



Universidad de Oviedo

INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.

**EXPLICACIÓN CIENTÍFICA EN MEDICINA. APLICACIÓN A LA
ETIOPATOGENIA DE LA ÚLCERA GASTROINTESTINAL**

Raquel María Fresnedo Pérez



Universidad de Oviedo

INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.

**EXPLICACIÓN CIENTÍFICA EN MEDICINA. APLICACIÓN A LA
ETIOPATOGENIA DE LA ÚLCERA GASTROINTESTINAL**

Raquel María Fresnedo Pérez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: EXPLICACIÓN CIENTÍFICA EN MEDICINA. APLICACIÓN A LA ETIOPATOGENIA DE LA ÚLCERA GASTROINTESTINAL.	Inglés: SCIENTIFIC EXPLANATION IN MEDICINE. APPLICATION TO THE ETIOPATHOGENIA OF GASTROINTESTINAL ULCER.
2.- Autor	
Nombre: RAQUEL MARÍA FRESNEDO PÉREZ	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Medicina	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Medicina	

RESUMEN (en español)

La explicación científica cuenta con varios componentes, entre los cuales se halla el de causalidad, de capital importancia dado que la mayor parte de las explicaciones son de índole causal. En la causalidad se hallan diferentes vertientes, a saber, causalidad determinística y causalidad probabilística, siendo esta última de especial interés en el estudio de las explicaciones en los sistemas biomédicos, frecuentemente sujetos a procesos estocásticos. Ya que en la explicación científica existe un componente humano y, por extensión, social, se analiza la relación entre ciencia y sociedad para llegar a la disección misma del concepto de ciencia a través de las diferentes corrientes de pensamiento en Filosofía de la Ciencia. El estudio de las mismas y de sus puntos débiles desemboca en el nuevo experimentalismo, modelo actualmente en boga; y que resulta fácilmente adaptable al funcionamiento de la ciencia médica en nuestros días, aspecto que se analiza al considerar las vertientes científica y social de la Medicina.

La hipótesis de la Tesis tiene un doble componente: por una parte se pregunta si un descubrimiento científico puede cambiar el pensamiento etiopatogénico de modo tal que esto se traduzca en un cambio radical en la praxis médica; por otra parte, si el descubrimiento del *Helicobacter pylori*, se ajusta a este perfil de cambio revolucionario y cuáles son las razones para considerarlo como tal. Para verificarla hemos descrito el cambio del pensamiento científico, y su reflejo subsiguiente en la praxis de la Medicina; ya que la respuesta a la hipótesis vendrá dada por el descubrimiento del *Helicobacter pylori* y las consecuencias que esto tuvo en la concepción de la etiología, fisiopatogénesis y tratamiento de la gastritis y la úlcera gastroduodenal, de inmensa prevalencia.

Se describe la secuencia de hechos que llevaron al cambio del pensamiento científico en lo referente a la etiopatogenia de la úlcera, tal como se cuestiona en el primer componente de la hipótesis, desde la constitución del equipo de investigación, encabezado por los doctores Barry J. Marshall y J. Robin Warren a la concesión del Premio Nobel a su trabajo, pasando por la publicación de sus estudios y las reacciones que éstos suscitaron en la comunidad científica y en la propia sociedad del momento. A la luz de estos hechos, puede afirmarse que, en efecto, el descubrimiento del *Helicobacter pylori* supuso un cambio revolucionario en el pensamiento etiopatogénico de la úlcera. Esto ha tenido una traducción más que evidente en la praxis médica, puesto que ha condicionado la creación de nuevos protocolos de tratamiento radicalmente diferentes a los previos, hecho constatable por la simple observación de las guías clínicas vigentes antes y después del descubrimiento de la bacteria y su aceptación por parte de la comunidad científica.



Todo el proceso de descubrimiento del *Helicobacter pylori* puede tomarse como ejemplo de la producción de una nueva explicación científica en Medicina, enmarcado en el modelo de la relevancia estadística como generador de la explicación; siguiendo el esquema de la explicación cognitivo-social integrada en su efecto de cambio de paradigma; y amparado en el nuevo experimentalismo como muestra de que la experimentación (con todos los condicionantes a los que ha de obedecer) publicada y reproducible actúa como motor del cambio de pensamiento.
Concluimos que el descubrimiento científico que describimos provocó un cambio en el pensamiento etiopatogénico y la praxis médica.

RESUMEN (en Inglés)

Scientific explanation includes several components, among which is found causality, actually important since most explanations are causal kind. In causality different aspects are found, as deterministic causality and probabilistic causality, being this last one of special interest in the study of scientific explanation of biomedical systems, usually subject to stochastic processes. Considering that in scientific explanation there is a human and, at large, social component, relationship between science and society is analyzed to arrive to the dissection of the concept of science through different currents of thought in Philosophy of Science. The study of themselves, and their weak points, leads to new experimentalism, model currently in vogue; and which results to be easily adaptive to the functioning of medical science nowadays, which is analyzed considering the scientific and social aspects of Medicine.

The hypothesis of the Thesis has a double component: on one side is wondered if a scientific discovery may change the etiopathogenical thinking somehow it leads to a radical change in medical praxis; on the other side, if the discovery of *Helicobacter pylori* is one of those revolutionary changes and which are the reasons to consider it like that. To verify it, we have described the change in scientific thought, and its subsequent reflection in medical praxis; given the answer to hypothesis by the discovery of *Helicobacter pylori* and the consequences it had to the conception of etiology, pathogenesis and therapeutics of gastritis and peptic ulceration, whose prevalence is huge.

The sequence of events that lead to the change in scientific thought referring to peptic ulceration etiopathogenia, as is questioned in the first component of the hypothesis, are described since the establishment of the research team, headed by doctors Barry J. Marshall and J. Robin Warren, to the concession of the Nobel Prize to their work, going ahead the publication of their studies and the reactions susciited by them among the scientific community and the current society. In the light of those facts, it is possible to state that, in effect, the discovery of *Helicobacter pylori* supposed a revolutionary change in etiopathogenical thought of peptic ulceration. This has had a more than evident translation in medical praxis, since it has conditioned the creation of new guidelines for therapeutics radically different from the previous ones, fact that can be observed comparing the clinical guidelines before and after the discovery of the bacteria and its acceptance by the scientific community.

The process of the discovery of *Helicobacter pylori* can be taken as an example of production of a new scientific explanation in Medicine, framed in the statistical relevante model as generative of the explanation; following the schema of the integrated cognitive-social explanation in its effect over the change of paradigm; and enshrined in new experimentalism as proof that shows that experimentation (with all the determinants it has to obey) published and reproducible, acts like the engine of the change of thought.

We conclude that the scientific discovery we describe caused a change in the etiopathogenic thought and in the medical praxis.

Índice

Prólogo.....	11
1- Introducción.....	13
1.1- La explicación de la explicación.....	13
1.1.1- El componente semántico.....	14
1.1.2- El componente causal.....	15
1.1.3- El componente unificadorio.....	15
1.1.4- El componente lógico.....	16
1.1.5- El componente comparativo-evaluacional-inductivo.....	16
1.1.6- El componente del “trasfondo del texto explicatorio ideal”	17
1.2- La causa.....	19
1.2.1- Causalidad determinística y causalidad probabilística.....	19
1.2.1.1- Causalidad determinística.....	19
1.2.1.2- Causalidad probabilística.....	23
1.2.2- Consideraciones sobre causalidad en Biología y Medicina.....	25
1.3- Explicaciones en Ciencia: modelos y esquemas.....	34
1.3.1- Modelos generales de explicación en Ciencia.....	34
1.3.1.1- El modelo deductivo-nomológico.....	34
1.3.1.2- El modelo deductivo-estadístico y el modelo inductivo-estadístico.....	37
1.3.1.3- El modelo de relevancia estadística.....	40
1.3.2- Esquemas de explicación en Ciencia.....	44
1.3.2.1- El esquema de la explicación lógica.....	44
1.3.2.2- El esquema de la explicación cognitiva.....	45
1.3.2.3- El esquema de la explicación social.....	47
1.3.2.4- El esquema de la explicación cognitivo-social integrada.....	48
1.4- El papel social de la ciencia.....	53
1.4.1- La Sociedad necesita Ciencia.....	53
1.4.2- La Ciencia necesita Sociedad.....	57
1.4.3- Ciencia y Sociedad.....	60
1.5- Aspectos básicos de la Ciencia.....	62
1.5.1- Empezar por el principio.....	63
1.5.2- La inducción y otros desastres.....	68
1.5.3- El pantano de Popper: el falsacionismo.....	69
1.5.4- Estructuras, paradigmas, revoluciones y programas.....	71
1.5.5- Anarquía, probabilidad y experimento.....	76
1.5.6- Realismo y antirrealismo.....	84
1.5.7- Conclusiones.....	87
1.6- Medicina, Ciencia y Sociedad.....	88
1.6.1- El tiempo y la Medicina.....	89
1.6.2- ¿Es la Medicina una ciencia?.....	93
1.6.3- Revoluciones en Ciencia y revoluciones en Medicina.....	96

