

## Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2005

### Un reconocimiento a la aguda observación clínica

Desde hace muchos años, los médicos han venido observando la presencia de bacterias espiraladas en el estómago. Por ejemplo, en Boston en 1940, A. Stone Freedberg, quien hoy tiene 97 años, identificó la presencia de bacterias curvas en el estómago de pacientes ulcerosos. Pero abandonó esas investigaciones cuando sus hallazgos no pudieron ser confirmados por otros científicos, lo que hizo que su mentor Herman Blumgart lo impulsara hacia áreas de investigación en las que los resultados fueran más sencillos de defender<sup>1</sup>. Así se multiplican las historias porque nunca lograron ser sistematizadas las publicaciones mediante las que se comunicaban esos hallazgos así como también el hecho de que la enfermedad ulcerosa se lograba curar mediante la administración de antibióticos, que provenían de los más diversos países. Es más, eran recibidas con un escepticismo generalizado.

Fue recién a partir de 1983 que la insistencia de los médicos australianos Barry J. Marshall y J. Robin Warren logró instalar la idea que una bacteria presente en el estómago era capaz de causar gastritis en muchos pacientes así como también úlceras gástricas y duodenales. Ese es el hallazgo que ha sido reconocido por la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2005 que, precisamente, cita la importancia de la observación por parte de mentes preparadas y de la tenacidad.

Al presentar a los premiados durante la ceremonia de entrega de la distinción en diciembre de 2005, el profesor Staffan Normark, integrante de esa Asamblea señaló: "En contra de los dogmas predominantes, ustedes han descubierto que una de las enfermedades más comunes e importantes entre las que afectan a la humanidad, la úlcera péptica, es causada por una infección bacteriana del estómago. Vuestro descubrimiento indica que este padecimiento crónico e invalidante, tan frecuente, puede ser permanentemente curado mediante antibióticos beneficiando así a millones de pacientes. Vuestro trabajo pionero ha estimulado también en todo el mundo la investigación destinada a comprender mejor la relación entre las infecciones crónicas y enfermedades como el cáncer<sup>3</sup>".

Esa historia –la del *Helicobacter pylori* que es la bacteria en cuestión– resulta apasionante porque pone de manifiesto los prejuicios que deben vencer quienes formulan planteos que se oponen a los dogmas predominantes en un determinado momento histórico. Fue en 1979 cuando Warren, quien se desempeñaba como patólogo en el Hospital Real de Perth, Australia, descubrió la presencia de una bacteria poco común alojada en las zonas inflamadas en las biopsias de mucosa gástrica extraídas de pacientes con gastritis. Como no podía ser de otro modo, ese hallazgo fue recibido con escepticismo pues, aunque la presencia de bacterias espiraladas en el estómago era conocida desde 1875, se las consideraba un artefacto puesto que era por todos aceptado que las bacterias no podían sobrevivir en el medio ácido gástrico. Sin embargo, Warren no se desmoralizó y, al continuar con sus investigaciones, confirmó que la presencia del germen era frecuente y que estaba estrechamente vinculada a un tipo específico de gastritis. Dos años más tarde, en agosto de 1981, Barry Marshall, un gastroenterólogo del mismo hospital, se aproximó a Warren requiriendo su consejo en un proyecto de investigación. El resultado de esa colaboración llegaría a concretar el que muchos consideran como el logro más significativo de la medicina australiana de los últimos decenios.

Warren y Marshall, nacidos respectivamente en 1937 y 1951, estudiaron un numeroso grupo de pacientes en quienes, mediante endoscopia gástrica, pudieron confirmar la vinculación de la gastritis

con la presencia de la bacteria. Rápidamente advirtieron que ésta se hallaba en todos los pacientes con úlcera duodenal, en la mayoría de quienes tenían úlcera del estómago y en la mitad de los pacientes con cáncer gástrico.

