

La historia de la úlcera péptica: ¿hemos llegado a su final?

The history of the peptic ulcer: Are we at the end of the road?

■ José María Pajares García

Resumen

La úlcera de estómago y duodeno, enfermedad crónica hasta hace unos años, ha sido objeto de investigaciones continuadas durante más de un siglo. En tan larga marcha, la secreción gástrica y las bacterias del estómago han sido objeto de numerosos estudios. El descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* como causa de la úlcera, con la posible colaboración de la secreción gástrica, auspicia un final feliz. La invención de eficaces métodos diagnósticos ha facilitado el reconocimiento de las úlceras y la aplicación de tratamientos directos, sin necesidad de cirugía. El tratamiento quirúrgico, predominante en una época, ha cedido el paso a potentes inhibidores de la secreción gástrica. Finalmente, el tratamiento de la infección con antibióticos ha modificado la historia natural de la enfermedad al conseguir su curación definitiva.

Palabras clave

Historia úlcera péptica. *H. pylori*. Úlcera péptica.

Abstract

The gastric and duodenal ulcers, a chronic disease until some years ago, have been the subject of continuous research for more than a century. During this long process, both gastric secretion and stomach bacteria have been the basis of numerous studies. The discovery of *H. pylori* as the cause of ulcers along with the probable contribution of gastric secretion is leading to a happy ending. The invention of efficient diagnostic methods has facilitated the recognition of ulcers and the application of direct treatment, without the need of surgery. Surgical treatment, which was predominant at one time, has given way to powerful antisecretory drugs.

El autor es Catedrático Emérito de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Ex presidente de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Miembro Internacional de la Asociación Americana de Gastroenterología. Miembro de la Asociación Española de Médicos escritores.

Finally, treatment of the infection with antibiotics, which has resulted in its definitive cure, has modified the natural history of the disease.

Key words

Peptic ulcer history. *H. pylori*. Peptic ulcer.

■ Introducción

La úlcera péptica es una enfermedad con larga historia. Los médicos griegos y latinos atribuyeron las molestias de la digestión a cambios en la función gástrica, y no sólo tales molestias, sino también variaciones de carácter y actitud se relacionaron con la función del estómago. Merece recordarse que los latinos utilizaban la palabra *stomachus*, *stomachari* para expresar enfado, amargura o furia. Cicerón afirmaba que: “su estómago trabajaba más activamente si gritaba” y en el siglo XVII, Shakespeare, conocedor profundo de la psicología de sus personajes, utilizó repetidas veces la palabra *stomach* para expresar ambición (“Wolsey was a man of an unbounded stomach”; *Enrique VIII*, IV, 2) o inclinación y afectación (“Let me praise you while I have the stomach”; *El mercader de Venecia*, III, 5) (1).

La enfermedad deja una marca en el paciente que es más honda y estable si la enfermedad es crónica. Lo apunta Laín Entralgo con estas palabras: “Las enfermedades crónicas echan raíces en la vida de los enfermos y obligan a tenerlas presentes en todos sus proyectos y actividades. En un paciente con úlcera péptica, ¿en qué medida su carácter y biografía, toma de decisiones importantes y el aprovechamiento de su vida no ha sido influenciada y condicionada por la enfermedad?”. Y continuando con autores españoles, Juan Antonio Vallejo-Nájera, psiquiatra, y Santiago Martínez Fornés, internista, analizaron los padecimientos digestivos de diez personajes famosos de la historia (2).

A su vez, Voltaire, de carácter agrio, malhumorado, amargo y crítico, especialmente con los médicos, padeció molestias digestivas desde los 16 años y hematemesis en varias ocasiones. El padre de la teoría del evolucionismo, Darwin, se refería en alguna de sus cartas al miedo a desplazarse y a viajar por la reactivación de las molestias gástricas. Su médico personal, Bence Jones, descubridor de la proteinuria de su epónimo en el mieloma, le aliviaba las molestias de su úlcera gastroduodenal con agua bicarbonatada.

Napoleón padecía molestias digestivas que combatía con aguas anisadas y a lo largo de su vida sufrió numerosos episodios de vómitos y hematemesis, que su médico personal, Antomarchi, trataba de calmar con más empeño que acierto. El Emperador murió de este mal a los 51 años y en su autopsia se halló una gran úlcera en el estómago que penetraba en hígado y probablemente malignizada.

Algunos escritores enfermos de úlcera han descrito en sus personajes sus propias molestias y su comportamiento como enfermos. Así, el novelista y académico Juan Antonio de Zunzunegui obtuvo en 1948 el Premio Nacional de Literatura por su nove-

la de humor: *La úlcera*. Novela que comienza con una dedicatoria al doctor Teófilo Hernando, afamado gastroenterólogo, a quien llama “lidiador de úlcera” y al que expresa su devoción y afecto de enfermo agradecido. Relata la historia de don Lucas, indiano millonario que inicia la dolencia ulcerosa al ser rechazado por una joven con la que pretendía casarse, y señala este fracaso amoroso como causa de la úlcera, sin duda influido por la teoría psicósomática, aceptada por entonces (3).