2-Antecedentes y estado actual del tema.....	98
2.1-Aproximación al tema concreto de la tesis.....	98
2.1.1-Sobre las definiciones de Ciencia.....	98
2.1.1.1- Sobre una definición conceptual de Ciencia.....	98
2.1.1.2- Sobre una definición de Ciencia como actividad.....	100
2.1.1.3- Aproximación a la definición de Ciencia desde una perspectiva social.....	101
2.1.1.4- La Ciencia y la Filosofía desde la Medicina.....	104
3- Hipótesis y objetivos.....	109
3.1- La hipótesis.....	109
3.2- Objetivos.....	109
3.2.1- Objetivos generales.....	109
3.2.2- Objetivos particulares.....	110
4- Material y método.....	111
5- Resultados	120
5.1- ¿Por qué la úlcera?.....	120
5.1.1- La úlcera péptica hoy.....	120
5.1.2- La úlcera péptica ayer.....	123
5.2- La úlcera péptica en la literatura científica.....	132
5.3- De la bacteria espiral a la etiología de la úlcera péptica.....	139
5.3.1- La constitución de la sociedad Marshall-Warren.....	139
5.3.2- El cultivo, el bautismo y el primer ataque.....	140
5.3.3- Peligra la vida del artista.....	145
5.3.4- La tormenta.....	148
5.3.5- El impulso.....	151
5.3.6- La última publicación y la victoria.....	154
5.3.7- A tener en consideración.....	156
6- Discusión.....	159
6.1- Sobre cómo sucedió todo.....	159
6.1.1- Antes de la nueva hipótesis: el paradigma ácido.....	159
6.1.2- La bacteria que siempre había estado allí.....	163
6.1.2.1- Fases de descubrimiento y ámbito de las mismas.....	164
6.1.2.2- El comienzo de la colaboración.....	169
6.1.3- Carcoma en los pilotes de Popper.....	176
6.1.4- La balanza se inclina.....	182
6.2- Sobre el modelo de la explicación.....	184
6.3- Sobre el cambio de paradigma.....	187
7- Conclusiones.....	193

8- Limitaciones.....	195
Anexos.....	197
Glosario.....	225
Bibliografía.....	232

Prólogo

Yo soy médico. Una afirmación sencilla, verdadera, por otra parte, si atendemos al título que me faculta para ejercer la Medicina; y, sin embargo, encierra una serie, diría infinita, de preguntas cuyas respuestas generan nuevas cuestiones, que se encadenan y entrelazan, vuelven al inicio, se anudan y continúan en otra dirección, formando una maraña que se antoja inextricable... Aunque siempre se puede empezar por uno de los hilos.

Mi hilo empieza en mí, en lo que yo soy. Según la Real Academia Española, una “persona legalmente autorizada para profesar y ejercer la Medicina”, siendo la Medicina la “ciencia y arte de precaver y curar las enfermedades del cuerpo humano”. Podría quedarme así, precaviendo y curando las enfermedades del cuerpo humano, pero... ¿ahí se acaba mi hilo? ¿O es sólo un primer cabo? Hay varias palabras en las que pararse porque... ¿qué es la Ciencia? ¿y las enfermedades? ¿y...?

Si vuelvo al diccionario, la definición de Ciencia me deja aún peor: del latín *scientia*, la primera acepción es “conjunto de conocimientos obtenidos mediante la observación y el razonamiento, sistemáticamente estructurados y de los que se deducen principios y leyes generales”... Dejo de lado las sucesivas, más profanas, pero esta nueva definición trae consigo una avalancha de nuevas preguntas: ¿conocimiento? ¿observación? ¿razonamiento? ¿estructuración sistemática? ¿deducción? ¿principios? ¿leyes generales?... Es más, ¿observación de qué? ¿razonamiento cómo? ¿estructuración en base a qué sistema? Porque... ¿qué es un sistema? Y... ¿por qué son generales esas leyes?

Un buen nudo, para empezar, con varios cabos de los que tirar... La Medicina y la Ciencia pueden definirse con una frase, pero, desde luego, ninguna de ellas puede entenderse sólo con eso. Se requieren muchas palabras, cada una de ellas con un

significado complejo, significado que debe quedar bien claro antes de seguir, para no enredarse, para progresar.

Tampoco pretendo una visión diáfana de la Ciencia... Me quedaré con la parte de la misma que atañe a la Medicina, a lo que ésta es, a cómo empezó, a cómo funciona, cómo cambia, cómo avanza... Y cuando llegue a alguna conclusión, la buscaré en la realidad, a ver si todo lo anterior es cierto... Aunque esto... ya es adelantarse, probablemente ya sea Ciencia... Y no conviene adelantarse, sin necesidad de bibliografía, el saber popular lo avala: la Paciencia es la madre de la Ciencia.

1-Introducción

1.1- La explicación de la explicación

En la definición de Ciencia hay una coma: “conjunto de conocimientos obtenidos mediante la observación y el razonamiento, sistemáticamente estructurados y de los que se deducen principios y leyes generales”. Bien, quedémonos con la primera parte: el conocimiento, “lo que se sabe”, se empieza a saber porque se observa. El observador, que en esta tesitura seguramente podamos llamar científico, mira el mundo. Se fija en los detalles. Repara tal vez en un hecho, un suceso. Le intriga. La Ciencia empieza con un ¿por qué pasa eso? El siguiente paso es el razonamiento; esto es, dar una respuesta a ese porqué.

Hay que irse al otro lado de la coma para saber cómo se debe responder. Atendamos al complemento circunstancial “sistemáticamente estructurados”: se refiere a los conocimientos, pero, ya que sabemos que éstos provienen de la observación y el razonamiento, necesariamente ha de haber una estructuración sistemática en el mirar y el pensar que los haga eficaces como germen de la explicación.

Y por supuesto que la hay. Si atendemos a Schaffner¹, la explicación científica se compone de varias partes necesarias para su consistencia, que podemos estudiar separadamente sobre el papel.

Ciertamente, Schaffner habla de la explicación científica en el contexto de “un sistema biomédico”, que felizmente es el que nos ocupa; y apela a un sistema de modelo causal que instaure generalizaciones para la aplicación tanto en un sentido amplio como concreto; esto es, el tal sistema debería ser un conjunto de conocimientos verdaderos, que den razón de la causa por la que suceden las cosas, de modo que sirva para explicar tanto un suceso concreto como una serie de ellos. En

¹ Schaffner KF, Discovery and Explanation in Biology and Medicine. The University Chicago Press; 1993. p. 263-5.

este sentido, propone la noción de “modelo teórico”, que define como un tipo de sistema cuyas características vienen dadas por una definición explícita que comprende series de generalizaciones (o aseveraciones) cuyo sumatorio es el sistema (biomédico) a explicar.

Resulta denso, como primera aproximación, razón por la cual es necesario desglosar los componentes de la explicación:

1.1.1- El componente semántico:

Las explicaciones están hechas de palabras. Y cada una de ellas tiene un significado concreto. De aquí volvemos al modelo teórico de Schaffner, que él propone como “noción”, esto es, la idea, el conocimiento que tenemos sobre el término; así pues, la noción de modelo teórico se corresponde con la definición que aporta del mismo, lo que “significa”.

Desde un punto de vista más pragmático, supongámonos ante un fenómeno a explicar, que ortodoxamente llamaremos *explanandum*. Podemos proponer un sistema que lo explique. Para que este sistema sea realmente explicatorio del fenómeno debe satisfacer el conjunto de aseveraciones que componen el *explanandum*; de hecho, el sistema es tal si y sólo si satisface dicho conjunto.

Esto no deja de ser una hipótesis. Es decir, ante un hecho, ofrecemos una explicación, que resulta ser un sistema que satisface todas las condiciones del fenómeno; pero... puede no ser cierto. De este modo, en realidad, el sistema solamente constituye la explicación del fenómeno si se confirma la hipótesis teórica que propone. Si la confirmación no es posible, hablaríamos de potencialidad; esto es, si la hipótesis es potencialmente cierta, apoyada en mayor o menor grado por el conocimiento vigente, el sistema sería potencialmente explicatorio del fenómeno.

Con lo anterior, este componente de la explicación se acerca mucho a la concepción semántica que tenemos acerca de la teoría científica.

1.1.2- El componente causal:

Responder al porqué de un fenómeno tiene mucho que ver con saber “qué” lo ha causado. Como si, en lenguaje vulgar, dijésemos “las cosas no pasan por nada”. Prefiero seguir abrazándome a la Biología y la Medicina, otras áreas de la Ciencia me son demasiado extrañas como para acercarme a ellas en este sentido.

Pues bien, en lo que concierne a la Biología y la Medicina, las explicaciones son típicamente causales, en la forma de “el proceso X causa el efecto Y”. Dicho así, parece extremadamente sencillo entender la causalidad... Nada más lejos de la realidad, pues, a mi modo de ver, es el punto de apoyo del sistema, sin el cual la explicación es imposible. Consta, además, de dos subcomponentes, causalidad determinística y causalidad probabilística, que se relacionan entre sí y que deberemos analizar. Dada pues, su relevancia, considero que se merece un capítulo propio donde poder extendernos en su estudio.

1.1.3- El componente unificador:

El universo no es un limbo. No sucede que, existiendo una causa resulte un evento que podamos explicar con nuestro sistema teórico, quedarnos felices y relajados, y dirigir nuestra atención a otro fenómeno y su causa. En el universo los fenómenos se interrelacionan, y, del mismo modo que entendemos que un evento es causa de otro, y éste a su vez da un nuevo resultado, también hemos de ser conscientes de la realidad de la coexistencia; un fenómeno sucede parejamente y, en cierto modo, porque sucede otro (y a la inversa). Siendo así, no podemos apelar a la causalidad como pilar único de la explicación...

Vemos así que algunos sistemas incluyen generalizaciones que son enunciados de coexistencia. Podríamos, en este sentido, considerar los eventos coexistentes como aspectos de un único fenómeno, de modo que el sistema sería científicamente legítimo si unifica todos los aspectos dichos. Este sistema no constituye una

explicación en sí mismo, pero sí sirve como enunciado provisional sobre el que construir explicaciones más exhaustivas que incorporen el componente causal.

1.1.4- El componente lógico:

La lógica se le supone al científico del mismo modo que el valor a los soldados. Viene de serie. Y menos mal, porque en Biología y Medicina las conexiones entre el sistema y el *explanandum* a menudo pueden entenderse en términos de lógica deductiva; partiendo de que las explicaciones en los sistemas biomédicos (los llamaremos SBM en lo sucesivo) suelen ser de tipo causal, con lo que el constructo del *explanandum* sería la consecuencia causal de las premisas del sistema.

