

EDITORIAL

Reflexiones a propósito del Premio Nobel, el *Helicobacter pylori*, la úlcera péptica y los paradigmas científicos

Helicobacter pylori fue aislado por primera vez por Barry J. Marshall y J. Robin Warren en 1982. Esta bacteria fue descubierta accidentalmente por la incubación prolongada de un cultivo puro de una biopsia de la mucosa gástrica humana.^{1,2} Este acontecimiento y los estudios subsiguientes cambiaron radicalmente nuestro conocimiento actual sobre la gastroenterología y microbiología. Debido a esta importante contribución a la Ciencia Médica, estos dos investigadores australianos fueron galardonados con la distinción del premio Nobel de Medicina el 10 de diciembre del 2005. De los premios Nobel que se han recibido a lo largo de la historia cabe mencionar que por el descubrimiento de agentes etiológicos *per se*, éste es el segundo a 100 años de distancia, cuando el galardonado Robert Koch en 1905 hizo el descubrimiento de *M. tuberculosis*, responsable de la tuberculosis. La contribución en ambos investigadores será difícilmente repetida, dada la repercusión en la concepción de la enfermedad y el manejo terapéutico, entre otros.

H. pylori es una bacteria espiral, gramnegativa que habita entre el mucus y la superficie del epitelio gástrico bajo condiciones microaerofílicas. Su presencia en

la mucosa estomacal activa la respuesta inmune e inflamatoria al estimular la producción de citocinas por las células epiteliales. Esto origina un proceso inflamatorio crónico que trae por consecuencia el desarrollo de enfermedades gástricas severas como gastritis crónica atrófica, úlcera péptica y úlcera duodenal.³ Al presente, la infección crónica con *H. pylori* se considera como el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades más graves de mortalidad significativa⁴ como lo son: el desarrollo de linfoma derivado del tejido linfoide asociados a la mucosa gástrica (MALT)⁵ y adenocarcinoma gástrico.⁶

La infección con *H. pylori* constituye un importante problema mundial de salud pública, ya que el 50% de la población humana se encuentra crónicamente infectada por este patógeno. Cada año ocurren en el mundo por lo menos siete millones de casos de enfermedades gástricas, lo que tiene por resultado centenares de miles de muertes.⁷ El adenocarcinoma gástrico es la decimocuarta causa de muerte en el mundo, y con el envejecimiento de la población mundial se espera que para el año 2010 pase a ser la octava causa de defunción.

En México, las publicaciones científicas sobre *H. pylori* son escasas debido principalmente a que hasta hace pocos años no se le había dado la importancia que esta bacteria tiene en el desarrollo de enfermedades gastroduodenales. Los estudios epidemiológicos actuales sugerirían un alto riesgo de desarrollo de carcinoma gástrico en nuestra población, debido a la alta prevalencia de esta bacteria.⁸⁻¹⁰

Estudios realizados en Chiapas han reportado una prevalencia de *H. pylori* de 85% en adultos y de 30% en niños menores de edad; del mismo modo, estudios histológicos en pacientes mexicanos han encontrado una asociación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de tejido linfoide y carcinoma de estómago.¹¹ La información sobre el papel que *H. pylori* podría tener en la etiología de estas patologías en nuestro país es escasa. No obstante, en estudios realizados en diversas instituciones de salud (del sistema de seguridad social y públicas) se ha estimado que la prevalencia de la infección por *H. pylori* no es muy diferente entre personas con padecimientos gástricos sintomáticos, pacientes con gastritis crónica atrófica y aquellos que presentan algún tipo de neoplasia gástrica.¹²

Estos resultados y otros más, han sugerido una amplia diversidad genética de las cepas circulantes en México, con distintos grados de patogenicidad.¹³

La designación del premio Nobel a los investigadores descubridores del *H. pylori* es destacable desde diversos ángulos. Aquí comentaremos sobre algunos que parecen particularmente pertinentes:

El trabajo de investigación de Barry Marshall es uno que se desarrolló durante su residencia, es decir, su entrenamiento de posgrado como especialista, en Medicina Interna y Gastroenterología. Este aspecto debe destacarse: las actividades de posgrado en medicina, clínica o no, deben permitir mantener una actividad de investigación como la única fuente de un conocimiento trascendente. La lección es que el dedicarse a actividades clínicas no es un obstáculo para desarrollar una aportación científica de gran valía. Algunos de los ingredientes son: actitud crítica ante lo establecido, capacidad para identificar e interpretar los hallazgos de un estudio y disciplina para planear, conducir, concluir y publicar sus resultados.

Por su parte, la aportación de Robin Warren la hizo en su calidad de patólogo. El punto es destacable, ya que, ante los grandes desarrollos en el terreno molecular en biomedicina, parecían ya lejanos los tiempos del reconocimiento a actividades tan fundamentales como las de Golgi y Ramón y Cajal, Fibiger, y un tanto más tarde el grupo de Claude, de Duve y Palade, distinguidos con el mismo reconocimiento los años 1906, 1926 y 1974, respectivamente. Parece de plena justicia que la anatomía patológica, disciplina tan indis-

pensable para la comprobación de hipótesis surgidas en la práctica clínica, imagenológica o aun en el laboratorio, reciba ahora una justa apreciación.

