría de las personas colonizadas permanecen asintomáticas toda la vida. En ausencia de tratamiento, la presencia de *H. pylori* puede determinarse con un alto

grado de confianza mediante endoscopia (con cultivo, examen histológico, o prueba de la ureasa de especímenes de la biopsia gástrica), mediante estudio serológico, o con la prueba de aliento con urea. Después del tratamiento exitoso, los niveles de anticuerpos específicos disminuyen tan lentamente que la prueba serológica no puede usarse para documentar éxito durante al menos seis meses. Sabemos que la colonización con *H. pylori* se asocia con un mayor riesgo de desarrollar úlcera péptica, adenocarcinomas gástricos distales, y linfomas gástricos de células B tipo linfóide asociados a la mucosa gástrica (MALT por sus siglas en inglés).^{2,3} Sabemos que en la mayoría de los pacientes, la eliminación de *H. pylori* cambia la historia natural de la úlcera péptica y de los linfomas gástricos MALT.² Ahora se recomienda que los pacientes con úlcera reciban tratamiento para eliminar *H. pylori* porque los beneficios parecen superar sustancialmente los riesgos y costos. Sin embargo, los pacientes con úlceras representan sólo un pequeño subgrupo de todos los portadores de la bacteria.

TEMAS EMERGENTES

Evidencia microbiológica y epidemiológica en aumento indica que *H. pylori* fue alguna vez más común, tal vez casi universal en humanos, que en nuestra sociedad posmoderna.⁴ Claramente, este microorganismo ha estado desapareciendo a medida que la industrialización ha avanzado,⁵ reflejando cambios en las condiciones de vida. Es probable que su declinación se haya acelerado por el amplio uso de antibióticos en décadas recientes y por los esfuerzos ahora concertados por los médicos por eliminar el organismo en mucha gente. Si *H. pylori* fue una vez tan común, como continúa siendo en la mayor parte de los países en desarrollo, y su presencia fue generalmente benigna, ¿la colonización podría acarrear beneficios para los humanos?

Las cepas de *Helicobacter pylori* son altamente diversas y existen datos que sugieren que el tipo de cepa con la cual un paciente es colonizado afecta el riesgo de enfermedad. En países occidentales, portar cepas *cagA*⁺, *vacA* s1, o *iceA*1 se asocia con un mayor riesgo de úlcera duodenal, gastritis atrófica y adenocarcinoma gástrico distal.⁶⁻⁸ Sin embargo, debido a que las cepas difieren entre regiones geográficas, no ha sido posible generalizar acerca de los genotipos de virulencia de manera global.⁹ Esto se relaciona particularmente con Estados Unidos, donde nuestros ancestros trajeron su *H. pylori* con ellos de orígenes europeos, africanos,

asiáticos y americanos. La relación entre genotipos bacterianos y del huésped y los desenlaces clínicos es una de las áreas más dinámicas en la investigación actual en *H. pylori*.

A medida que *H. pylori* ha ido desapareciendo, la úlcera péptica y el cáncer gástrico distal han disminuido. Sin embargo, padecimientos tales como el reflujo gastroesofágico, el síndrome de Barrett y el adenocarcinoma del esófago inferior y del cardias gástrico han aumentado de manera importante y progresiva. En hombres blancos en Estados Unidos, el adenocarcinoma ha superado los carcinomas de células escamosas como el principal tipo de tumor esofágico y entre los tumores gástricos, el cáncer en el cardias se ha vuelto casi tan frecuente como el localizado de forma más distal. ¿De alguna manera estos fenómenos están relacionados con la desaparición de *H. pylori*? Ésta es una área de investigación crítica, pero estudios preliminares sugieren que la presencia de esta bacteria puede proteger contra estas enfermedades,¹⁰⁻¹³ especialmente las cepas *cagA*⁺; de manera paradójica, estas cepas son las asociadas más altamente con el riesgo de enfermedades gástricas inferiores.⁷ Si se confirman estos hallazgos, como creo que se hará, la evaluación clínica de *H. pylori* se volverá cada vez más compleja. ¿Es probable que al eliminar *H. pylori*, a fin de reducir el riesgo de un grupo de padecimientos, estemos aumentando el riesgo de otros? Tales ideas sugieren otra posibilidad: ¿puede tener *H. pylori* otras características benéficas, no aparentes hoy en día, la pérdida de las cuales pueden someter a los humanos a peligros desconocidos? Un papel protector de *H. pylori* contra patógenos ingeridos oralmente es atractivo, y está surgiendo un apoyo experimental para tal hipótesis.¹⁴