Existen, por otra parte, sistemas que involucran supuestos probabilísticos y el *explanandum* es un evento singular (o conjunto de eventos singulares). En estos casos, las conexiones lógicas entre el SBM y el *explanandum* son de soporte inductivo. Conviene recordar aquí que la lógica deductiva infiere información de la generalidad a lo concreto, mientras que la lógica inductiva lo hace de la manera inversa, esto es, partiendo de un suceso concreto, extrapola información generalizable en términos probabilísticos.

1.1.5- El componente comparativo-evaluacional-inductivo:

Llegados a este punto, se hace necesario invocar a Bayes. Porque cualquier soporte inductivo, mencionado en el apartado anterior, debe ser considerado en los términos de su teorema. Hagámoslo fácil: según el teorema de la probabilidad total, a partir de la probabilidad de que ocurra un suceso A, calculamos la probabilidad de que ocurra un suceso B (que estaría vinculado a A); el teorema de Bayes da la vuelta a lo anterior y estima la probabilidad de que, habiendo ocurrido B, haya ocurrido A, relacionándola además con la probabilidad de ocurrencia de A sin B.

Esto es de incalculable valor en la comprensión de la causalidad, puesto que en la realidad, a menudo el científico funciona “bayesianamente”: observamos un evento y buscamos una explicación, partiendo de que el evento ha efectivamente sucedido. Y, como decíamos en el primer apartado, nuestra hipótesis no siempre es demostrable; y en muchos casos el sistema ha de considerarse como potencialmente explicatorio. Entre ellos están los casos mencionados en el apartado anterior, aquellos en los que están involucrados supuestos probabilísticos. Pues bien, son estos casos los que apelan a un tratamiento bayesiano de sus sistemas para darles el soporte lógico inductivo que requieren para ser considerados explicaciones potenciales. Voilà. (Del mismo modo que relacionamos el teorema de Bayes con la lógica inductiva, en cierto modo podemos plantear lo propio con el teorema de la probabilidad total respecto a la lógica deductiva, ya que ambas funcionan “inversamente”).

Al inicio del apartado, hablábamos de soporte inductivo. Pues bien, la noción de soporte en estos términos hace necesario invocar ahora a Van Fraassen; para construirla nos basamos en su “doble comparativa”: para una explicación dada, comparamos un *explanandum* con su contraste de clase en los términos del soporte dado (por la explicación) e, implícitamente, comparamos también explicaciones rivales para el *explanandum* en cuestión (en realidad, el contraste de clase sería el set de alternativas a la explicación dada). La comparación implícita de explicaciones es, pues, la base de la noción de “soporte”, que, a su vez, es lo que introduce el componente evaluacional de las explicaciones.

1.1.6- El componente del “trasfondo del texto explicatorio ideal”:

A estas alturas, ya está bastante claro qué es y cómo debe ser una explicación científica. Sin embargo, volviendo al tercer punto, retomemos la idea de Universo, en el cual suceden los fenómenos, que coexisten, se interrelacionan, dan lugar unos a otros... Teniendo esto en cuenta, cualquier explicación que demos para un fenómeno, en realidad lo es para un aspecto parcial de una historia completa, que es la del Universo, conjunto de todos los sucesos (y esto ya está inventado en Estadística).

Railton, en su texto de 1980² propuso la diferenciación entre “texto explicatorio ideal” (TEI) e “información explicatoria”(IE). Ante un *explanandum*, el TEI nos ofrecería todas las conexiones causales y nómicas relevantes para su ocurrencia. Sobre esto Salmon escribió en su texto de 1989³ que resultaría tremendamente largo y complicado al contener “todos los aspectos objetivos de la explicación; no afectados por consideraciones pragmáticas”. Estas consideraciones pragmáticas que menciona Salmon adquieren relevancia al considerar la IE, en la cual el contexto, los intereses y el conocimiento de fondo determinan qué aspectos del TEI serán tenidos en cuenta. De esta forma; concilia el constructo objetivo de explicación y el propuesto por pragmáticos como Van Fraasen; añadiendo además que aceptar la idea de TEI puede servir para crear un acercamiento entre las aproximaciones causal-mecánica y unificatoria de la explicación (de las que hablaremos más adelante); teniendo en cuenta que una u otra serán adecuadas según se tomen unos u otros aspectos del TEI, llegando de esta manera a un consenso satisfactorio entre ambos planteamientos.

De esta manera, aceptamos, casi románticamente, la idea de una “explicación ideal”, que sería del Universo, de la cual nos limitamos a extraer explicaciones específicas, para fenómenos concretos, que, además, suelen estar afectados por intereses pragmáticos (observamos lo que nos llama la atención y sobre lo observado nos esforzamos en explicar aquello que nos interesa). Para no caer, pues, en el vil pragmatismo, quedémonos con esa idea de la “explicación ideal”, inmensa y desinteresada.

² Tomado de Schaffner op. cit. p. 318.

³ Tomado de Schaffner op. cit. p. 318.

1.2- La causa

La causa. Tenemos noción de lo que es, intuitivamente podríamos definirla; diríamos que es el origen de algo, lo que da lugar a un suceso, que llamaríamos su efecto. A estas alturas, ya sabemos que la causalidad es uno de los componentes de la explicación científica, así que no podemos quedarnos satisfechos con la definición y prescindir de un análisis un poco más detallado.

En el capítulo anterior se exponía que el componente causal de la explicación científica consta de dos subcomponentes, a saber, causalidad determinística y causalidad probabilística. Procede pues, comenzar por un estudio por separado de cada uno de ellos para poder hallar las relaciones que los unen y llegar así a un entendimiento adecuado de la causalidad como parte de la explicación en Ciencia.

1.2.1- Causalidad determinística y causalidad probabilística

1.2.1.1- Causalidad determinística

Podemos empezar mentando a Hempel, que en su obra de 1965 *Aspects of Scientific Explanation*⁴, expone que la conexión causal puede ser representada en leyes generales, proponiendo las condiciones iniciales como antecedentes causales; de modo que, ante las leyes, las condiciones iniciales son suficientes para un efecto, que constituiría el *explanandum* en cuestión.

Esto nos remite inmediatamente a los fundamentos de la lógica deductiva (veíamos que a partir de unas leyes generales, podemos aplicar el conocimiento a un caso concreto, que sería el dado por las condiciones iniciales del fenómeno a estudio); y así ha de ser, pues el pensamiento hempeliano se ajusta perfectamente al modelo

⁴ Tomado de Schaffner op. cit. p. 271; Hempel, CG. La Explicación científica. Estudios sobre la filosofía de la ciencia. Paidós, Barcelona, 2005.

deductivo-nomológico de explicación científica (veremos los modelos de explicación científica más adelante, baste de momento lo de “deductivo”).

Las ideas de Hempel también se aplican a secuencias de eventos; serían las llamadas “explicaciones genésicas”; en las cuales cada suceso se muestra como conductor del siguiente y unido al anterior en virtud de principios generales que hacen que ocurra el último y al menos razonablemente probable para el supuesto dado; lo que, de otro modo, puede ser visto como un tipo de explicación causal secuencial⁵.

Hempel habla de la causalidad como puramente determinística. Bien, pasemos por el determinismo aunque sea de puntillas: de modo un poco profano, podríamos decir que se trata de una visión de la causalidad basada en el “principio de razón suficiente” de Leibniz⁶, en virtud del cual cada suceso tiene una causa determinada que es suficiente y necesaria para él; y si un suceso nos pareciera azaroso, sería en todo caso porque nuestra capacidad de análisis es limitada, no porque no tenga su propia causa:

“Nuestros razonamientos están fundados sobre dos grandes principios: el de contradicción, en virtud del cual juzgamos falso lo que implica contradicción, y verdadero lo que es opuesto o contradictorio a lo falso, [...] y el de razón suficiente, en virtud del cual consideramos que no podría hallarse ningún hecho verdadero o existente, ni ninguna enunciación verdadera, sin que haya una razón suficiente para que sea así y no de otro modo. Aunque estas razones en la mayor parte de las cosas no pueden ser conocidas por nosotros.”

Leibniz G. Monadología; 1715

De acuerdo con esto, la causa sería inmediatamente anterior en el tiempo al efecto, que acusa todas las propiedades inherentes a la causa, de modo que *causa aequat effectum* (la causa es equivalente al efecto), lo que genera una suerte de ecuación de manera que sería posible la inferencia de un polo de la misma al otro. Esto

⁵ Schaffner op. cit. p. 271.

⁶ Leibniz G. Monadología y discurso de la metafísica. Sarpe, Madrid 1985.

plantea el problema de que, por una parte, la posibilidad de inferencia de un polo a otro de la ecuación supone un apoyo para los razonamientos deductivos e inductivos; mientras que por otra iguala en cierto modo causa y efecto al hacerlos equivalentes y... Ojalá fuese así. Medicina y Biología están plagadas de ejemplos en los cuales la relación entre causa y efecto no es una línea perfecta, única y bidireccional. Veamos el caso del tabaquismo: fumar provoca cáncer de pulmón. Esto es una realidad comprobada, y aquí terminaría la causalidad desde un punto de vista determinístico. Pero fumar no siempre provoca cáncer de pulmón. Y el cáncer de pulmón también aparece en ausencia de exposición al humo del tabaco. Por otra parte, fumar también provoca enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aunque es bien sabido que ésta puede tener otras causas. Y también uñas amarillas, aunque las uñas pueden ponerse amarillas por múltiples razones.