Un paso importante fue el dado en 1982 cuando lograron hacer crecer la bacteria en cultivo. Una vez más, intervino la suerte. Durante más de un año intentaron cultivarla sin éxito hasta que, en una semana de Pascuas los cultivos quedaron inadvertidamente en la incubadora. La prolongación del lapso utilizado hasta entonces, que era de dos a seis días, determinó el crecimiento exitoso y proporcionó la posibilidad de aislar el microbio. Se lo identificó como el *Helicobacter pylori*, debido a su forma helicoidal y a su hallazgo en el píloro.

La reacción de la comunidad científica fue de gran escepticismo porque durante años se venía sosteniendo que la úlcera era el resultado de la exagerada producción de ácido como consecuencia del *stress*, de la ingesta de alimentos agresivos para la mucosa gástrica y de otras causas similares. En ese contexto, proponer que se trataba de una enfermedad infecciosa equivalía a una herejía sin fundamento alguno. En 1983 Marshall presentó un resumen sobre sus hallazgos al congreso anual de la Asociación de Gastroenterología de Australia que fue rechazado. Es él mismo quien recuerda que entre 1983 y 1986 atravesó el periodo más difícil porque, cuando el trabajo lograba alguna difusión, la gente llamaba a su hospital lo que enfurecía a sus colegas. A pesar de esas y otras manifestaciones de rechazo, el grupo de Perth continuó reuniendo evidencia para fundamentar su teoría que sostenía que la infección por *H. pylori* causaba gastritis que, a su vez, podía generar úlceras en el revestimiento mucoso del estómago.

Considerando que no había mejor manera de demostrar su hipótesis, el propio Marshall ingirió un cultivo de la bacteria. A la semana comenzó con síntomas agudos de gastritis y las biopsias demostraron que había desarrollado tanto la infección con el *H. pylori* como una gastritis aguda. Recurriendo al bismuto –que hasta entonces se había utilizado para tratar las úlceras sin conocer su mecanismo de acción– y a los antibióticos, logró erradicar por completo la bacteria y mejorar.

Al trabajo original de Warren y Marshall, publicado en *The Lancet* en 1984<sup>2</sup>, siguió entre 1985 y 1987 el análisis del empleo de antibióticos como tratamiento de la úlcera. Comprobaron que el 80 % de los pacientes curaba de manera permanente acompañando a la erradicación del *H. pylori*, lo que replanteó de manera radical el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. Los antibióticos son hoy aceptados como el componente esencial en ese tratamiento, que ha transformado una enfermedad crónica y recidivante en una enfermedad curable.

Warren demostró que la bacteria se aloja en el epitelio superficial cubierta de una gruesa capa de mucus, lo que le permite sobrevivir en el ambiente ácido del estómago. Encontró también que sintetiza en gran cantidad una enzima que descompone a la urea en amoníaco y anhídrido carbónico, formando una capa alcalina protectora en torno a la bacteria. Precisamente fue el hallazgo de esta ureasa, lo que permitió desarrollar una prueba que hace posible contar con el diagnóstico de la infección a los pocos minutos de realizada la biopsia de la mucosa gástrica y comenzar así de inmediato el tratamiento. También se desarrolló un análisis no invasivo que permite establecer la presencia de ureasa en el estómago, y por ende del *H. pylori*, basado en la ingestión de urea radioactiva y determinando la concentración de anhídrido carbónico en el aire espirado.

La acumulación de estas evidencias, hizo que comenzara a ceder la resistencia inicial, motivó a otros investigadores a volver su atención hacia esta cuestión, lo que produjo un crecimiento exponencial de los estudios destinados a demostrar la relación entre la patología digestiva y el *H. pylori*, germen cuya presencia se observa en 9 de cada 10 úlceras. Ya se han publicado sobre el tema miles de trabajos científicos, se han convocado innumerables reuniones internacionales y la asociación de la bacteria con la enfermedad ulcerosa también ha dado origen a una industria floreciente tanto en lo que respecta al diagnóstico de la enfermedad como a su tratamiento con antibióticos. La investigación en este campo

ha permitido avances importantes que van desde la biología molecular, identificando los mecanismos de protección de la bacteria así como los vinculados con su interacción con la mucosa gástrica, hasta el estudio de migración de poblaciones, que pueden ser seguidas por las variaciones en la constitución genética del *H. pylori* que las infecta. En 1997, se identificó el genoma completo del microorganismo, resultado del trabajo cooperativo de 42 autores en seis laboratorios de todo el mundo.