Una pregunta importante es si debemos referirnos a nuestra interacción con *H. pylori* como colonización o como infección. *Infección* indica una relación perjudicial para el huésped. *Colonización* es un término más amplio que indica una interacción persistente sin calificar si es no peligrosa. Favoreciendo el concepto de infección para *H. pylori* está la presencia de una respuesta tisular y el hecho de que la presencia del organismo incrementa el riesgo de enfermedad. Sin embargo, estudios en animales libres de gérmenes muestran que su lámina propia colónica está casi desprovista de células hasta que su flora colónica usual es restablecida; entonces, la lámina propia se llena con células inmunes y fagocíticas, fenómeno que consideramos la respuesta normal. Creo que la respuesta tisular a *H. pylori* en el estómago representa un proceso paralelo,

que llamamos *gastritis activa crónica*. Los estreptococos viridans y especies de *Bacteroides* son colonizadores persistentes de humanos que de manera eventual causan enfermedad (endocarditis y peritonitis, respectivamente), pero para la mayor parte, nuestras interacciones con ellos son favorables para nosotros. Las interacciones de *H. pylori* con el humano tienen muchos paralelos con aquellas para dichos organismos. La presencia de *H. pylori* incrementa el riesgo de algunas enfermedades (tales como úlcera péptica), pero parece disminuir el riesgo de otras (tales como enfermedades esofágicas). Por estas razones, el término más amplio, colonización, parece más apropiado para describir la interacción fundamental de *H. pylori* con los humanos.

DILEMAS CLÍNICOS

El tratamiento para erradicar a *H. pylori* está mejorando. Las terapéuticas óptimas actuales comprenden tres o cuatro medicamentos, que comúnmente incluyen dos antibióticos (tales como amoxicilina, metronidazol, tetraciclina o claritromicina), inhibidores del ácido (tales como inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H_2) o sales de bismuto.¹⁵ Con el uso de tales regímenes combinados durante siete a diez días, es posible tener tasas de erradicación mayores al 90%. Sin embargo, estudios efectuados rigurosamente han mostrado que los resultados en Estados Unidos son 10 a 20% menores que los de Europa. Además, no se han realizado estudios comparativos para definir el tratamiento óptimo. La resistencia a los macrólidos (tales como claritromicina) y nitroimidazoles (tales como metronidazol) empeora sustancialmente la eficacia terapéutica, y las tasas de tal resistencia están aumentando.¹⁶

Un interrogante más importante es: ¿qué personas colonizadas con *H. pylori* deben ser tratadas? Muchos estudios muestran que existe poca o nula relación entre erradicación de *H. pylori* y mejoría sustancial (mayor que el efecto placebo) de los síntomas de la dispepsia no ulcerosa.¹⁷ Incluso estudios con los resultados más positivos muestran beneficios a corto plazo en sólo una pequeña fracción de pacientes con dispepsia no ulcerosa,¹⁸ y no se dispone de métodos para distinguir de manera prospectiva estos pacientes de los restantes. No obstante, en todo el mundo, los médicos están tratando a pacientes con dispepsia no ulcerosa en un intento de erradicar a *H. pylori*. Si ellos están haciendo bien o están causando más daño dependerá, en parte, de la relación entre *H. pylori* y las enfermedades esofágicas.

En ciertas personas, la colonización con *H. pylori* contribuye al desarrollo de gastritis atrófica crónica, la cual puede conducir al tipo intestinal de cáncer gástrico distal. Una importante interrogante es si la intervención temprana puede evitar este fenómeno. Un estudio de tratamiento efectuado en Japón de pacientes que tenían excisión temprana de tumores gástricos mostró que con la erradicación de *H. pylori* la probabilidad de desarrollar un subsecuente cáncer gástrico se redujo.¹⁹ Aunque estos datos son preliminares, sugieren que en algunos pacientes, la erradicación profiláctica de *H. pylori* podría disminuir el riesgo de cáncer gástrico distal. Existe un importante desafío de definir a los pacientes para quienes los beneficios exceden los costos y riesgos y de desarrollar estudios simples para identificar estos pacientes en la población general.