Así las cosas, aunque en Medicina y Biología las explicaciones son típicamente causales, es evidente que no pueden basarse en una concepción puramente determinística de la causalidad puesto que ésta resulta, cuando menos, insuficiente para proporcionar explicaciones adecuadas a unas relaciones causa-efecto mucho más enmarañadas de lo que sería “hempelíamente” deseable. En todo caso, el propio Hempel⁷ llega a la conclusión de que las explicaciones pueden ser múltiples y no sólo una a un hecho comprobable. Tal vez en Biología y Medicina la explicación causal la estudiamos para lo más frecuente o para lo más trascendente dentro de la nosología sin olvidar que puede haber concurrencia de causalidades para completar la observación.

Ante los problemas planteados por la aproximación de Hempel a la causalidad, se han propuesto diversas alternativas. Una es la de Brody, que en su escrito de 1972 plantea que, tal y como propone Hempel la explicación científica, ésta constituiría un argumento, pero no una explicación en sí⁸. Brody recurre pues a Aristóteles, y añade su concepto de de “condición suficiente” en modo de “requisito causal”:

⁷ Hempel CG. La Explicación científica. Estudios sobre la filosofía de la ciencia. Paidós, Barcelona, 2005.

⁸ Schaffner op. cit. p. 272.

“...una explicación deductivo-nomológica de un evento particular es satisfactoria cuando sus explanans contienen esencialmente una descripción del evento que es la causa del evento descrito en el explanandum. Igualmente, una explicación deductivo-nomológica de una ley es satisfactoria para esa ley cuando (además de cumplir todos los requisitos de Hempel) todo evento caso de esa ley para ser explicado es causado por un evento que es caso de una (en cada caso la misma) de las leyes contenidas esencialmente en los explanans.”

Brody, 1972

A mi modo de ver, esto añade poco a lo planteado por Hempel; ya que, según lo expuesto anteriormente, el determinismo en el que se basa ya se une implícitamente al concepto de “condición suficiente”, esencialmente el mismo que el de “razón suficiente” de Leibniz (en realidad, puede considerarse el mismo, unas veces atribuido a Aristóteles al ser inherente a su planteamiento de la Lógica; otras a Leibniz al definirlo explícitamente). Sí resulta interesante la referencia a las leyes, entendiendo que una ley universal sí obedece al determinismo en el sentido de que precisamente por eso puede ser llamada ley; esto es, sabemos que ciertamente a la causa A sucede el efecto B, que no existe B sin A y que tampoco ocurre A sin que consecuentemente ocurra B; y que esto es siempre así. En este sentido, podemos considerar que la aportación fundamental de Brody es, precisamente, dar al determinismo el papel que le corresponde en la causalidad; que es éste, el de dirigirse a las explicaciones que impliquen teorías científicas bien confirmadas y a las generalizaciones⁹.

El trabajo de Brody ha sido ampliamente discutido; siendo Van Fraassen uno de sus principales apoyos, argumentando que sólo un modelo como el de Brody podía satisfacer todas las asimetrías que aparecían en el modelo hempeliano y otros similares¹⁰.

⁹ Schaffner op. cit. p. 273.

¹⁰ Van Fraassen BC. The only necessity is verbal necessity. *Journal of Philosophy* 74 (2):71 - 85 (1977).

Lejos de ser un mero apoyo para Brody, Van Fraassen fue mucho más allá escribiendo (en sus trabajos iniciales) que no hay explicaciones en ciencia y que las explicaciones son, a la postre, pragmáticas en su carácter¹¹:

“...qué factores son explicatorios es decidido no por aspectos de la teoría científica, sino por intereses traídos del exterior”

Van Fraassen, 1977¹²

Dicho así, suena casi triste, como si el hecho de que el pragmatismo sea el motor de la explicación fuese decepcionante. Y quizá lo sea, desde un punto de vista filosófico que quisiese idealizar a la Ciencia como algo puro. En apoyo de Van Fraassen puede decirse que si bien la Filosofía ha de ser noble para el filósofo, también ha de servir al hombre, en el sentido del avance humano a través de la Ciencia; sin que la vocación de servicio le reste nobleza, pues la convierte en herramienta útil para la resolución de problemas reales. Y los problemas reales de la Medicina y la Biología, si bien es cierto que habitualmente son susceptibles de explicaciones causales, también lo es que se mueven en el ámbito de “lo probable”.

Llegados a este punto, no es necesario decir más para dar argumento a la necesidad de incorporar el componente probabilístico a la causalidad en las explicaciones de los sistemas biomédicos (SBM).

1.2.1.2- Causalidad probabilística

A la causalidad probabilística nos acercamos de la mano de Salmon, padre del modelo de explicación de relevancia estadística (que veremos en detalle en el próximo capítulo), en el cual se considera que para un evento dado, es preciso ensamblar los

¹¹ Tomado de Schaffner op. cit. p. 273.

¹² Van Fraassen BC. The only necessity is verbal necessity. *Journal of Philosophy* 74 (2):71 - 85 (1977).

factores estadísticamente relevantes para la ocurrencia de tal evento, siendo necesario obtener también los valores de probabilidad asociados con la relevancia de las relaciones entre dichos factores.

Inicialmente, ésta era la aproximación de Salmon a la causalidad. Sin embargo, en el admirable ejercicio de cuestionarse a sí mismo, en 1978 se rebatió diciendo que lo anterior no constituye la explicación en sí, sino que es el principio necesario para construirla; para el Salmon autorrevisado, tenemos la explicación *bona fide* (literalmente, “de buena fe”) para un evento si disponemos del set completo de todos los factores estadísticamente relevantes, los valores de probabilidad pertinentes y la explicación causal de las relaciones de relevancia.

Para Salmon, las relaciones de relevancia estadística son “regularidades estadísticas” bajo las cuales ocurren eventos particulares, al margen de argumentos inductivos o deductivos. Subsumir un suceso particular bajo dichas regularidades es una parte necesaria de la explicación causal de la ocurrencia del suceso, pero no toda la explicación, que precisa de la explicación causal de la regularidad.

Esto choca directamente con la idea previa de que la mera subsunción (sea deductiva o inductiva) de un evento bajo una ley regular sea una explicación; bajo esta nueva visión, la explicación de una ley usada para explicar un evento dado es una explicación diferente (de la del evento); más aun, si la regularidad invocada no es una regularidad causal, la explicación causal de esa regularidad debe ser incorporada a la explicación del evento¹³.

Dicho de otra forma, una ley tiene su explicación, y los sucesos ocurridos bajo ella tienen una explicación que les es propia. Si la ley (o regularidad) que rige los sucesos no es de tipo causal, la explicación causal de la ley debe ser parte de la explicación del suceso. Tan sencilla premisa, es, a la vez, fundamental en la construcción de la explicación científica, rigiendo la necesidad de aclarar la causalidad en todos sus puntos, tanto de la ley general como de los sucesos particulares. Tanto es

¹³ Schaffner op. cit. p. 274-5.

así, que Salmon regularmente vuelve sobre el tema en obras posteriores, en esta ocasión corroborando lo dicho¹⁴.

1.2.2- Consideraciones sobre causalidad en Biología y Medicina

Ya hemos visto que los SBM muestran un comportamiento estocástico o, al menos, probabilístico. Dado que, como ya se ha dicho, las explicaciones en los SBM son generalmente de tipo causal, conviene en este punto introducir la noción de “causa probabilística”, que debemos al trabajo de Reichenbach¹⁵. Sobre esta noción han trabajado numerosos filósofos, entre ellos Suppes, cuya aproximación es quizá la más conocida.

Suppes introduce la noción de Reichenbach de causa probabilística a través de su idea de causa *prima facie*; que determina que A es causa de B si, y sólo si, A antecede a B en el tiempo, la probabilidad de A en el tiempo anterior al de B es superior a cero, y la probabilidad de que B suceda en un tiempo posterior a la ocurrencia de A es superior a la probabilidad de que suceda B sin que haya sucedido A.

Aunque Suppes proporciona extensiones a la noción para eliminar artefactos debidos a asociaciones espúreas ocasionadas por causas comunes a más de una variable; su planteamiento plantea problemas; uno de los cuales es la existencia de vías causales alternativas al suceso a estudio, aunque éstas sean menos probables que la primera¹⁶. Por continuar con el ejemplo del tabaquismo, sabemos que es causa de cáncer de pulmón; pero, ante un paciente concreto, del que se tiene la certeza de que padece dicha enfermedad, y de que ha sido fumador durante varios años; ¿podemos directamente atribuir a su tabaquismo la causalidad de su cáncer? ¿O habremos de considerar una vía causal alternativa, como la inhalación de tóxicos en el ámbito laboral, aunque sea menos probable?

¹⁴ Véanse Salmon W. *Scientific Explanation and the Causal Structure of the World*, 1984 y el ensayo Salmon W. *Four Decades of Scientific Explanation*, 1990.

¹⁵ Reichenbach H, *The direction of time*. University of California Press, 1956 (obra de publicación póstuma).

¹⁶ Schaffner op. cit. p. 307-8.

Éste y otros puntos han sido ampliamente criticados (entre otros por Salmon); motivo por el cual procede proseguir con el estudio de la noción de causa probabilística (que resulta, indudablemente, fundamental para la explicación causal) desde otro punto de vista.

Como suele suceder, es bajo una óptica conciliadora como se obtiene la solución del problema. Esta visión es proporcionada por Giere que, si bien diferencia entre sistemas determinísticos y estocásticos, permite a ambos exhibir relaciones de probabilidad causal. A grandes rasgos, expone que el determinismo puede fallar en el estudio de poblaciones, de modo que la explicación causal debe ajustarse en función de si estamos ante un SBM de funcionamiento determinístico por estar bien caracterizado desde un punto de vista fisiológico; o ante otro tipo de sistema, como pueda ser el análisis de factores de riesgo. Esto no excluye, sin embargo, la necesidad de tener en cuenta la posible existencia de fenómenos estocásticos en procesos fisiológicos, motivo por el cual hay que ser especialmente concienzudo al caracterizarlos¹⁷.