Prehistoria

Ya mencionamos cómo los griegos y los romanos relacionaban las molestias digestivas con lesiones gástricas, del mismo modo que en la Edad Media ya se reconocieron úlceras en cadáveres. Sin embargo, el interés médico y las investigaciones, al principio meramente especulativas, comenzaron a finales del siglo XIX. La primera descripción completa se debe a Jean Cruveilhier, médico francés, que describió la *úlcera redonda* del estómago y sus lesiones macroscópicas y microscópicas. A su vez, Quincke en 1882 relacionó su causa con la secreción gástrica y la denominó *úlcera péptica*, término que ha perdurado hasta nuestros días.

Como la úlcera asentaba sobre un tejido inflamado, algunos médicos postularon muy pronto su origen infeccioso, oponiéndose los que imputaban la causa a la hiperclorhidria o a la pepsina. Entre ellos, Juan Madinaveitia (1861-1938), uno de los creadores de la Gastroenterología española, sostenía que “la hiperclorhidria es la regla absoluta en la úlcera y anterior a su aparición”. Por su parte, los partidarios del “origen infeccioso” discrepaban en el significado del tejido inflamatorio que rodeaba a la úlcera, si era anterior y causa de ella, o mero responsable de su cronicidad (4).

Para aunar las dos teorías en 1898 el médico valenciano Francisco Reig Pastor defendió su tesis doctoral sobre “El papel de la infección en la patogenia de la úlcera de estómago”. Planteó su trabajo sobre la hipótesis: “... es difícil admitir que las capas musculares sean atacadas y destruidas únicamente por la acción del jugo gástrico; es más fácil aceptar que este jugo digiere y destruye los tejidos progresivamente desorganizados por una infiltración microbiana”. Con las observaciones previas de la existencia de microbios alrededor de la úlcera y la historia clínica de diez pacientes, en los que la úlcera había coincidido con una enfermedad infecciosa, razonó su teoría personal: “... la embolia microbiana prepara el terreno en donde la hiperclorhidria y la hipersecreción ejercen luego la acción corrosiva” (5).

Muchos clínicos seguidores de la “teoría infecciosa” explicaban la recurrencia de las molestias y los brotes estacionales de la úlcera por infecciones repetidas. Consecuentes con esta idea causal, recomendaban eliminar los focos sépticos alveolodentales y de otras localizaciones. Varios agentes infecciosos fueron imputados en la causa de la úlcera, aunque tal imputación fue temporal o meramente testimonial.

Otras teorías, sostenidas empíricamente o sobre observaciones clínicas sin base científica, fueron seguidas durante un corto tiempo. Entre ellas merecen citarse: la acción hormonal; la compresión traumática; la isquemia local (la mayor prevalencia de úlceras en mujeres se atribuía al uso de corsés y cinturones apretados); la diátesis vasoneurótica propuesta por Gustav von Bergman; o la psicósomática, entre otras (6). Incluso, algunas llegaron a considerar el papel de la biotipología y de la herencia en su etiología.

Con estas teorías discurrían tratamientos que ahora nos parecen disparatados, como por ejemplo: Nicolás Rodríguez de Abaytúa en 1898 publicaba un trabajo en el que “demostraba” el beneficio terapéutico en la úlcera “con el reposo absoluto de la funcionalidad gástrica mitigado por la alimentación rectal” (7). A su vez, en 1918, el doctor Santiago Carro, con la finalidad de aliviar la isquemia local, utilizó diversos métodos de termogénesis en epigastrio, como la aplicación de bayetas calientes y cataplasmas, o la utilización de termóforos eléctricos y otros instrumentos de diatermia, transtermia o termopenetración (8). Con ello, el autor buscaba un doble efecto: “calmar o amortiguar los dolores, ejerciendo una sedación local, y provocar una hiperemia activa de la mucosa gástrica para acelerar la cicatrización”.

Luis Urrutia escribía en 1924 la primera monografía sobre “Las enfermedades del estómago” (9), en la que sostenía que la hiperclorhidria era más frecuente en las úlceras duodenales que en las gástricas. Además, para el diagnóstico de la complicación hemorrágica utilizaba la prueba del “hilo de Einhorn”, que consistía en hacer tragar al enfermo, por la noche, un cubito de madera atado al extremo de un hilo de seda que se extraía a la mañana siguiente. El hilo manchado de sangre indicaba la existencia de úlcera sangrante. Igualmente, defendía la teoría patogénica de “menstruaciones vicariantes” para explicar las hematemesis y deposiciones melánicas leves en mujeres jóvenes. En el apartado de tratamiento explicaba todos los utilizados en la época: desde medidas profilácticas, como la eliminación de focos sépticos, en especial de la piorrea alveolar, hasta el reposo absoluto del estómago con ayuno total, mitigando la sed con sueros hipodérmicos para favorecer la cicatrización, con el argumento de que: “Como en toda herida debe evitarse la agitación mecánica”. Las dietas, especialmente la láctea de Sippy, con recomendaciones sobre las características de la leche y condiciones previas a la ingestión, llenaban varias páginas de aquella monografía, en la que el tratamiento farmacológico ocupa un lugar destacado. El subnitrito de bismuto, sólo o asociado a magnesia calcinada, y los preparados de talco, creta, belladona, atropina, nitrato de plata, silicato de alúmina y otras sustancias se recomendaban para suprimir el dolor y la acidez y favorecer la cicatrización de la úlcera.