DESAFÍOS

Las investigaciones de la relación de *H. pylori* con enfermedad fueron iniciadas por médicos que se enfocaron en síntomas clínicos y resultados clínicamente definidos. Estos acercamientos han tenido mucho beneficio, especialmente entre personas con úlcera. Sin embargo, los análisis de datos clínicos con frecuencia tienen sesgos indefinidos, y, hasta recientemente, el área carecía de un paradigma viable de las asociaciones biológicas entre *H. pylori* y humanos. En ausencia de un paradigma, los puntos de vista son a corto plazo y los resultados inmediatos se ven favorecidos. Para maximizar la salud humana se necesita una manera de entender nuestras interacciones con *H. pylori* enfocada a las consecuencias a corto y a largo plazo. El establecimiento de tal modelo debe ser ecológico y arraigarse en el entendimiento de las fuerzas selectivas que han gobernado nuestras relaciones con *H. pylori* desde tiempos remotos.²⁰

Aunque popularmente aceptado, el postulado de Koch de un papel de la bacteria en la úlcera péptica nunca se ha cumplido del todo. De manera similar, la úlcera era rara en los días en que *H. pylori* era altamente prevalente en lo que ahora son países desarrollados y hoy en día es infrecuente en muchos países en desarrollo donde casi todos los adultos están colonizados.^{4,5} ¿Por qué la úlcera péptica surgió justo a medida en que *H. pylori* estaba empezando a desaparecer de los humanos? ¿Por qué las tasas de úlcera difieren entre hombres y mujeres aunque ambos están colonizados casi con igual frecuencia? Si la colonización es de por vida ¿por qué la úlcera se concentra en décadas particulares

de la vida? Incluso en la asociación de *H. pylori* con la úlcera, aún hay interrogantes profundos e importantes desde el punto de vista clínico.

SÍNTESIS

Han pasado sólo 15 años desde que se redescubrió la presencia de la microflora gástrica. En nuestra sociedad existe una prioridad tecnológica. Los médicos están bajo gran presión –de sus pacientes, sus organizaciones de atención, la prensa, las compañías farmacéuticas y su propia avidez por ayudar– para usar la panacea más reciente. Pero las penicilinas surgen sólo rara vez, e incluso, con el sobreuso, conllevan sus propios problemas.

¿Qué deben hacer los médicos en relación con *H. pylori*? Mi consejo es buscarlo sólo en los pacientes con úlcera péptica y linfomas gástricos MALT. En tales pacientes, los beneficios del tratamiento parecen rebasar los riesgos y los costos. Sin embargo, antes de tratar otros pacientes, debemos esperar a aprender qué nos mostrará la investigación actual. Quince años es poco tiempo para llegar a conclusiones definitivas acerca de la eliminación de organismos que han vivido con nosotros durante millones de años. Es enteramente posible que en el futuro los médicos estén administrando cepas específicas de *H. pylori* para colonizar a pacientes selectos a fin de reducir el riesgo de enfermedades particulares.

REFERENCIAS

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [Letter]. *Lancet* 1983;1:1273.
- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-41.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994;330:1267-71.
- Blaser MJ. Helicobacters are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut* 1998;43:21-27.
- Parsonnet J. Incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(suppl 2):45-51.
- Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. The clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, encoding the vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:92-99.
- Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-5.
- Peek RM Jr, Thompson SA, Donahue JP, et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, *iceA*, that is associated with clinical outcome. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110:531-44.
- Pan ZJ, van der Hulst RW, Feller M, et al. Equally high prevalences of infection with *cagA*-positive *Helicobacter pylori* in Chinese patients with peptic ulcer disease and those with chronic gastritis-associated dyspepsia. *J Clin Microbiol* 1997;35:1344-7.
- Werdmuller BF, Loffeld RJLF. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dis Dis Sci* 1997;42:103-5.
- Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-7.
- Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-57.
- Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-90.
- Mattsson A, Lonroth H, Quiding-Jarbrink M, Svennerholm AM. Induction of B cells responses in the stomach of *Helicobacter pylori*-infected subjects after oral cholera vaccination. *J Clin Invest* 1998;102:51-56.
- Goodwin CS. Antimicrobial treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis* 1997;25:1023-6.
- Megraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull* 1998;54:207-16.
- Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAEY) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1875-81.
- McColl K, Murray L, El-Omar E, et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-74.
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 1997;6:639-42.
- Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest* 1997;100:759-62.

John Lykoudis: descubridor no reconocido de la causa y el tratamiento de la úlcera péptica

BASIL RIGAS, CHRIS FERETIS, EFSTATHIOS D. PAPAVASSILIOU.

JOHN LYKOUNDIS: AN UNAPPRECIATED DISCOVERER OF THE CAUSE AND TREATMENT OF PEPTIC ULCER DISEASE. TRADUCIDO DE THE LANCET 1999;354:1634-5.