En lo referido a los SBM de comportamiento estocástico, Giere habla de la interpretación de la probabilidad de un suceso en el sentido de “propensión” lo cual nos lleva a pensar, indefectiblemente, en los fenómenos de enfermedad (o, al menos, proceso biomédico a estudio). Y también en el individuo. Pues bien, ésa es precisamente la voluntad del autor, que relaciona la propensión con la atribución directa de la probabilidad causal al individuo más que a la población.

En cuanto a los sistemas determinísticos, Giere los toma de un modo que pudiéramos llamar benévolo. Expone que la relación causal entre A (causa) y B (efecto) no es necesariamente una relación causal universal, pues los sistemas determinísticos individuales (esto es, los individuos dentro del sistema determinístico poblacional) pueden diferir en su constitución, de modo que no todos los individuos que presentan la causa manifestarán el efecto, y en algunos de los que manifiestan el efecto no se hallará la causa. Esto nos remite inmediatamente al ejemplo anteriormente presentado de la relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón a

¹⁷ Schaffner op. cit. p. 308-9.

modo de exposición de los problemas planteados por el modelo determinístico en los SBM. Pues bien, en la visión de Giere, en una población tomada como sistema determinístico, en el cual rige una ley universal por la cual A es causa de B; para un individuo de esa población, la ley universal puede ser verdadera o falsa dependiendo de su constitución individual. Este razonamiento es importante para darle cuerpo doctrinal a la medicina molecular y a la farmacogenética: el individuo es diferente por tener SNPs (polimorfismos) que no tienen otros individuos del mismo género, raza, etc. y, por eso, sus respuestas pueden ser diferentes, diferir del comportamiento del grupo.

La flexibilidad de este planteamiento permite, frente al determinismo “recio” de Hempel, considerar que una causa puede ser cierta para un efecto en una población de modo que puede incluso entenderse como ley; pero que al tomar un individuo concreto, no puede aislarse el estudio de la relación causal de las circunstancias individuales.

Desde este planteamiento, Giere llega a la noción de causa probabilística de otro modo: si imaginamos dos poblaciones homólogas, ocurriendo sólo en una el factor A; y estudiamos en ellas el fenómeno B; si la población A muestra una ocurrencia de B superior a la mostrada por población exenta del factor A, podemos considerar a A factor causal positivo de B (si la situación fuese inversa, es decir, que la ocurrencia de B fuese inferior a la mostrada por la población en la que no sucede A, hablaríamos de *factor causal negativo*; y si la ocurrencia de B fuese la misma independientemente de la ocurrencia o no de A, estaríamos ante una situación de *irrelevancia causal*). De este modo, las diferencias de probabilidad del suceso B entre ambas poblaciones son presentadas como frecuencias relativas, de modo que la relevancia de A como factor positivo o negativo puede ser evaluada estadísticamente (podemos ver que esta propuesta de explicación se ajusta bastante bien a las prácticas utilizadas en los análisis de riesgos en estudios de Riesgo Relativo y otros).

Vemos así que la noción de Giere de factor causal positivo es muy similar a la causa *prima facie* de Suppes en su planteamiento, aunque difiere de ella en dos puntos fundamentales: el contexto determinístico y la comparación de sucesos en

circunstancias diferentes (dada o no la causa), que denominaríamos, si existiese el término en español, “contrafactual” (“hechos enfrentados”).

No sería justo pasar por este punto sin volver a Van Fraassen. En su trabajo de 1980, expone lo siguiente:

“La explicación científica no es (pura) ciencia, sino una aplicación de la ciencia. Es un uso de la ciencia para satisfacer nuestros deseos, y esos deseos son bastante específicos en un contexto específico, pero son deseos de información descriptiva... El contenido exacto del deseo, y la evaluación de cómo de bien es satisfecho varía de un contexto a otro. No es un deseo sencillo, el mismo en todos los casos, para un tipo de cosa muy especial; sino, en cada caso, un deseo diferente para algo de una clase bastante familiar.”¹⁸

Así, para Van Fraassen, una explicación es una respuesta; respuesta que obedece a una pregunta del tipo “¿por qué?”. Sin entrar en profundidad en el modelo, diremos que la pregunta incluye tres factores, a saber, el tema, el contraste de clase (ver apartado 1.5) y la relación de relevancia; de modo que la pregunta se identifica con la consistencia de los tres; y una proposición sería relevante para la pregunta si comparte relación con el tema y el contraste de clase¹⁹. Si volvemos sobre el ejemplo del cáncer de pulmón, la pregunta de Van Fraassen podría ser la siguiente: ¿por qué el individuo A tiene cáncer de pulmón? Y una explicación aceptable podría ser ésta: El cáncer de pulmón de A puede deberse a su recalcitrante hábito tabáquico de treinta años de evolución, pues es sabido que la aspiración continuada del humo del tabaco puede provocar cáncer de pulmón, aunque también podría deberse a la exposición de A al asbesto en su trabajo, a la contaminación ambiental de la ciudad donde ha pasado toda su vida o a factores genéticos, ya que su padre falleció a causa de un cáncer de pulmón; factores conocidos todos ellos como posibles causantes del cáncer de pulmón. La asbestosis, la contaminación y las alteraciones genéticas constituirían en

¹⁸ Van Fraassen BC, *The Scientific Image*. Oxford University Press; 1980. p. 156.

¹⁹ Schaffner op. cit. p. 313-14.

este caso el contraste de clase ofrecido para la hipótesis principal, esto es, el tabaquismo; que es la vía causal que exhibe una mayor relación de relevancia con el cáncer de pulmón (tema) según los conocimientos vigentes.

Al margen de las críticas al modelo de Van Fraassen, muchas de ellas dirigidas a la falta de definición explícita de “relación de relevancia” (el propio Van Fraassen menciona que “va más allá” de la relevancia estadística, por lo que no puede explicarse en sus términos), quedémonos con la introducción del contraste de clase como parte de la explicación causal.

El contraste de clase es el set de alternativas para la explicación dada, como quedó expuesto en el capítulo anterior, y pertenece en rigor al componente comparativo-evaluacional-inductivo. Sin embargo, no podemos obviar la idea de “contraste”; que de un modo, si bien diferente, sirve a Giere en tanto en cuanto éste se sirve de la comparación de sucesos en circunstancias diferentes (“contrafactuales”) en su concepto de “factor causal positivo” y, por ende, en su modelo de explicación causal.

Paralelamente, inferimos de este razonamiento que los componentes de la explicación causal no son absolutamente independientes, sino que se interrelacionan en determinados puntos.

Volviendo a Giere; su modelo no se ancla en los sistemas determinísticos, sino que sus nociones pueden aplicarse a sistemas estocásticos, en los cuales hablaríamos de factores causales positivos y negativos para sistemas individuales, en los que la probabilidad de A como factor causal positivo de B debería ser entendida como propensión (tendencia objetiva inherente del sistema individual). Para Schaffner, en los SBM no se debería usar el concepto de propensión, sino volver en este punto a Reichenbach y sustituirlo la noción de “peso” que propone para una probabilidad basada en la frecuencia relativa de un sistema estocástico individual²⁰. Consideraciones conceptuales aparte, el hecho es que desde la noción de causa probabilística hemos llegado a una suerte de fusión de los aspectos determinísticos y probabilísticos de la causalidad.

²⁰ Schaffner op. cit. p. 309-11.

La fusión entre determinismo y probabilidad puede ser llevada aún más allá si nos remitimos al reciente trabajo de Strevens²¹, en el que expone que la mejor explicación para un fenómeno determinístico es, a menudo, probabilística. Tal declaración resulta, cuando menos, chocante, pero si nos detenemos un instante en su visión de la explicación científica encontraremos buenas razones para, al menos, tenerlo en cuenta.

Para Strevens, la mayoría de los trabajos sobre la explicación científica parten de la metafísica de las relaciones causales; sin reconocer que existe una diferencia entre la causa y la explicación causal en la realidad. Para dar a esta idea la relevancia merecida, propone la teoría de los “dos factores”; uno de cuyos puntos principales se refiere a que la explicación consiste en seleccionar de entre las influencias causales del fenómeno a estudio aquellas que resultan explicativamente relevantes para entender su ocurrencia²². De entrada, esto puede colisionar con la idea de Salmon de tener en cuenta toda la información potencialmente relevante; sin embargo, a mi modo de ver, no resulta incompatible; especialmente si nos ajustamos a la visión del propio Strevens: desde Salmon, utilizamos toda la información disponible para dilucidar, o al menos aproximarnos, a la causa de un fenómeno; con Strevens, al ofrecer una explicación causal, seleccionaremos aquello que identificamos como verdaderamente necesario para que pueda entenderse el explanandum.

De este modo, la teoría de Strevens (a la cual él mismo denomina “kairética”) sería un procedimiento para aislar las influencias causales que son explicativamente relevantes. ¿Qué significa esto? Bien, supongamos hemos desarrollado un modelo causal. Sobre él, haríamos un ejercicio de abstracción (concepto importante en la teoría de Strevens), eliminando todos los detalles no fundamentales para el explanandum en cuestión; los factores que queden en la explicación serán aquellos sin los cuales ésta dejaría de serlo, y a los que llamaríamos “marcadores de diferencia” para el explanandum.

Otro concepto importante para Strevens es el de cohesividad, en el sentido de que los procesos causales similares deben ser entendidos como tales, y no como una aglomeración de vías causales inconexas, de modo que podríamos establecer un orden

²¹ Strevens M, Depth. Harvard University Press, Cambridge, MA, 2008.

²² Levy A, Makes a Difference. Biol Philos 2011 26:459-467.

de similitud entre procesos²³. Esta idea es perfectamente coherente con la teoría de la unificación de Kitcher, base del componente unificador de la explicación científica, expuesto anteriormente.