Por su parte, los seguidores de la patogenia infecciosa recomendaban “sueros autolíticos”, “opsoninas”, vacunas autógenas, proteinoterapia parenteral, “leucofermentos”, “novoproteínas” y “autolisados bacterianos”, procederes complejos que, a falta de antibióticos de acción directa sobre las bacterias, pretendían bloquear la actividad bacteriana. Sirvan estas líneas de admiración hacia los médicos clínicos que aplicaron estas terapias, por su anticipación al tratamiento actual.

Úlcera péptica: enfermedad quirúrgica

Como el tratamiento médico solía fracasar, con frecuencia se recurría al tratamiento quirúrgico. Al principio, con la indicación limitada a las úlceras complicadas y a todas las úlceras crónicas en las que un tratamiento conservador perseverante hubiera fracasado. Si bien, el cirujano francés Doyen ideó y utilizó la gastroyeyunostomía para el tratamiento de todas las lesiones ulcerosas gástricas no cancerosas, el cirujano inglés, Moynihan es quien puede ser considerado el padre de la cirugía de la úlcera péptica. Éste ideó varias técnicas quirúrgicas para aplicar en situaciones concretas: la gastroenterostomía para las úlceras gástricas, y la resección de la úlcera para las duodenales, con gastroduodenostomía y gastroyeyunostomía. Este cirujano dedicó su vida a la cirugía de la úlcera, combinando tal actividad con la investigación. De ahí que por sus contribuciones al conocimiento de la úlcera péptica ésta fue denominada “enfermedad de Moynihan”.

Hasta la década de los 60 del siglo xx los cirujanos operaban a casi todos los pacientes ulcerosos. Habían ocupado este campo de la Gastroenterología con bastante razón, porque los gastroenterólogos, internistas y médicos de Medicina General no podían ofrecer remedios efectivos y duraderos a sus pacientes ulcerosos.

En esos años, el tratamiento quirúrgico experimentó un notable progreso. Debemos recordar que algunos cirujanos ya habían investigado previamente la participación del sistema nervioso y del vago en la patogénesis y fisiopatología de las enfermedades en seres humanos. El francés Jaboulay fue el pionero con la extirpación del plexo celíaco para suprimir el dolor a un paciente con tabes sífilítica. Con la misma finalidad, otros cirujanos practicaron la vagotomía que, aunque suprimía el dolor, provocaba una atonía gástrica. En 1943, el cirujano y fisiólogo Lester Dragstedt, se interesó por el nervio vago, al que se imputaba un papel ulcerógeno desde los trabajos de Rokitansky, quien, tras la disección de 30.000 cadáveres, atribuía el origen de la úlcera a la función defectuosa del nervio vago. En sus primeros experimentos, Dragstedt comprobó que la vagotomía disminuía la secreción, lo que, a su parecer, era la demostración definitiva del estímulo neural vagal en la secreción gástrica (10).

Confiado en los resultados experimentales, Dragstedt practicó la vagotomía subdiafragmática a un paciente con úlcera duodenal activa, al que curó así. Sin embargo, observó la aparición de gastroparesia en la mayoría de los pacientes operados, que resolvía en primer lugar mediante gastroyeyunostomía y con piloroplastia después. Convencido del papel del antro en la secreción gástrica, para mejorar los resultados y evitar la recidiva de la úlcera en la anastomosis asociaba la antrectomía a la vagotomía. Las controversias sobre la utilidad y conveniencia de estas técnicas levantaron una gran polémica, que impulsó a la Asociación Americana de Gastroenterología a organizar una reunión de Consenso en 1952, en la que los expertos dieron la razón a Dragstedt.

A su vez, André Latarjet, cirujano de Lyon, investigó minuciosamente la anatomía del vago. Aplicó sus hallazgos para la denervación quirúrgica sistemática de las cur-

vaduras mayor y menor, y de la región suprapilórica, con el objeto de respetar el tronco de la rama derecha del vago y evitar así la paresia gástrica.

A partir de estos avances, la cirugía de la úlcera péptica mejoró los resultados con el perfeccionamiento de las técnicas para evitar la gastroparesia y mejorar la motilidad gástrica. Numerosas innovaciones de técnicas quirúrgicas contribuyeron a desarrollar, por ejemplo, la “vagotomía de células parietales” y la “seromiotomía superficial”. La primera denervaba “selectivamente el fundus gástrico” conservando la innervación antral, con lo que el estómago vaciaba con normalidad. Como la disección microscópica del vago resultaba muy laboriosa y dificultosa de practicar, el cirujano escocés Taylor inventó la “seromiotomía superficial” de la curvatura menor.

El tratamiento farmacológico desplaza al quirúrgico

De forma lenta, pero progresiva, los investigadores lograron aclarar los mecanismos básicos de la fisiopatología de la secreción gástrica. Este campo se abrió en 1823 con un accidente fortuito que facilitó a William Beaumont, coronel médico de la Marina de los Estados Unidos, estudiar algunos aspectos de la secreción gástrica de forma directa en Alexis San Martín, joven canadiense que había sufrido una grave herida por arma de fuego en la frontera de Canadá con Estados Unidos, donde intentaba vender pieles de animales cazados furtivamente. Beaumont salvó la vida del herido, pero no consiguió cerrar una gran fístula gastro-cutánea. Aprovechó “esta ventana natural” para realizar detallados experimentos sobre el comportamiento del estómago y de la secreción gástrica en función de los diferentes estados anímicos del paciente y de la digestión de los alimentos durante 11 años (11).