A John Warren y Barry Marshall se les reconoce como los descubridores de *Helicobacter pylori*,¹ y su trabajo fundamental ha revolucionado nuestro entendimiento de la úlcera péptica. En un enorme esfuerzo a lo largo de 100 años, los investigadores han tratado de revelar las causas de la úlcera péptica y casi todos se concentraron en el ácido gástrico. Sólo unos cuantos examinaron la posibilidad de una causa infecciosa.²⁻⁵ La “hipótesis bacteriana” para las causas de la úlcera péptica se articuló desde 1875, y a partir de entonces un pequeño número de investigadores ha intentado mostrar un papel causal de microorganismos observados en o cerca de las úlceras pépticas. Algunos, incluyendo Kussmaul en 1868 y Gorham en 1940, recomendaron el uso de compuestos de bismuto para tratarlas. Benjamin Burg en el Hospital Mount Sinai en Nueva York usó la vagotomía parcial para reducir infecciones secundarias en las úlceras. Las ideas de Burg probablemente influyeron para que Constance Guion, en el Hospital de Nueva York, prescribiera el antibiótico clortetraciclina para la úlcera péptica en 1946 –práctica que posteriormente abandonó.⁶ Estos investigadores trabajaron a la sombra de la prevalente opinión de que el ácido clorhídrico y el nervio vago estaban en el centro de la patogénesis de la úlcera péptica. Moynihan expresó de la mejor manera el pensamiento médico ortodoxo al atribuir la úlcera duodenal a “la digestión de la mucosa duodenal por el jugo gástrico hiperácido”.^{3,7}

Hemos estudiado los esfuerzos de John Lykoudis, quien en la década de 1950 concluyó que la úlcera péptica y la gastritis tenían una causa infecciosa, y diseñó un tratamiento antibiótico que administró a cientos de pacientes. Presentamos un resumen de su trabajo como contribución a la historia de la úlcera péptica.

John Lykoudis (1910 – 1980) se graduó de la Escuela Médica Militar de Grecia en 1934. En 1938 inició la práctica médica en su nativo Missolonghi, el pequeño pueblo donde el poeta inglés Lord Byron peleó por la independencia de Grecia y murió en 1824.

Lykoudis tuvo úlcera péptica durante años, complicada por varios episodios de hemorragia gastrointestinal. En 1958 tuvo un ataque de gastroenteritis hemorrágica, para lo cual se trató a sí mismo con antibióticos. Este tratamiento no sólo curó su gastroenteritis, sino también condujo a la remisión sostenida de los síntomas de la úlcera péptica, lo cual inspiró a Lykoudis a considerar que la úlcera péptica era causada por un agente microbiano.

Para concebir una cura para la úlcera péptica, Lykoudis experimentó con varias combinaciones de antibióticos. Finalmente, concluyó que la siguiente combinación era la mejor: 0.125 g de 5.7 di-yodo-8-oxiquinoleino; 0.125 g de 5-yodo-7-cloro-8-oxiquinoleino; 0.3 g de ftalilesulfatiazol; 0.075 g de sulfato de estreptomicina; 10,000 UI de vitamina A. Combinados en una tableta, estos compuestos fueron administrados seis a ocho veces por día durante 10 días. Lykoudis seleccionó estos antibióticos porque eran no absorbibles cuando se administran oralmente y tenían efectos colaterales limitados. Se incluyó la vitamina A “para aumentar la reparación epitelial en el estómago y el duodeno”. El 16 de noviembre de 1961, Lykoudis recibió la patente número 22 453 por parte de las autoridades griegas, titulada “método para hacer una preparación farmacéutica para el tratamiento de las úlceras del estómago y el duodeno y de la gastritis”.

Lykoudis trató a cientos de pacientes con su nueva preparación antibiótica, a la cual llamó *Elgaco*, de las palabras griegas para úlcera (*elkos*), gastritis y colitis. Para este tiempo, Lykoudis, tal vez influido por su éxito terapéutico, había expandido el rango de enfermedades infecciosas en el sistema gastrointestinal para incluir a la “colitis”, probablemente refiriéndose al síndrome de colon irritable. El éxito de *Elgaco* no puede ser valorado a partir de sus notas existentes de cientos de pacientes, porque el desenlace de cada paciente no está registrado y las enigmáticas notaciones próximas a cada registro no pueden descifrarse. Sin embargo, suponemos que su tratamiento fue exitoso. En 1960,

Lykoudis se trasladó de Missolonghi a Atenas, donde muchos pacientes de todas partes del país viajaron para recibir *Elgaco*. Las autoridades griegas no aprobaron *Elgaco* porque carecía del apoyo de estudios clínicos apropiados.

Lykoudis pasó los siguientes años de su vida tratando de propagar su tratamiento contra la úlcera péptica y la gastritis. Convencido de la validez de su método, llevó su caso a las autoridades griegas, incluyendo el Primer Ministro y el Ministro de Salud, quienes refirieron el caso a las autoridades de Medicina de la Universidad de Atenas. Sin embargo, esta última nunca realizó estudios clínicos para probar las afirmaciones de Lykoudis.