Recapitulando, una buena explicación sería aquella que proporciona una descripción causal abstracta y cohesiva de un fenómeno²⁴. ¿Por qué? Pues porque, a partir de esta idea, podemos aplicar la explicación a diferentes escenarios del fenómeno en la realidad, de modo que la explicación que damos a un fenómeno sirve para explicar una serie de fenómenos similares, con lo que... estamos explicando una regularidad. De este modo, si despojamos a la explicación de un fenómeno de todos los detalles no esenciales para su ocurrencia, estamos generando una explicación causal de la regularidad de los fenómenos de este tipo. Recorremos así el camino de Hempel en sentido contrario, llegando a la regularidad desde un fenómeno concreto; de modo que, efectivamente, desde una explicación probabilística podemos explicar de forma adecuada un evento determinístico (en realidad, para llegar a la explicación de regularidad, deberíamos estudiar un buen número de eventos singulares, explicarlos, despojar a la explicación de sus factores no fundamentales en el ejercicio de la abstracción, comprobar su cohesividad y, si efectivamente todo lo anterior se cumple, establecer una regularidad causal. Nuevamente, esto incorpora otros componentes de la explicación científica: la sucesión de eventos regulares llevada al infinito se acercaría al componente del trasfondo del texto explicatorio ideal, del mismo modo que en el análisis de la similitud de los fenómenos tiene su papel el componente comparativo-evaluacional-inductivo. Vemos así que los componentes de la explicación son insolubles, en la medida que unos necesariamente son mentados al analizar otros; dando así sentido, precisamente, a su condición de partes de un todo.

Indudablemente, la teoría de Strevens es criticable (en los puntos aquí expuestos y en otros), pero los errores contenidos (sobre todo del tipo de falta de especificación de los mecanismos mediante los cuales obran la abstracción, la cohesividad...), se solventan, al menos en parte, mediante la exposición del autor de la necesidad de que causalidad y explicación causal se desprendan en cierto modo de la

²³ Levy op. cit.

²⁴ Levy op. cit.

visión metafísica bajo la cual son normalmente estudiadas; y obedezcan un poco más a la realidad, que no es otra de que proceden de un científico, que no deja de ser un ser humano, con intuición, capacidad de relación... Sobre lo cual hablaremos con detenimiento en los próximos capítulos.

En la página siguiente se muestra una tabla a modo de resumen de los componentes de la causalidad y las consideraciones sobre la misma en Biología y Medicina expuestas en el presente capítulo.

Tabla 1- Componentes de la causalidad y consideraciones sobre la misma en Biología y Medicina.

TIPO	<i>Causalidad determinística</i>	<i>Causalidad probabilística</i>	<i>Causalidad en Biología y Medicina</i>
SINOPSIS	<p>La causa es inmediatamente anterior en el tiempo al efecto.</p> <p>Las condiciones iniciales constituyen los antecedentes causales.</p> <p>Son suficientes (y necesarias) para el explanandum.</p>	<p>Considera todos los factores estadísticamente relevantes para la ocurrencia del evento.</p> <p>Los factores están asociados a unos valores de probabilidad.</p>	<p>Las explicaciones son típicamente causales.</p> <p>Muestran un comportamiento estocástico o, al menos probabilístico, por lo que no pueden basarse en una concepción puramente determinística (noción de causa probabilística).</p> <p>Las explicaciones son, en cierto modo, pragmáticas.</p>
CONSIDERACIONES	<p><i>Requisitos de Hempel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - R1: El explanandum debe ser deducido de los explanans. - R2: Los explanans deben contener al menos una ley. - R3: Los explanans deben tener contenido empírico. - R4: Las frases que constituyen los explanans deben ser verdad. <p><i>Brody</i> añade R5: Condición suficiente.</p>	<p>Explicación bona fide: set de factores estadísticamente relevantes + valores de probabilidad asociados + explicación causal de las relaciones de relevancia.</p>	<p>Considera vías causales alternativas.</p> <p>No hay razón para no considerar potencialmente cierta una explicación aunque su probabilidad sea muy baja.</p> <p>No ha de existir necesariamente una relación causal universal, ya que los individuos difieren en su constitución.</p>

1.3- Explicaciones en Ciencia: modelos y esquemas

En los capítulos previos analizamos la explicación científica desde el punto de vista de sus componentes; de la conjunción de los mismos en el primero, y de las consideraciones necesarias acerca del componente causal en el segundo. Tenemos, por tanto, la noción de lo que es una explicación científica y de cómo debe construirse.

Surge, quizá, la idea de que cada explicación es única en sí misma. Sin dejar de ser cierto, pues necesariamente lo será en contenido, la forma de la explicación dada obedece generalmente a unos modelos que las agrupan y a unos esquemas que las estructuran.

1.3.1- Modelos generales de explicación en Ciencia:

Si atendemos a Schaffner, a quien con frecuencia se hace referencia en los capítulos anteriores, la mayoría de las explicaciones científicas pueden enmarcarse en tres modelos, en base al método empleado para construirlos²⁵.

1.3.1.1- El modelo deductivo-nomológico (D-N):

Nomológico. Nomología. El término en cuestión no existe formalmente en la Lengua Española; permitámonos la licencia de utilizarlo en atención a su semántica; pues procede de la unión de los términos griegos *nomos* (*νομος*) y *logos* (*λόγος*). El último de ellos nos es familiar, y lo entendemos como ciencia o estudio de la palabra que lo precede. En un sentido estricto, *logos* es palabra; la palabra en cuanto meditada, reflexionada o razonada, por lo que se puede entender como razonamiento, argumento, pensamiento, sentido... En cierto modo, lo que hoy entendemos como

²⁵ Schaffner op. cit. p. 265-70.

inherente a la Ciencia.

Nomos, por su parte, es *ley*. Sin más. Por tanto, *nomología* ha de ser el estudio, la ciencia, el conocimiento de la ley. La ciencia de la Ley, en Ciencia.

El otro término que nomina el modelo es *deductivo*. Volvamos pues al componente lógico de la explicación científica y recordemos que la lógica deductiva utiliza información de la generalidad para explicar lo concreto; esto es, a partir de unas leyes, inferimos lo que sucede en un caso determinado.

No es, por tanto, caprichosa la nomenclatura del modelo, e implícitamente define su mecanismo: las explicaciones vienen dadas por deducciones a partir del conocimiento de las leyes generales que rigen el Universo.

El modelo deductivo-nomológico ha sido visto como modelo “ideal” de explicación en Ciencia²⁶. Su esencia nos remite a Aristóteles (no en vano padre del *logos*, la palabra razonada... ¿de dónde si no la Lógica Aristotélica? En este sentido, la presencia del término deductivo en el nombre del modelo no es más que un mero apellido, que compartimenta la lógica en sus vertientes deductiva, inductiva y abductiva), y ha sido discutido por filósofos de la ciencia de la talla de Mill, Popper, Oppenheim y Hempel. A estos dos últimos se asocia hoy en día el modelo D-N, a Oppenheim por la influyente argumentación en su favor que hizo pública en un artículo en 1948; a Hempel por ser su principal elaborador y defensor.

En el modelo D-N, el explanandum se deduce de la conjunción de leyes universales (o premisas nomológicas) y de los enunciados que describen las condiciones iniciales. De este modo, el explanandum sería un postulado que describe un evento concreto; o incluso una ley en sí mismo, si las condiciones iniciales son interpretadas de una forma general. Esto plantea, ya de inicio, el problema de la consideración de las leyes universales como enunciados supuestamente verdaderos frente a la idea de que un enunciado universal, para ser tomado por cierto, quizá deba

²⁶ Esta expresión aparece literalmente en Schaffner op. cit p. 265; así como en Nagel E, La Estructura de la Ciencia. Paidós, Barcelona; 2006. p. 42.

poseer un tipo característico de estructura relacional²⁷, punto del que parten críticas al modelo.

Tanto para Hempel como para Oppenheim, la explicación D-N debe satisfacer tres requisitos (R) básicos, a los que posteriormente se añadió un cuarto, a saber:

- R1: *El explanandum debe ser deducido de los explanans.*
- R2: *Los explanans deben contener al menos una ley.*
- R3: *Los explanans deben tener contenido empírico.*
- R4: *Las frases que constituyen los explanans deben ser verdad.*

R4 debe ser verdad desde el punto de vista de que debe ser tal independientemente del tiempo, es decir, en cualquier momento que tomemos. Posteriormente, Hempel flexibilizó este punto e introdujo la noción de explicación potencial, en la cual, las frases que constituyen los explanans no tienen que ser necesariamente verdad²⁸; lo cual es relevante en tanto en cuanto asumimos requisitos menores que la verdad en las hipótesis y teorías.

Conviene quizá recordar, llegados a este punto, que el modelo D-N está ligado a una visión determinística de la causalidad, como veíamos en el capítulo anterior, y las críticas hechas al modelo son, básicamente, las expuestas anteriormente (incluyendo la crítica de Nagel a las leyes universales).

Recordemos también a Brody, que planteaba que, tal y como propone Hempel la explicación científica, ésta constituiría un argumento, pero no una explicación en sí, por lo cual incluía un quinto requisito (R5), de índole causal, a los de Hempel, que no es otro que el de “condición suficiente”²⁹

Ya hemos mencionado que las explicaciones de tipo causal- determinístico tienen su lugar en Medicina y Biología, por lo cual pueden enmarcarse en el modelo D-N, y resultan adecuadas en su caso. Sin embargo, no podemos dejar de ser conscientes de que en los SBM las condiciones iniciales de los fenómenos son muchas y variadas, lo

²⁷ Nagel op. cit. p. 42

²⁸ Aparece en Hempel CG, Aspects of Scientific Explanation, 1965, p.338.