Posteriormente, Pavlov, con sus experimentos en perros comprobó el papel secretor del nervio vago y definió la *fase cefálica de la secreción gástrica*. A su vez, los mecanismos inhibidores de la secreción fueron sospechados por su discípulo Sokolov, quien, en su trabajos de tesis doctoral, demostraba que la instilación de ácido clorhídrico en la “bolsa gástrica” del perro disminuía la secreción de ácido estimulada por la ingestión de carne.

El fisiólogo inglés Edkins postuló, en 1902, la existencia de una sustancia en la mucosa gástrica que estimulaba la secreción, a la que denominó gastrina. En realidad, con ella introdujo el concepto de hormona. Para probar su hipótesis inyectó por vía intravenosa extractos de mucosa antral a gatos, observando que aumentaba la secreción gástrica. Sin embargo, los defensores del “nervismo” continuaron negando la existencia de la gastrina, hasta que, en 1938, el ruso Simon Komarov, comprobó la existencia de otra sustancia, la *histamina*, que también poseía la capacidad de estimular la secreción gástrica. Precisamente, esa propiedad inspiró el desarrollo de pruebas para estudiar tal secreción.

Los trabajos para el aislamiento de la gastrina comenzaron en 1950 con Morton Grossman, gastroenterólogo y fisiólogo de Los Ángeles, y Rod Gregory, profesor de bioquímica de Liverpool, y su colaborador Tracy. Por separado al principio y después en colaboración, realizaron una serie de estudios fundamentales para aislar, sintetizar y conocer la estructura química y las acciones fisiológicas de aquella hormona. El azar puso en sus manos una muestra de tumor pancreático extraído de un paciente con síndrome de Zollinger-Ellison de la que aislaron una sustancia de actividad similar a la gastrina. Con este hallazgo, sospecharon que la producción de elevadas cantidades de gastrina por el tumor originaba las úlceras gastroduodenales de los pacientes con este síndrome.

La investigación de posibles sustancias inhibidoras de la secreción gástrica partió de la observación clínica de que las mujeres embarazadas raramente padecían úlcera. Para explicarlo, Gregory inyectó gonadotrofina coriónica, obtenida de la orina de mujeres embarazadas, a perros con úlcera experimental y a pacientes con úlcera péptica, comprobando la cicatrización de la úlcera en los perros y mejoría clínica en los pacientes. Ello quedaría explicado por trabajos posteriores que confirmaron la presencia en tal orina de una sustancia hormonal, la *urogastrona*, con acción inhibidora de la secreción y la motilidad gástrica (12).

Con el perfeccionamiento de los métodos de aislamiento y síntesis de hormonas, varios grupos de investigadores identificaron nuevos péptidos y hormonas gastrointestinales, lo que permitió explicar las tres fases de la secreción gástrica: cefálica, gástrica e intestinal; fases en las que participaban estímulos nerviosos y hormonales, de forma conjunta e interaccionada. Asimismo, investigaciones posteriores para obtener fármacos inhibidores de la secreción gástrica, han permitido llegar a conocer con detalle el mecanismo intracelular de la producción y secreción clorhidro-péptica.

Así, en 1958, Tang comunicó la existencia de la “pepsina con actividad independiente del ácido”. Posteriormente, Glass analizó la composición química del moco y su función que, unida a la acción del bicarbonato y de otros enzimas, conforman los mecanismos protectores de la mucosa gástrica, denominados “barrera gástrica”. Estos hallazgos contribuyeron a sentar las bases de nuevos conceptos fisiopatológicos y etiopatogénicos de la úlcera péptica, entre los que deben destacarse: la barrera gástrica, la acción de agentes agresores externos o internos, y la afirmación “sin ácido no hay úlcera”.

Nuevos métodos diagnósticos

Los avances en el conocimiento de la patogenia de la úlcera y los grandes progresos tecnológicos permitieron el desarrollo de nuevos métodos para diagnosticarla, considerando particularmente el avance en tres áreas: quimismo gástrico, radiología digestiva y, de manera muy especial, la endoscopia digestiva.

El sondaje gástrico para valorar la cantidad y calidad de la secreción, introducido por Ewald y Boas en la primera década del siglo xx, estimulaba tal secreción con comida “fisiológica”: agua, té y pan. Otros investigadores perfeccionaron el método con la “extracción fraccionada” para valorar dicha secreción, la actividad motora y el vaciamiento gástrico, y otras sustancias, como la cafeína y la histamina, desplazaron al panecillo y al té.

Por su relación con el tratamiento, interesa la historia del estímulo con histamina. Comienza en 1920, cuando Popielski observó su efecto estimulador de la secreción gástrica en humanos. Posteriormente, se fijaba y establecía la “dosis mínima estimuladora” y la máxima, que marca un límite de secreción constante en cada individuo: “test del estímulo máximo con histamina”. Más tarde, Marks demostraba que el resultado del test del máximo estímulo reflejaba el número o “masa” de células parietales secretoras funcionantes, lo que orientaba a los clínicos en el diagnóstico dudoso de úlceras y en las que no respondían al tratamiento antisecretor (13).

El *radioinmunoensayo*, técnica creada en 1968 por Rosalyn Yalow¹ y Solomon Berson para la cuantificación de hormonas en sangre, se aplicó a la gastrina en 1972. Ello permitió conocer sus concentraciones durante la digestión y, además, sirvió para el diagnóstico de los gastrinomas, tumores secretores de gran cantidad de la misma, causante de hipersecreción gástrica y úlceras pépticas.