Sin intimidarse, Lykoudis se acercó a casi todas las compañías farmacéuticas que pudo, incluyendo JR Geigy SA, Farbwerke Hoechst AG, Schering AG, Bayer, Leo Pharmaceutical y Specia of Rhone Poulenc. Las negociaciones no fueron exitosas. En sus respuestas, escritas la mayor parte en inglés, pero también en alemán, francés y griego, las compañías citaban diferentes objetivos de investigación y de desarrollo (Schering) o, más comúnmente, la falta de estudios formales. El 13 de enero de 1964, Hoechst mencionó la necesidad de “un estudio clínico con evaluación estadística”, pero también expresó la limitación de que la dosis de estreptomina era demasiado baja. Un obstáculo determinante, sin embargo, parecía ser que Lykoudis estaba usando medicamentos ya aprobados y, al menos de acuerdo con Bayer (10 de marzo de 1962, archivos de John Lykoudis), su preparación requeriría subautorización de las otras compañías antes de ponerlo a la venta. También sospechamos que, por razones similares, las compañías farmacéuticas pensaron que sería fácil que los competidores eludieran la protección de propiedad intelectual de Lykoudis. La correspondencia que sobrevive también sugiere que Lykoudis pudo haber sido demasiado cuidadoso en revelar los detalles de su preparación.

Lykoudis intentó educar a sus colegas en los méritos de su método. Hizo presentaciones en encuentros médicos locales, tales como el del 4 de mayo de 1964, en el Congreso de la Sociedad Médico-Quirúrgica. Lykoudis fue, probablemente, rehuido por el grupo dirigente académico médico de su tiempo. Intentó publicar su observación en *JAMA*, pero su manuscrito, titulado “Úlcera del estómago y el duodeno” fue rechazado el 1 de septiembre de 1966, debido a que “[el artículo] no parece apropiado para nuestra revista”. Desafortunadamente, ninguna copia de este manuscrito

sobrevive para su revaloración a la luz de nuestro conocimiento actual.

En 1966, Lykoudis publicó de forma privada un folleto que resumía sus observaciones y conclusiones en úlcera péptica y gastritis.⁸ En la página 37 del folleto escribió: “No hay duda de que la gastritis y la duodenitis, cuyas complicaciones son la úlcera gástrica y duodenal, son inflamaciones debidas a un agente infeccioso ... La hiperclorhidria, la hipersecreción y los espasmos gástricos no se deben a ácido ni a espasmo neurogénico, más bien, son consecuencias de la inflamación ... La hiperclorhidria, la tan llamada neurosis gástrica, y la aerofagia no son enfermedades, sino síntomas de gastroduodenitis con o sin úlcera, y remiten rápidamente con nuestra combinación de agentes antimicrobianos ... La úlcera es una enfermedad local y no la manifestación de una enfermedad generalizada.”

El impresionante discernimiento de Lykoudis en la patogénesis de la gastritis y la úlcera péptica se basó en una inteligente observación clínica y en sus esfuerzos infatigables de valorarla clínicamente. Este logro es aún más impresionante, ya que desarrolló su método mientras practicaba en un pueblo de menos de 10,000 personas, el cual apenas proporcionaba recursos.

Si la historia sirve para enseñarnos algo, el interrogante a reflexionar en este caso es por qué Lykoudis falló, a pesar de su heroico esfuerzo. Creemos que la suya fue una batalla desigual. La aparente falta de sofisticación de Lykoudis en la evaluación formal de nuevos tratamientos y su falta de referencias académicas, las cuales permitirían el acceso a los departamentos académicos estrictamente controlados de su tiempo, pudieron haber contribuido a este fracaso. No debemos olvidar que él fue capacitado en la década de 1930 y desarrolló su nuevo concepto en la de 1950, cuando la evaluación rigurosa de tratamientos no era tan común como lo es ahora.

La razón dominante para este fracaso, sin embargo, es que su tesis fue contraria al dogma establecido, si bien no confirmado. Como elegantemente establecieron Kidd y Modlin,⁵ “los efectos de agentes inhibitorios ácidos [en la úlcera péptica] fueron sostenidos como verdad indiscutible mientras que el uso de antibiótico o iones metálicos fueron considerados charlatanería.” Tristemente, las ideas no convencionales son algunas veces descartadas por reacción de reflejo y sin evaluación adecuada. Tal fue la reacción de los profesores de la Universidad de Atenas durante la época de Lykoudis.