²⁹ Véase el capítulo 2 de la Introducción.

que implica procesos, cuando menos, parcialmente estocásticos. De este modo, la explicación ha de involucrar necesariamente leyes estadísticas, y, con ellas, nuevos modelos de explicación científica.

1.3.1.2- El modelo deductivo-estadístico (D-S) y el modelo inductivo-estadístico (I-S):

Ante la observación de un fenómeno potencialmente aleatorio, surge la necesidad de introducir la estadística en las premisas de la explicación científica que queremos proporcionar. El tipo de lógica a emplear puede variar en función de las circunstancias de cada caso, existiendo lugar tanto para la deductiva como para la inductiva.

El modelo D-S se corresponde con situaciones en las cuales las generalizaciones deductivas proporcionan el explanandum³⁰. En lo que se refiere a Biología y Medicina, constituyen buenos ejemplos los estudios de genética de poblaciones; en los cuales, para unas condiciones iniciales dadas, el conocimiento de los mecanismos de herencia nos permite predecir los genotipos y fenotipos resultantes en la población a estudio; y la lógica que empleamos es claramente deductiva, pues llegamos al explanandum a través de leyes universales.

Sin embargo, la Medicina con frecuencia estudia fenómenos de tipo individual (sea un individuo único o una serie de ellos, cada uno con sus circunstancias). En estos casos, la explicación que describe el evento lo hace “con probabilidad” respecto a un conjunto de premisas³¹.

Pensemos en el caso de la curación de un proceso infeccioso (digamos amigdalitis estreptocócica) en un grupo de individuos (por ejemplo seis o siete párvulos de una clase, que comparten espacio de juegos e, indudablemente, secreciones respiratorias durante varias horas al día). Supongamos que todos los niños

³⁰ Schaffner op. cit. p. 267.

³¹ Schaffner op. cit. p. 267.

se han curado, y que a todos ellos el pediatra les ha suministrado el antibiótico correspondiente (600.000 UI de bencilpenicilina-benzatina vía intramuscular, monodosis); diríamos que los niños se han curado gracias al antibiótico, pero esto, en realidad, es sólo una probabilidad; si bien muy cercana a 1, no constituye una ley. Precisamente por esto, la lógica empleada para establecer la relación entre la administración de antibióticos y la curación de los niños no es de tipo deductivo, sino inductivo: a partir de la curación de los niños, y del hecho de que se les ha suministrado antibiótico, consideramos muy probable que se hayan curado gracias a él; pero no dejamos de contemplar potenciales explicaciones alternativas aunque su probabilidad sea mucho menor; como por ejemplo, la posibilidad de que los niños estuviesen infectados por una cepa de estreptococos productora de betalactamasas, en cuyo caso el antibiótico dolorosamente suministrado no habrá sido eficaz, y la curación se habría producido merced a robustos sistemas inmunológicos infantiles o merced al curso natural de la enfermedad. Esta idea inmediatamente nos remite a lo expuesto en el primer capítulo sobre el componente comparativo-evaluacional-inductivo de la explicación científica: la noción de contraste de clase de Van Fraassen resulta fundamental para el soporte inductivo de la explicación, e implica la comparación de la explicación dada con todas las explicaciones alternativas posibles.

Vemos, pues, que el modelo I-S tiene peculiaridades que lo alejan del modelo D-N en mucha mayor medida que el modelo D-S. El modelo I-S considera todas las posibilidades, situando el explanandum en la clase de referencia más específica posible, teniendo en cuenta todos los datos disponibles³².

Las particularidades del modelo I-S se hacen especialmente patentes al estudiar un fenómeno individual. Consideremos, siguiendo el ejemplo anterior, a uno solo de los niños infectados (al que llamaremos A). Supongamos que, diagnosticado al igual que varios de sus compañeros de amigdalitis estreptocócica, es tratado con la misma penicilina suministrada al resto. En el supuesto de que se cure, podríamos nuevamente explicarlo en base a que se le ha aplicado el tratamiento adecuado. Pero también habría que considerar la alternativa expuesta anteriormente; es más, podría ser que A,

³² Schaffner. op. cit. p. 268

infortunado niño, hubiese sido el único infectado por estreptococos productores de betalactamasas (bien por haber sido infectado por una fuente diferente de la de sus compañeros, bien por ser poseedor de una flora productora de betalactamasas que confiere capacidad de síntesis del enzima a los nuevos invasores... de nuevo un set de hipótesis a considerar); en tal caso, la curación de A obedecería a una explicación diferente de la que es válida para el resto de los niños (el sistema inmunológico de A frente a la eficacia del antibiótico en el resto). Bajo el mismo planteamiento, ante el grupo de infectados y tratados, si se diese la circunstancia del deceso de A, deberíamos considerar todas las probabilidades: desde la muerte por ineficacia del antibiótico que conlleva empeoramiento de la enfermedad, o enfermedad de base desconocida que se ve agravada por la circunstancia de la infección, hasta la desconocida alergia de A a la penicilina que le lleva a la muerte por anafilaxia. En cualquier caso, sirva el ejemplo para ilustrar la necesidad de incorporar toda la información potencialmente relevante a la hora de formular una explicación de tipo I-S. Sirva también para reconocer que en Medicina un gran número de fenómenos obedecen a explicaciones de este tipo, motivo por el cual deben ser especialmente tenidas en cuenta.

Sin embargo, en un análisis profundo del modelo, podemos encontrar defectos que lo convierten en falible; y que vienen dados por el hecho de que no se puede realizar un número ilimitado de observaciones. Al margen de la Biología y la Medicina, veamos un ejemplo ilustrativo al respecto, atribuido a Bertrand Russel:

En la mañana del 26 de Diciembre, un granjero entra en el corral y suelta al pavo que traía en la mano y le pone de comer. Son las 9 de la mañana. Al día siguiente a las 9 de la mañana el granjero entra en el corral y pone de comer al pavo; y así al día siguiente y el siguiente. Independientemente de que llueva o haga sol, e independientemente del día de la semana que sea, el granjero entra en el corral a las 9 de la mañana y pone la comida al pavo. Observando este comportamiento, el pavo llega a la conclusión –inductiva- de que pase lo que pase cada día a las 9 de la mañana le será suministrada una comida. Y así ocurre hasta que el día 365, a las nueve de la mañana, el granjero entra en el corral, coge al pavo por el cuello y lo convierte en la cena de Navidad.

En alguna medida, el modelo inductivo estadístico es similar al modelo de “tipos ideales” utilizados en sociología. Así, las generalizaciones (por ejemplo, las referidas al “uso social” de los medicamentos) deben ajustarse obligatoriamente a patrones estadísticos porque la “probabilidad” de observación de tal o cual práctica social es limitada (no afecta a toda la población). Es decir, afecta a quienes reúnen una serie de características tipo o, como decía Max Weber, constituyen tipos ideales entendidos como *“abstracciones que intentan captar la singularidad de una configuración compuesta por ingredientes que no son para nada especiales o específicos, abstracciones que identifican los patrones que definen esa configuración y los separa de la multitud de aspectos que comparte con otras configuraciones”*³³.

La nosología también se beneficia de estos tipos ideales (en realidad la patología médica describe pacientes ideales y no pacientes concretos) que extrae de toda la compleja sintomatología inespecífica para centrarse en la “configuración” definitiva.

1.3.1.3- El modelo de relevancia estadística:

Al presente modelo llegamos de la mano de W. Salmon, que nos plantea el siguiente problema:

“John Jones evitó quedarse embarazado durante el pasado año, ya que tomó las píldoras anticonceptivas de su esposa, y un hombre que toma regularmente píldoras anticonceptivas evita la gestación”

W. Salmon, 1970

Está claro que esto no es una explicación, pues es obvio que los varones simplemente no se quedan embarazados. Sin embargo, la frase expuesta cumple los

³³ Bauman, Z. Vida de consumo. Fondo de cultura económica. Madrid, 2007.

cuatro requisitos de Hempel: el explanandum se deduce de los explanans, los explanans contienen una ley (un hombre que toma regularmente píldoras anticonceptivas evita la gestación), y también empirismo (John Jones hace la prueba durante el pasado año); y, en lo que respecta a R4, ¿quién puede negar que los explanans son verdad?

A través del problema presentado, Salmon manifiesta la necesidad de modelos alternativos al D-N; y comienza su tesis exponiendo que una explicación no es un argumento, motivo por el cual no requiere necesariamente apelar a la lógica inductiva o deductiva al analizar la relación entre las premisas y la conclusión. De este modo, la explicación correspondiente a una cuestión del tipo “¿por qué tiene X, que es miembro de A, la propiedad B?” no es otra cosa que un conjunto de declaraciones de probabilidad, que representan la probabilidad de los miembros de varias subclases epistemológicamente homogéneas que tienen una propiedad particular A y que además poseen la propiedad B; por ello es necesario incorporar a la explicación un apartado que especifique el compartimento de clase al que pertenece el evento a explicar.

La idea del compartimento de clase es importante, pues, en realidad, el modelo S-R consiste en una partición de la clase en subclases (o compartimentos) epistemológicamente homogéneos sobre la base de cualquier información estadísticamente relevante³⁴.

El modelo S-R no difiere del D-N únicamente en los puntos analizados. Además de divergir respecto a la idea de Hempel del carácter argumentativo de la explicación, Salmon expone que no existe razón por la cual una declaración de probabilidad que contenga una probabilidad muy baja no pueda ser utilizada en una explicación³⁵. Veremos por qué.

Pensemos en el ejemplo del apartado anterior. Ciñámonos al supuesto que el niño A, en su momento, se repuso felizmente de su amigdalitis estreptocócica. Y

³⁴ Schaffner op. cit. p. 268.