Por su parte, los equipos de radiodiagnóstico se fueron perfeccionando, lo que facilitaba imágenes cada vez más claras y precisas. Así, ciertos sutiles y casi específicos signos radiológicos permitían distinguir la úlcera péptica benigna de la maligna; también podían demostrar la localización exacta, su tamaño, número y la presencia de algunas complicaciones y comprobar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, ni algunas úlceras pequeñas ni las complicaciones hemorrágicas podían ser diagnosticadas. De ahí los esfuerzos por lograr un instrumento que, introducido por la boca, facilitara la visión directa del interior de la cavidad esofágica, gástrica y duodenal.

Abría la historia del gastroscopio el médico francés Antonín Desormeaux, que inventó un dispositivo óptico alargado y rígido con el que sospechaba que podía visualizarse el interior del estómago, pero no se atrevió a introducirlo en el estómago de cadáver. Kussmaul en 1868 dio ese paso, pero sin lograr visualizar la mucosa. Estos fracasos animaron a muchos investigadores a desarrollar instrumentos más perfectos. Así, Mikuliz, en 1881, desarrollaba un tubo de 65 cm de longitud y 14 mm de diámetro, provisto de una lámpara en uno de los extremos, que le permitió ver la mucosa gástrica de un cadáver.

Este instrumento se mejoró con sucesivas innovaciones que fueron aprovechadas por Schindler para fabricar, en 1922, un rígido gastroscopio de acero dotado de ilu-

¹ R. S. Yalow, nacida en Nueva York en 1921, fue galardonada con el Premio Nobel de Medicina, compartido con A. V. Schally y R. Guillemin, en 1977. Su esposo, S. Berson, había fallecido unos años antes.

minación e insuflación proximales, que introdujo en el estómago de algunos pacientes. Pero, la rigidez y dureza del material lesionaban el tubo digestivo, de forma que siguió trabajando hasta conseguir un gastroscopio semiflexible, construido con materiales no metálicos y con los dos tercios inferiores flexibles. De tal manera, a partir de 1932, algunos gastroenterólogos pudieron usar este nuevo gastroscopio para el diagnóstico de la úlcera y el cáncer gástrico.

Los métodos endoscópicos avanzaron extraordinariamente con la aplicación de fibras ópticas de vidrio y de sistemas electrónicos ópticos. Su desarrollo fue el fruto de brillantes intuiciones y constantes trabajo e investigación. La fibra de vidrio había sido descubierta en 1927, pero pasó desapercibida a los científicos hasta 1951, cuando un estudiante pakistaní, Naridner Kapany, observó su capacidad de transmitir ondas, entre ellas las de la luz. Unos años más tarde, en 1954, Kapany demostraba que la proyección de la luz en un extremo recorría toda la fibra hasta el extremo opuesto. Redujo su diámetro para aumentar la flexibilidad, pero sin perder su capacidad de transmisión de la luz y compuso un haz de fibras para la proyección de la imagen. Con estos avances, Hirschowitz construyó un endoscopio flexible de fibra óptica con el que logró visualizar la mucosa gástrica, pero sin éxito por la escasa luminosidad y pobre definición de la imagen. La aportación del estudiante Larry Curtis al utilizar fibra de vidrio americana, de mejor calidad, resultó determinante para incrementar la nitidez de las imágenes. Con ulteriores perfeccionamientos de la calidad de la fibra, de su aislamiento y de otros ajustes técnicos pudieron fabricarse fibroendoscopios con aplicaciones diagnósticas.

El fibrogastroscopio desarrollado en EE. UU. llegaba a Japón en 1962. Olympus, una de sus más importantes compañías, mejoraba el cabezal de mando y disponía las fibras en secciones poligonales con lo que eliminaba puntos oscuros. A la carrera de innovaciones se unieron muy pronto en ese país las compañías Machida y Pentax, que mejoraron los canales de aspiración-insuflación y de conducción de pinzas. Además, fabricaron modelos de mayor longitud, lo que permitía alcanzar la segunda porción de duodeno, y otros más finos para niños. Igualmente, incorporaron accesorios para el tratamiento de la úlcera sangrante, extirpación de pólipos y otras aplicaciones terapéuticas.

Las innovaciones electrónicas inspiraron la investigación en esta área con la finalidad de construir un endoscopio sin fibra de vidrio. Iniciados los trabajos experimentales en 1969, finalizaron en 1984 con las contribuciones de Sivak y Fleixer que lograron un videoendoscopio que permitía ver la imagen en la pantalla y era aplicable en la clínica diaria. Por esta y otras ventajas, este instrumento ha desplazado a los endoscopios de fibra.

La Farmacología desplaza a la Cirugía

Las investigaciones iniciales sobre la fisiología secretora de la célula parietal gástrica habían demostrado la existencia de un complejo mecanismo en la membrana cito-

plasmática, la denominada bomba de protones, del que dependía la fabricación de ácido clorhídrico.

Estudios posteriores permitieron localizar receptores celulares específicos para histamina, acetilcolina y gastrina como paso previo a la activación de la bomba de protones. Los investigadores centraron sus experimentos sobre estos receptores, concretamente sobre los H_2 de la histamina, con la finalidad de obtener fármacos capaces de inactivarlos mediante su bloqueo.