Por desgracia, Lykoudis no estuvo solo en esto. Estar en los confines de las ideas contemporáneas es intelectualmente indoloro, si no es que confortable. La historia de la medicina (y la ciencia de ese tema) registra varios ejemplos de ideas que han significado un gran paso sobre el pensamiento anterior, pero que han sido rechazadas por los tan llamados líderes de opinión. Un ejemplo contemporáneo es la teoría de la homocisteína en la aterosclerosis, propuesta por Kilmer S. McCully en 1969, la cual fue ignorada hasta muy recientemente. El costo personal de McCully de oponerse al dogma fue discretamente reportado en *The Lancet* en 1998.⁹

Una actitud similar parece haber influido la respuesta de las compañías farmacéuticas, aunque, como ya se mencionó, las consideraciones financieras también pudieron haber estado presentes. En retrospectiva, es sorprendente que, dado el enorme potencial mercadológico de la úlcera péptica y la gastritis y la simplicidad del tratamiento propuesto, ninguna compañía realizó algún simple estudio preliminar para valorar las declaraciones de Lykoudis. El dogma de ese tiempo obviamente reinó de forma suprema en la mente de todos.

Lykoudis murió decepcionado, no obstante creyó hasta su último aliento que la gastritis y la úlcera

péptica tenían una causa infecciosa y que podían curarse permanentemente con antibióticos. También creyó que su propia experiencia con cientos de pacientes había probado que estaba en lo correcto. Si tan sólo hubiera vivido unos cuantos años más ...

REFERENCIAS

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;i:1311-15.
2. McNulty CA. The discovery of campylobacter-like organisms. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;241:1-9.
3. Spiro HM. Peptic ulcer: Moynihan's or Marshall's disease? *Lancet* 1998;352:645-46.
4. Buckley MJ, O'Morain CA. Helicobacter biology-discovery. *Br Med Bull* 1998;54:7-16.
5. Kidd M, Modlin IM. A century of *Helicobacter pylori*: paradigms lost-paradigms regained. *Digestion* 1998;59:1-15.
6. Fremont-Smith P. The new germ theory. *The Atlantic Monthly* 1999;283:10.
7. Moynihan B. Duodenal ulcer. *Practitioner* 1907;76:249.
8. Lykoudis J. The truth about gastric and duodenal ulcer. Athens: Greece, 1966.
9. Larkin M. Kilmer McCully: pioneer of the homocysteine theory. *Lancet* 1998;352:1364.

Isoniacida para la profilaxis anti-tuberculosis en infección por el VIH: metanálisis de ensayos controlados aleatorizados

HEINER C. BUCHER, LAUREN E. GRIFFITH, GORDON H. GUYATT, PHILIPPE SUDRE, MARCEL NAEF, PEDRAM SENDI, MANUEL BATTEGAY. ISONIAZID PROPHYLAXIS FOR TUBERCULOSIS IN HIV INFECTION: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *Traducido de AIDS* 1999;13:501-7.

Objetivo: evaluar la eficacia de la isoniácida para la prevención de la tuberculosis en individuos con pruebas cutáneas de la tuberculina positivas y negativas, con infección por el VIH.

Diseño: metanálisis de ensayos controlados aleatorizados.

Lugar: siete estudios de México, Haití, Estados Unidos, Zambia, Uganda y Kenia.

Pacientes: individuos sin tuberculosis, 2,367 per-

sonas en la intervención y 2,162 en los grupos control.

Intervención: comparación de isoniácida con placebo o sin profilaxis.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática en la literatura de 1985 a octubre de 1997 de estudios controlados aleatorizados de profilaxis con isoniácida en personas infectadas con el VIH. Dos críticos evaluaron la relevancia de cada estudio candidato y la validez de

los estudios elegibles. Los estudios se juntaron usando un modelo de efecto aleatorio, efectuando análisis secundarios para personas con pruebas cutáneas de la tuberculina positivas y negativas.

Resultados: el seguimiento promedio en los estudios varió entre 0.4 y 3.2 años. Al combinar los siete estudios se encontró una relación de riesgo en personas tratadas con isoniácida para desarrollar tuberculosis de 0.58 [intervalo de confianza (IC) 95%, 0.43-0.80] y de 0.94 (IC 95%, 0.83-1.07) para muerte. En grupos de personas con pruebas cutáneas de la tuberculina positivas y negativas, la relación de ries-

go de tuberculosis fue de 0.40 (IC 95%, 0.24-0.65) y de 0.84 (IC 95%, 0.54-1.30), respectivamente, y la diferencia en la efectividad de isoniácida vs placebo entre estos grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0.03$, para la diferencia de estimados breves). Se encontró consistencia de los resultados en los estudios ($p > 0.10$, valor de heterogeneidad) para todas las comparaciones.