Warren y Marshall pasaron de ser objeto de desconsideración y mofa a recibir las más importantes distinciones como los premios Warren Alpert en la Universidad de Harvard, Paul Ehrlich en Alemania, Honrad Walter Florey en Australia, Lasker y Benjamín Franklin en los EE.UU., entre muchos otros. Esta historia tan curiosa, culmina ahora con el Premio Nobel compartido por ambos investigadores, que ya les había sido reiteradamente augurado debido al innegable impacto de su hallazgo. En los últimos años, se reunían a tomar cerveza en la fecha en que era anunciado el Premio Nobel esperando la noticia que finalmente llegó en octubre de 2005.

Una cuestión importante señalada por la Asamblea Nobel, es que el descubrimiento que una de las enfermedades más frecuentes en la humanidad, la úlcera péptica, tiene un origen microbiano y puede ser curada de manera rápida con importantes beneficios económicos y sociales, ha estimulado la búsqueda de gérmenes como posibles causas de enfermedades inflamatorias crónicas como, entre otras, la aterosclerosis. Si bien no se cuenta aún con respuestas definitivas, datos recientes sugieren que una alteración en el reconocimiento de productos microbianos por parte del sistema inmunológico humano puede contribuir al desarrollo de esas enfermedades. "El descubrimiento del *H. pylori* ha permitido una mejor comprensión de la vinculación entre la infección crónica, la inflamación y el cáncer", dice la Asamblea Nobel para destacar las implicancias generales del hallazgo que reconoció en 2005.

Esta distinción tiene además la virtud de premiar la investigación realizada por clínicos observando pacientes en el transcurso de su tarea cotidiana. En una época como la actual en la que la creación científica parece ser sólo posible si se involucra una estructura casi industrial, la historia del *H. pylori* demuestra el poder de la observación y la creatividad de un solo individuo apoyado en tecnologías sencillas. También muestra el resultado de persistir en el esfuerzo y de defender los hallazgos ante la incredulidad de la comunidad científica. Son muchos los ejemplos de científicos que recibieron el Premio Nobel por descubrimientos que al comienzo concitaron rechazo, como es el caso, entre otros, de Severo Ochoa, Murray Gell-Mann, Arne Tiselius, Hans Krebs, Klaus von Klitzing e Hideki Yukawa. Resulta oportuna la afirmación de Albert Szent Györgyi, también Premio Nobel: "El descubrimiento consiste en ver lo que todos han visto y pensar lo que nadie pensó".

La ciencia es una actividad humana y como tal, requiere de todas las condiciones necesarias para concretar cualquier emprendimiento encarado por los seres humanos. La curiosidad, el deseo de comprender y la voluntad de perseguir las ideas hasta el final, desempeñaron un papel central en esta historia. Sobre todo, esta historia es aleccionadora en el campo de la medicina porque destaca la importancia de mantener la mente abierta a las propuestas acerca del origen de las enfermedades en general aun frente a teorías que, en el contexto de las predominantes, parecen disparatadas. A veces, como en este caso, pueden no serlo.

Guillermo Jaim Etcheverry

e-mail: jaimet@mail.retina.ar

1. Marshall B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. *Clin Med (JRCPL)* 2002; 2:147-52. En: [www.medmicro.wisc.edu/graduate/courses/740/pdf/Helicobacter\\_Review.pdf](http://www.medmicro.wisc.edu/graduate/courses/740/pdf/Helicobacter_Review.pdf); consultado el 26-2-06.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1 (8390):1311-5.
3. Normak S. Presentation speech. En: <http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/presentation-speech.html>; consultado el 28-2-2006.