En 1976, Sir James Black, investigador de la compañía farmacéutica SKF, obtenía la cimetidina, primer antihistamínico antagonista y bloqueador de estos receptores (14). El fármaco, comercializado el mismo año, revolucionó el tratamiento porque curaba los síntomas y cicatrizaba la úlcera en el 90% de los enfermos tratados. El descubridor recibió el Premio Nobel en 1988. Sin embargo, con la supresión del fármaco las úlceras recidivaban en la misma proporción con que cicatrizaban.

Había comenzado la carrera para obtener un antihistamínico más potente que la cimetidina y con menor número de efectos adversos. A mediados de la década de los 80, el grupo de la compañía farmacéutica Glaxo descubría la ranitidina, con una estructura química diferente y un efecto antisecretor seis veces más potente que la cimetidina. Posteriormente, un grupo japonés obtenía la famotidina, de mayor potencia aún que la ranitidina, y otros investigadores sintetizaban la roxatidina y la nizatidina.

El tratamiento de la úlcera péptica con antihistamínicos antagonistas o bloqueadores de los receptores H_2 , modificó la conducta terapéutica y contribuyó a establecer nuevos conceptos. Así, el de *cicatrización* de la úlcera, que implica la desaparición de los síntomas y la demostración de la curación de la lesión mediante endoscopia; el de *úlcera refractaria*, cuando no cicatriza con un tratamiento correctamente realizado, lo que obliga a investigar otras causas como, por ejemplo, la hipergastrinemia, la enfermedad de Crohn o infecciones por citomegalovirus; o el de *terapia de mantenimiento*, que consiste en la administración continuada de anti- H_2 para prevenir la recidiva ulcerosa.

La vía farmacológica para la supresión de la secreción ácida había demostrado su eficacia práctica. Los fármacos habían derrotado al bisturí y los cirujanos pasaron a operar sólo las complicaciones de la úlcera.

Animados por el éxito, numerosos grupos de farmacólogos continuaron analizando la estructura y la biología molecular y el mecanismo secretor de las células parietales gástricas. Continuaron las investigaciones iniciadas por Camilo Golgi en 1895, quien descubrió la expansión de los canaliculos secretores en las células estimuladas. En esta línea, el análisis de la célula parietal con microscopía electrónica identificó las microvellosidades de las membranas intracanaliculares. Con otros métodos verificaron el flujo de iones en el interior de la célula y la fuente de energía localizada en la enzima ATPasa, que se convirtió en la diana preferente de las investigaciones farmacológicas para la obtención de fármacos capaces de inactivarla. Las compañías

farmacéuticas Astra y Byck Gulden lideraron las investigaciones, y en 1980 descubrieron algunas sustancias que penetraban en el interior de la célula parietal donde, en contacto con el medio ácido, eran transformadas en principio activo y fijadas a aquella enzima, frenando su función e inhibiendo la formación de ácido clorhídrico. Una de estas sustancias, omeprazol, demostró su capacidad de curar la úlcera con mayor rapidez que los antagonistas de los receptores histamínicos. Comercializado de inmediato, abrió la era de la supresión ácida del estómago con *Inhibidores de la bomba de protones* (IBP). A su descubrimiento siguió el de lansoprazol, producto obtenido en la síntesis de omeprazol, lo que originó un pleito de patentes entre las dos compañías. Posteriormente, aparecieron pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol, isómero del omeprazol con acciones y potencia muy similares, y que hoy rivalizan por ocupar parcelas del mercado.

La úlcera péptica, enfermedad infecciosa

A finales del siglo XIX y comienzos del XX, hongos y bacterias de diferente morfología, desde cocos a espirilos fueron observadas en el estómago con lesiones ulcerosas y vegetantes, sin poderse demostrar una relación causal que resistiera la crítica y la prueba del tiempo. Sin embargo, en 1984, los científicos australianos Barry Marshall y Robin Warren describían el hallazgo de una bacteria de forma espiral a la que llamaron, provisionalmente, *Campilobacter like bacteria* por su parecido morfológico con unas bacterias que, un siglo antes, ya habían sido dibujadas por el imaginativo científico Giulio Bizzozero (1846-1901).

La historia del descubrimiento integra el azar, la intuición y el trabajo perseverante de dos investigadores. Warren, anatomopatólogo, observó la bacteria por primera vez el 11 de junio de 1979, día de su 42 cumpleaños. Así comentaba su hallazgo: “Trabajaba en mi tarea diaria de examinar las preparaciones para el estudio microscópico de las biopsias gástricas. En una preparación de mucosa gástrica con gastritis crónica activa, observé una línea azul en la superficie del epitelio gástrico. Con mayor aumento, pude distinguir numerosos pequeños bacilos que componían dicha línea azul, firmemente adheridos a la superficie del epitelio. Con el objetivo de inmersión confirmé mi sospecha”.

Durante los 18 meses siguientes, Warren estudió y recogió más casos, en los que la bacteria acompañaba siempre a las lesiones inflamatorias de gastritis, considerándolas agentes causales. Sin embargo, debía superar el dogma de que las bacterias no crecían en el medio ácido del estómago. Nadie creía en él, excepto su esposa Win, psiquiatra, quien le animaba con entusiasmo. Warren lo reconocía en una entrevista con estas palabras: “admiro a mi esposa y le agradezco su ayuda moral porque, siendo madre de cinco hijos y teniendo toda la razón para estar disgustada, porque su marido había gastado su tiempo y su dinero buscando inexistentes bacterias, no obstan-

te, le escuchaba y estimulaba cuando regresaba a casa, a veces de madrugada, en lugar de haberle enviado a la consulta de sus compañeros psiquiatras”.