Conclusiones: la profilaxis con isoniácida reduce el riesgo de tuberculosis en personas con infección por el VIH. Este efecto se restringe a personas con pruebas cutáneas de la tuberculina positivas.

Efecto del tratamiento preventivo para la tuberculosis en adultos infectados con el VIH: revisión sistemática de ensayos aleatorizados controlados con placebo

DAVID WILKINSON, SB SQUIRE, PAUL GARNER. EFFECT OF PREVENTIVE TREATMENT FOR TUBERCULOSIS IN ADULTS INFECTED WITH HIV: SYSTEMIC REVIEW OF RANDOMISED PLACEBO CONTROLLED TRIALS. TRADUCIDO DE BMJ 1998;317:625-9.

Objetivo: determinar si el tratamiento preventivo para la tuberculosis en adultos infectados con el VIH reduce la frecuencia de la tuberculosis y la mortalidad global.

Diseño: revisión sistemática y síntesis de datos de ensayos aleatorizados controlados con placebo.

Principales resultados medidos: tuberculosis activa, mortalidad y reacciones farmacológicas adversas que requieren cese del régimen en estudio. Los resultados se estratificaron por estado de la prueba cutánea del derivado de proteína purificada.

Resultados: se incluyeron cuatro estudios que abarcaban 4,055 adultos de Haití, Kenia, Estados Unidos y Uganda. Todos compararon isoniácida (6 a 12 meses) con placebo, y un estudio también comparó tratamiento multifármaco durante tres meses con placebo. El seguimiento medio fue de 15 a 33 meses. En general, la frecuencia de tuberculosis (riesgo relativo 0.57, intervalo de confianza al 95% 0.41 a 0.79) se redujo en quienes recibieron tratamiento preventivo en comparación con placebo: la mortalidad no se redujo de manera significativa (0.93, 0.83

a 1.05). En los sujetos positivos para derivado de proteína purificada que recibieron tratamiento preventivo, el riesgo de tuberculosis se redujo sustancialmente (0.32, 0.19 a 0.51) y el riesgo de muerte se redujo de forma moderada (0.73, 0.57 a 0.95) en comparación con quienes tomaron placebo. En adultos negativos para derivado de proteína purificada que recibieron tratamiento preventivo, el riesgo de tuberculosis (0.82, 0.50 a 1.36) y el riesgo de muerte (1.02, 0.89 a 1.17) no se redujeron significativamente. Las reacciones farmacológicas adversas fueron más frecuentes, pero no de manera significativa, en pacientes que recibían el medicamento en comparación con placebo (1.45, 0.98 a 2.14).

Conclusiones: el tratamiento preventivo administrado durante tres a doce meses protege contra la tuberculosis en adultos infectados con el VIH, al menos a corto y mediano plazo. La protección es mayor en sujetos positivos para derivado de proteína purificada, en quienes la muerte es también menos frecuente. Aún están por demostrarse los beneficios a largo plazo.

Enfermedades exóticas cerca de casa

EXOTIC DISEASES CLOSE TO HOME. TRADUCIDO DE THE LANCET 1999;354:1221.

La epidemia de encefalitis en el área de la ciudad de Nueva York que surgió a finales de agosto parece estar cediendo. Para el 4 de octubre se habían confirmado 50 casos con cinco muertes (incluyendo una en el condado de Westchester, al norte de la ciudad). En agosto, estaban muriendo cuervos cerca del zoológico Bronx y en otras áreas. Después otras especies de pájaros en el zoológico murieron, con evidencia de hemorragia cerebral. El 23 de agosto dos pacientes con encefalitis acudieron a un hospital al norte de Queens municipio de Nueva York. Un médico infectólogo notificó los casos al departamento de salud de la ciudad y se inició una investigación epidemiológica y un programa de control y educación pública.

El virus responsable fue identificado inicialmente por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos como el virus de la encefalitis de St. Louis. Los CDC ahora dicen que el agente causal es el virus del Nilo occidental. En una carta de investigación (Lancet 1999;354:1261) el virus Kunjin/Nilo occidental se propone como la causa. El virus del Nilo occidental no se ha reportado en América antes. La última gran epidemia de encefalitis del Nilo occidental fuera de África ocurrió en Rumanía en 1996, con cerca de 400 casos y 17 muertes (Lancet 1998;352:767-71).

En términos prácticos la identidad del virus es irrelevante. Debido a que los tres virus se transmiten a través de mosquitos que pican pájaros infectados y luego pasan el virus a los seres humanos, las medidas para controlar el brote (rocío aéreo y terrestre de insecticida, aconsejar evitar la picadura del mosquito) serán efectivas para los tres. A medida que disminuya la temperatura en Nueva York la época del mosquito terminará.