Más allá de las personalidades de los premiados, la lección que ha dejado el descubrimiento del *H. pylori* como responsable de la úlcera gastroduodenal es la de ilustrar la derrota de un paradigma científico por uno mejor, convirtiéndose en un ejemplo de las revoluciones científicas propuestas por Thomas Kuhn:¹⁴ hasta antes de los trabajos de Marshall y Warren, la úlcera duodenal era el prototipo de las denominadas enfermedades psicosomáticas. Es decir, aquellas desencadenadas o agravadas por situaciones de estrés o conflicto emocional. Las evidencias eran múltiples: la sintomatología tenía exacerbaciones asociadas con momentos de conflicto y era predominante en sujetos sometidos a estrés. Por supuesto, el plan terapéutico incluía, siempre, alguna recomendación de intentar atenuar el impacto de tales situaciones en el organismo. Al revelarse el papel del *H. pylori*, no se relegó a un lugar secundario el papel del estrés en su génesis o agravamiento; simplemente, para infortunio de los enfermos, desapareció para todos fines prácticos y la úlcera duodenal pasó a ser una enfermedad infecciosa más, como la tuberculosis. Su tratamiento incluyó, por supuesto, antibióticos como el componente principal. Si bien aún existen voces que clamán por el componente psicosomático,¹⁵ ahora es cosa del pasado. No deja de ser paradójico que un avance científico indiscutible haya venido a menoscabar la trascendencia que el bienestar psicosocial de los enfermos tiene en la génesis y modulación de las enfermedades.

A propósito de Fibiger, premio Nobel en Medicina y Fisiología de 1926, constituye una lección de cómo, a pesar de los grandes cuidados y esfuerzos que hace la comisión encargada de la selección para el premio, pueden respaldarse hallazgos o descubrimientos falaces. Brevemente: Johannes AG Fibiger fue premiado por trabajos en los que consideraba haber demostrado el papel de un nemátodo llamado *Spiroptera carcinoma* (*o neoplastica*) en el desarrollo de una forma de cáncer gástrico de los roedores. Así ilustraba, supuestamente, cómo una infección parasitaria podía llevar a la transformación neoplástica. Pasaron muchos años de investigaciones por otros grupos que no pudieron corroborar los hallazgos de Fibiger por lo que, finalmente, fueron desechados, a pesar del Nobel.¹⁶ Posiblemente por ese traspiés, se piensa que la Fundación Nobel tardó casi 40 años en premiar una nueva investigación relacionada con el cáncer,¹⁻¹⁷ y otros 40 para premiar a otro patólogo, podríamos agregar nosotros.

Este mismo episodio puede explicar por qué, a pesar de que al *Helicobacter* se le intenta vincular causalmente con un sinnúmero de calamidades, que van desde el cáncer gástrico hasta la cardiopatía isquémica,¹⁸ pasando por la púrpura autoinmune¹⁹ y otras, la sobriedad del comité Nobel comenta: "Por el descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* y su papel en la gastritis y la úlcera péptica", no más. Si bien el conferenciante presentador del premio, Prof. Staffan Normark, habló de las posibles vinculaciones entre las infecciones crónicas y el cáncer, lo hizo argumentando un incremento en el riesgo y como un estímulo de investigaciones pendientes para entender mejor tal

asociación (<http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/presentation-speech.html>). Seguramente el futuro nos depara aún muchas más sorpresas en ese sentido, o sea el surgimiento de nuevos paradigmas.

REFERENCIAS

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
2. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, and Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloris* from human gastric mucosa. *Microbiol Lett* 1984; 25: 83-8.
3. Parsonnet J, Friedman GD, Vanderschot DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
4. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.
5. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warneke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
6. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*: the size of the problem. *Gut* 1998; 43(Suppl 1): S6-9.
7. The Eurogast Study Group (1993). *Lancet* 341; No 8857, pp. 1359-62.
8. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, Tapia-Conyer R, Munoz O. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178(4): 1089-94.
9. Torres J, Perez-Perez GI, Leal-Herrera Y, Munoz O. Infection with CagA+*Helicobacter pylori* strains as a possible predictor of risk in the development of gastric adenocarcinoma in Mexico. *Int J Cancer* 1998; 78(3): 298-300.
10. Camargo MC, Lazcano-Ponce E, Torres J, Velasco-Mondragon E, Quiterio M, Correa P. Determinants of *Helicobacter pylori* Seroprevalence in Mexican Adolescents. *Helicobacter* 2004; 9: 106-14.
11. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71(2): 297-301.
12. Lopez Carrillo L, Fernandez Ortega C, Robles Diaz G, Rascon Pacheco RA, Ramirez Iglesias T. Infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en México. Un reto para la prevención y control. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62(1): 14-18.
13. Ley C, Mohar A, Guarner J, Herrera-Goepfert R, Figueroa LS, Halperin D, Parsonnet J. Screening markers for chronic atrophic gastritis in Chiapas, Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(2): 107-12.
14. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. México: Fondo de Cultura Económica; 1971.
15. Levenstein S. Stress and peptic ulcer: life beyond *Helicobacter*. *BMJ* 1998; 316: 538-41.
16. Stolley PD, Lasky T. Johannes Fibiger and his Nobel Prize for the hypothesis that a worm causes stomach cancer. *Ann Intern Med* 1992; 116: 765-9.
17. Raju TNK. The Nobel chronicles. 1926: Johannes Andreas Grib Fibiger (1867-1928). *Lancet* 1998; 352: 1635.
18. Danesh J, Youngman L, Clark S, Parish S, Peto R, Collins R. *Helicobacter pylori* infection and early onset myocardial infarction: Case-control and sibling pairs study. *BMJ* 1999; 319: 1157-62.
19. Michel M, Cooper N, Jean Ch, Frissora Ch, Bussel J. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2004; 103: 890-6.



*Yolanda López Vidal

**Sergio Ponce de León,

* Programa de Inmunología Molecular Microbiana, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.

** Subdirección de Servicios Paramédicos, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Recibido el 15 de febrero de 2006.
Aceptado el 15 de febrero de 2006.