En 1981, Barry Marshall, de 31 años, pedía un tema original de Tesis Doctoral a su jefe, Ian Hislop, quien le aconsejaba visitar al “chalado” Warren, que estaba intentando convertir las gastritis en una enfermedad infecciosa. En la primera entrevista, aunque no muy convencido, aceptó el compromiso de tomar biopsias a 20 pacientes en los que la endoscopia de la mucosa gástrica resultara totalmente normal. Con satisfacción, comprobó que la bacteria no aparecía en la mucosa gástrica no inflamada, entusiasmándose hasta apasionarse por el proyecto.

Los microbiólogos le ayudaron a encontrar la técnica de cultivo adecuado para favorecer el crecimiento de la “nueva bacteria”. Fracasaron en los primeros intentos, pero, de nuevo, intervino la fortuna. A la vuelta de vacaciones, un técnico de laboratorio advertía que la placa de la biopsia 35 no había sido retirada de la estufa. Al observarla con atención, comprobó la existencia de minúsculas colonias transparentes. Identificó las bacterias, que eran similares a las observadas en las preparaciones histológicas.

En octubre de 1981, aún sin haber podido cultivar la bacteria, tratan al primer paciente, un varón anciano de origen ruso con una intensa gastritis cuya biopsia mostraba innumerables organismos *Campylobacter-like*. Le administraron tetraciclina durante 14 días con alivio de los síntomas, mejoría de las lesiones inflamatorias agudas de la mucosa gástrica y desaparición de las bacterias en la endoscopia de control.

Para demostrar que la bacteria causaba gastritis y úlcera, Marshall intentó cumplir los postulados de Koch, inyectando cultivos puros en animales, pero fracasó. Lejos de desanimarse, decidió autoinocularse la bacteria. Su jefe y su amigo patólogo David Mac Gechie, intentaron disuadirle, exponiéndole diversos argumentos científicos y éticos. Desoyó el consejo y mantuvo firme su decisión. Su conducta no fue ni de irresponsable, ni de héroe. Como él mismo ha afirmado en repetidas ocasiones, se exponía a contraer la infección, pero había comprobado que tenía cura.

En junio de 1984, después de haber comprobado la normalidad de su mucosa gástrica con una gastroscopia, Marshall ingirió un cultivo puro de bacterias procedentes de un paciente que había curado con antibióticos. Padece náuseas, vómitos y malestar, y en la segunda endoscopia se comprobó gastritis. En el cultivo de las biopsias creció *Campylobacter*. Este día informó a su mujer de la autoinoculación. Ella le miró enojada y le mostró a sus hijos. Pero Marshall hizo las paces al recordarle, con su sentido del humor habitual, que la mayor parte de la comunidad científica aseguraba que la bacteria inoculada no era patógena. Con el tratamiento, las molestias desaparecieron y la mucosa gástrica recuperó la normalidad, sin bacterias.

Su primera comunicación con los datos originales, fue rechazada por la Asociación Australiana de Gastroenterología porque “carecía de interés científico”. En 1983, con nuevos datos y después de superar las resistencias de los Editores, la revista *Lancet* informó del descubrimiento a la comunidad científica (15). Aunque fue dado a cono-

cer con el nombre de *Campilobacter pylori*, los microbiólogos discrepaban, porque les parecía más semejante a la nueva especie de *Helicobacter*. Meticulosos trabajos de microbiología molecular demostraron la semejanza con esta bacteria, por lo que cambiaron el nombre a *Helicobacter pylori*.

Pero, ¿cómo explicar que el *H. pylori* originaba la úlcera péptica? No resultaba fácil. Dos datos apoyaban la hipótesis: uno epidemiológico y otro clínico. El primero era contundente, porque los estudios de todo el mundo demostraban la asociación de *H. pylori* con la úlcera duodenal en casi el 100% de los pacientes, y en el 80-95% en el caso de la gástrica. Por otra parte, era muy llamativo el hecho, repetidamente comprobado, de que en los pacientes tratados con fármacos antisecretores la úlcera péptica cicatrizaba, pero recidivaba en la mayoría de los casos al cabo de 12 meses. Sin embargo, al añadir antibióticos y curar la infección, no recidivaba. Además, se conseguía el mismo resultado de curación de la infección por *H. pylori* con terapia antibiótica únicamente, sin asociar antisecretores.

En su infección aguda, Marshall se había inducido una gastritis, pero no una úlcera péptica. El paradigma de la elevada acidez gástrica asociada a la úlcera duodenal seguía patente en aquellos pacientes infectados por *H. pylori*. En consecuencia, ¿qué papel juegan el pH (la acidez gástrica) y la infección por *H. pylori*? ¿Cómo integrar ambos agentes?

Aunque numerosos estudios han demostrado alteraciones histológicas en la mucosa gastroduodenal y variaciones hormonales que apoyan la acción conjunta del ácido y de la bacteria, no ha podido demostrarse la acción ulcerógena directa de la bacteria.