El trabajo de investigación de los veterinarios está empezando a tomar su lugar, aunque puede ser imposible rastrear la fuente original. De acuerdo con un portavoz del zoológico Bronx, no se habían importado pájaros de África al zoológico durante más de seis meses. Los pájaros fuera del zoológico murieron antes, de manera que los pájaros del zoológico son una fuente improbable. Las tiendas de mascotas pudieron haber

importado pájaros africanos, aunque los pájaros infectados debieron haber muerto durante la cuarentena. Sin embargo, otras importaciones pudieron haber sido ilícitas. Considerar a África como la fuente del virus del Nilo occidental no explica la sugerencia del virus Kunjin como la causa, ya que el virus se encuentra principalmente en Australia. Incluso, algunos pueden ver el lado humorístico de la historia que, debido a la omisión de una "r" en la palabra *crow* (cuervo), en Connecticut se reportaron muertes de vacas (*cow*) debidas al virus del Nilo occidental.

La manera en que se trató el brote, y la historia detrás del mismo, están destinadas a volverse clásicas en los anales de enfermedades infecciosas. La investigación y el manejo de la epidemia forman una historia exitosa, aunque individuos susceptibles hayan sido afectados de forma fatal por su infección.

De manera sorprendente, dada tal sociedad litigiosa y algunas veces antiautoridad como la de Estados Unidos, los neoyorquinos estaban dispuestos a ser expuestos en masa al rociado con malatión organizado por funcionarios de la ciudad. La implantación exitosa del programa de control se debió a la apertura de los poderes de la ciudad, incluyendo el alcalde y los funcionarios de salud pública y de la respuesta de emergencia, la rápida publicidad a nivel local y el prudente reporte del brote por los medios de comunicación. Hubo pocos encabezados del tipo "Virus asesino suelto". La necesidad en salud pública de controlar al mosquito en masa (y de forma personal) se explicó por completo y el insecticida rociado es relativamente seguro. Las felicitaciones están justificadas —la burocracia y los medios de comunicación trabajaron bien de forma conjunta para el bien público.

Existen otras lecciones para ser aprendidas a partir del brote de Nueva York. Debido a que el viaje internacional es tan común, como lo es el comercio de especies animales exóticas, no debe sorprender que las enfermedades infecciosas se desvíen de sus terrenos tradicionales. Enfermedades poco comunes en animales pueden actuar como centinelas para un brote humano, de manera que los médicos deben estar alertas a los avisos de sus colegas veterinarios. Los médicos tam-

bién necesitan recordar (como sucedió en la ciudad de Nueva York) que un muy pequeño grupo de infecciones poco comunes es suficiente para requerir la presencia de las autoridades. Finalmente, el brote de

encefalitis en la ciudad de Nueva York muestra cómo la salud pública y la medicina de emergencia continúan siendo disciplinas tan vitales ahora como cuando las infecciones atacaron en masa en eras previas.

PROGRAMA ANUAL DE CURSOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO PARA EL AÑO 2000		
Fecha	Nombre del curso	Profesor titular o asociación
Del 20 al 21 de enero	Oncología: sarcomas	Dr. Mario de la Garza. Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 24 al 28 de enero	Sociología del envejecimiento	Dr. Armando Pichardo
Del 5 al 8 de febrero	X Jornada Anual en Provincia del Hospital General de México, Querétaro, Qro.	Sociedad Médica y Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 10 al 12 de febrero	XXV Simposio Dermatología y Dermatopatología	Dra. Gladys León
Del 14 al 18 de febrero	Diabetes mellitus 2000	Dr. Guillermo Fanghanel
Del 15 al 19 de febrero	Ginecoobstetricia	Dr. Armando Valle, Dirección de Enseñanza, Hospital General de México. Auditorio Unidad de Ginecoobstetricia, Hospital General de México
Del 21 al 25 de febrero	Urología para el médico general	Dr. Francisco A. Gutiérrez
Del 28 febrero al 3 de marzo	Manejo de antibióticos	Dra. Hilda Hidalgo
Del 6 al 11 de marzo	Internacional de Radiología e Imagen	Dr. José Luis Ramírez, Dirección de Enseñanza, Hospital General de México
Del 13 al 17 de marzo	Medicina y traumatología del deporte	Eduardo Díaz
Del 20 al 24 de marzo	Actualización y urgencias en otorrinolaringología	Dr. Ney Chavolla
Del 27 al 31 de marzo	XVIII Pediatría ambulatoria	Dr. Francisco Mejía
Del 17 al 21 de abril	Inmunología e inmunología clínica	Escuela Superior de Medicina, IPN - Sociedad Médica, Hospital General de México