Por otra parte, la gastritis causada por esta bacteria puede evolucionar a carcinoma gástrico y a linfoma, como lo han demostrado numerosos estudios epidemiológicos y experimentales. Esto no quiere decir que, todos los infectados por *Helicobacter*, vayan a desarrollar úlcera o tumores, porque, como en casi todas las enfermedades, la respuesta inmunológica de la persona infectada y la virulencia de la bacteria condicionan el desarrollo de las lesiones.

La consistencia de los hechos que confirman la relación entre la infección por *Helicobacter* y las lesiones gástricas, ha revolucionado los medios diagnósticos y terapéuticos. Nuevos métodos ayudan a identificar la bacteria en la mucosa gástrica, directamente en la biopsia; o indirectamente, con la ayuda de urea marcada isotópicamente sobre la que actúa la bacteria, liberando anhídrido carbónico que se mide en el aire espirado. Los tratamientos antibióticos durante períodos limitados suprimen las bacterias, lo que ha excluido la necesidad de tratamientos prolongados.

A pesar de la evidencia, la mayoría de médicos clínicos tardaron en aceptar los hechos.

Sin duda, la conducta rutinaria, que guía la actividad clínica diaria, la resistencia al cambio, la dificultad de rechazar la verdad oficial de que “en un medio ácido no crecen bacterias”, retrasaron la aceptación de este descubrimiento cardinal. Otros, más científicos y rigurosos, exigían el apoyo de una investigación, básica y clínica, muy

limitada al comienzo. A esto se unía el desinterés, la apatía y, en ocasiones, el declarado y planificado rechazo de algunas compañías farmacéuticas que dominaban el mercado de los antiseoretos, base del tratamiento antiulceroso. Y es que el nuevo tratamiento antiinfeccioso evitaba la toma prolongada de fármacos antiseoretos.

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

Desde 1983 ha sido ingente el número de artículos sobre la infección de *H. pylori* y su relación tanto con la patología gastroduodenal como con enfermedades no digestivas. Hoy la comunidad científica está convencida del alcance de aquel descubrimiento por el que la Academia Sueca concedió a Warren y Marshall el Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 2005 (16).

Conclusión: ¿desaparecerá la úlcera?

La dilatada historia de la úlcera, en la que el ácido y las bacterias han sido sus principales protagonistas, aparenta haber llegado a un final feliz con el abrazo del ácido y el *Helicobacter*. Para que la úlcera deje de molestar, la bacteria debe morir y el ácido rebajar su actuación. En el logro de este desenlace, una multitud de investigadores han contribuido con sus hallazgos, algunos fundamentales, recompensados con tres premios Nobel.

No me atrevo a predecir si estamos al final de la úlcera y de su desaparición como enfermedad. Es cierto que hoy los cirujanos apenas operan úlceras y los pacientes ulcerosos son menos frecuentes en las consultas de los países con elevado desarrollo económico. Sin embargo, la cifra de más de 2.000 millones de personas infectadas en el mundo, con su enorme capacidad expansiva por los flujos migratorios poblacionales, me permite predecir que la úlcera seguirá existiendo.

Bibliografía

1. Wolf S. The stomach. New York: Oxford University Press, 1965.
2. Vallejo-Nájera JA, Martínez Fornés S. La úlcera gastroduodenal. La enfermedad en los personajes de la historia. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 1987
3. Zunzunegui JA. La úlcera (Novela de humos). Barcelona: Editorial Planeta, S.A. 1996.

4. Martínez Pérez F, Neira-Reina F, Ortega-García J. Historia de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Nutrición. Madrid: Editores Médicos, S.A., 1997.
5. Reig Pastor F. Papel de la Infección en la Patogenia de la úlcera del estómago. Tesis del Doctorado en Medicina y Cirugía. Leída en Madrid en 1898 y editada por la Imprenta de Antonio López y Cia. (Valencia).
6. Bergmann GV. Funktionelle Pathologie. 2.^a ed. Berlín: Springer, 1936. (Bergmann Gv. Patología funcional. Madrid: Labor, 1940).
7. Rodríguez y Abaytúa N. Tratamiento de la úlcera péptica en plena actividad. Por el reposo absoluto de la funcionalidad gástrica mitigado por la alimentación rectal. Revista de Medicina y Cirugía prácticas. Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya, 1898.
8. Carro S. Tratamiento fisioterápico de la úlcera de estómago. Conferencia dada en el Instituto Rubio el 14 de marzo de 1918. Madrid: Tipografía Antonio, 1918.
9. Urrutia L. Enfermedades del estómago. 2.^a ed. Madrid: Editorial Calpe, 1925.
10. Dragstedt L. Vagotomy for gastroduodenal ulcer. *Ann Surg* 1945; 122: 973-989.
11. Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and physiology of digestion. Plattsburgh. New York: A. P Allen. Facsimile of the original edition of 1833 together with a biographical essay, A Pioneer American Physiologist by Sir William Osler. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1929.
12. Gregory H. Isolation and structure of urogastrone and its relation to epidermal growth factor. *Nature* 1975; 257: 325-327.
13. Marks I. The relationship of the acid output to the parietal cell population of the stomach. *Scott Med J* 1956; 1: 242-246.
14. Black J, Duncan W, Durant C, Ganellin C and Parsons M. Definition and antagonism of Histamine H₂ receptors. *Nature* 1972; 236: 385-390.
15. Marshall B, Warren JR Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-4.
16. Press Release. The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Disponible en: www.nobelprize.org.