³⁵ Schaffner op. cit. p. 268-9.

supongamos ahora al niño A a la edad de cuarenta años, en un puesto de trabajo de gran responsabilidad que le ocupa una gran cantidad de horas y le obliga a llevar una vida sedentaria. Además, A fuma unos treinta cigarrillos al día y su peso se sitúa en el rango de la obesidad. Y la última vez que tuvo tiempo para hacerse una revisión médica, su tensión arterial y sus niveles de triglicéridos superaban los valores óptimos.

Sólo nos falta un evento que explicar. Pues bien, el evento será un episodio de insuficiencia cardiaca aguda con edema de pulmón que termina con la infortunada existencia de A. A la entrada de A en Urgencias, seguramente un vistazo a su historia clínica bastaría para sospechar un síndrome coronario, digamos el infarto de una importante parcela del miocardio de A que impide su normal funcionamiento. Y la explicación dada es tal porque el conocimiento vigente sitúa a A en una subclase de alto riesgo de eventos coronarios, en base a sus propiedades de obeso, sedentario, hipertenso, dislipémico, fumador y estresado dentro de lo que podríamos entender como la clase de los varones de mediana edad.

Este sencillo ejemplo, fácilmente entendible por un médico en ejercicio, ilustra el modelo S-R de Salmon, de modo que la explicación sería algo así.

“La muerte de A por insuficiencia cardiaca aguda pudo deberse a un infarto masivo de miocardio, ya que A pertenecía a una subclase de alto riesgo coronario dadas sus circunstancias personales, y es sabido que los infartos masivos producen insuficiencia cardiaca”.

La explicación dada sigue la estructura del contraejemplo de John Jones que Salmon propuso como crítica al modelo D-N de Hempel. Satisface los requisitos de Hempel, pero lo hace desde el punto de vista de Salmon, esto es, entendiendo la importancia de utilizar toda la información potencialmente relevante de la que se dispone, esto es, la historia clínica de A, y conseguir de este modo situar a A en una subclase con una probabilidad asociada. No constituye una explicación D-N, ni un argumento, pues especifica que la muerte de A “pudo deberse” a un infarto en base a sus circunstancias, y, aunque la probabilidad asociada es muy alta, esto no constituye una ley.

Falta algo, sin embargo. A pertenece a una clase (y a una subclase concreta); por lo tanto, para analizar correctamente la explicación ofrecida, debemos enfrentarla a su contraste de clase: posibles explicaciones alternativas (recordemos el componente comparativo-evaluacional-inductivo de la explicación visto en el primer capítulo).

Pues bien, para generar explicaciones alternativas a la insuficiencia cardiaca aguda sufrida por A, tomaremos la idea de Salmon de que no existe razón por la cual una declaración de probabilidad que contenga una probabilidad muy baja no pueda ser utilizada en una explicación. Éste es, ya en la morgue, el momento de revisar detenidamente la historia clínica de A y encontrar en un papel arrugado una mención del pediatra de A acerca de un episodio de amigdalitis estreptocócica que A sufrió en la infancia. En el más estricto uso del modelo S-R, tomaremos esta información como potencialmente relevante: el estreptococo causante de la amigdalitis puede ser también responsable de un daño sobre el endocardio, y ocasionar a largo plazo patología valvular cardiaca; que, tal vez silente durante años dados los bajos requerimientos físicos del sedentario A, acabase por conducirle al fatal episodio de insuficiencia cardiaca aguda. Ciertamente es que la probabilidad de esta hipótesis es muy inferior respecto a la de la primera, en base a los conocimientos médicos de los que actualmente se dispone, pero no hay razón por la cual no pueda constituir una explicación satisfactoria para el evento.

Visto el ejemplo, considero inestimable la importancia del modelo S-R en los sistemas biomédicos, que si por algo se caracterizan es por la abundancia y la variedad de sus circunstancias. Es por esto por lo que la compartimentación de las clases en subclases asociadas a una probabilidad, el estatus no argumentativo de la explicación, la toma en consideración de toda la información potencialmente relevante, incluida aquella de muy baja probabilidad; son fundamentales para la construcción de la explicación en Medicina.

1.3.2- Esquemas de explicación en ciencia:

Ya hemos visto que existen varios modelos en los cuales puede enmarcarse la explicación científica. Sea cual sea ésta, sea cual sea el modelo correspondiente, siempre subyace una realidad: procede de un científico, o un grupo de ellos, en cualquier caso, procede de la mente humana. Siendo así, no podemos desvincular los modelos de explicación científica de los mecanismos de razonamiento que generan las explicaciones.

Un modo útil de entender los mecanismos de razonamiento es la estructuración de los mismos en esquemas básicos de pensamiento; partiendo de la base de que cada nuevo conocimiento, cada nueva explicación generada, supone a menudo el rechazo, o al menos la modificación, de los conocimientos previos (sobre este tema en concreto discutiremos más adelante). Es por ello que atenderemos a la clasificación de Thagard de los esquemas en base al mecanismo por el cual cambiamos nuestras creencias³⁶.

La ciencia suele empezar con una pregunta. Según Van Fraassen, como ya hemos visto, la explicación es la respuesta a una pregunta del tipo “¿por qué?”. Intentemos pues responder a la siguiente pregunta: ¿Por qué un científico, o un grupo de ellos, adopta un set particular de creencias? La respuesta, de la mano de los esquemas.

1.3.2.1- El esquema de la explicación lógica:

El estudio de los modelos científicos nos sirve de base para intuir este mecanismo. La explicación vendría dada por el hecho de que los científicos tienen un conjunto de creencias que llamaremos iniciales. El empleo del método lógico sobre

³⁶ Thagard P, How Scientists Explain Disease. Princeton University Press; 1999. p. 6-10.

ellas implica un nuevo conjunto de creencias como resultado; con lo cual, los científicos adoptan esas nuevas creencias³⁷.

Este esquema opera en los modelos anteriormente vistos, y lo hace de la misma forma en cada uno de ellos, viniendo las diferencias dadas por el tipo de lógica empleado. Desde la lógica deductiva del modelo D-N y D-S hasta la lógica inductiva que da soporte al modelo I-S y el modelo S-R; el mecanismo de razonamiento del científico siempre pasa por un fenómeno que se estudia desde unas condiciones iniciales, y unas leyes generales o supuestos de probabilidad según el caso. La explicación generada supone un nuevo conocimiento que se adopta para la Ciencia desde el momento en que se acepta que su consecución ha seguido un método adecuado.

1.3.2.2- El esquema de la explicación cognitiva:

El esquema anterior procede del pensamiento de la lógica positivista. Ciertamente, funciona bien con los modelos propuestos en el apartado anterior, pero nuestras miras deben ir más allá. Existe otras corrientes de pensamiento en la Filosofía de la Ciencia; una de ellas es el análisis de la Ciencia desde un punto de vista cognitivo, implicando un contenido psicologista en su desarrollo.

Se postula, desde la ciencia cognitiva, que la mente humana contiene estructuras representacionales y procesos computacionales que operan sobre esas estructuras para producir otras nuevas (estructuras). Tales estructuras consisten en creencias en forma de frases así como en imágenes visuales, conceptos, esquemas³⁸... Siguiendo el esquema anterior, diremos que éste funciona de la siguiente manera: ante la pregunta de por qué un científico, o un grupo de ellos, adopta un set particular de creencias, partimos de que los científicos poseen un conjunto de representaciones mentales que incluyen un conjunto de creencias previas. Los mecanismos cognitivos de los científicos incluyen también un set de procedimientos mentales que, al ser aplicados sobre sus representaciones mentales y creencias previas producen un

³⁷ Thagard op. cit. p. 6.

³⁸ Thagard op. cit. p. 6.

conjunto de nuevas creencias, que serán adoptadas por la misma razón expuesta en el anterior apartado³⁹.

A mi modo de ver, este esquema no supone un rechazo absoluto del anterior esquema de la explicación lógica. Es evidente que éste esquema es mucho más general, e, intuitivamente, podemos entrever que las representaciones y los procedimientos mentales a los que apela se basan en la lógica y, por tanto, tienen mucho del mecanismo descrito en el esquema anterior. De esta manera, este esquema incorpora por una parte los fundamentos del anterior y, además, añade nuevas particularidades.

La ciencia cognitiva incluye en su bagaje a la psicología; conocimiento que es rechazado por la lógica férrea del pensamiento positivista lógico. Aunque, indudablemente, la lógica es un saber humano, seguramente no funcione de forma adecuada si se desvincula completamente de otras vertientes del pensamiento humano.

Quizá lo anterior resulte un poco sentencioso, pero volvamos por un momento al primer capítulo y fijémonos en los componentes de la explicación científica; concretamente en el componente unificador, y recordemos que los fenómenos que la ciencia pretende explicar se interrelacionan entre sí, coexisten, se influyen unos a otros... Por lo tanto, para considerar válida la explicación dada para un fenómeno, ésta no sólo debe ser satisfactoria desde un punto de vista limitado al evento, sino que además ha de ser coherente con el resto de conocimientos científicos existentes.

“...las creencias son aceptadas en base a su coherencia con otras creencias, y la coherencia es modulada computacionalmente por medio de algoritmos conectores que obran la satisfacción paralela de múltiples requisitos”

Thagard, 1992

³⁹ Thagard op. cit. p. 7.

Además de introducir la noción de coherencia, el presente esquema posee una capacidad que adolece el anterior: es capaz de explicar el descubrimiento de nuevos conceptos, nuevas hipótesis y nuevas decisiones sobre las búsquedas de la investigación. Y lo hace porque los procedimientos mentales que describe no se ciñen necesariamente a lo que llamaríamos “racional”; sino que, en atención a la psicología humana, supone que el funcionamiento de la mente del científico no siempre opera desde la lógica, sino que en numerosas ocasiones actúa movido por otros motivos, como, por ejemplo, sus intereses personales⁴⁰.

En realidad, aquí subyacen algunas teorías que han alcanzado alguna relevancia en los últimos años. Por un lado, la ya consolidada sociología de la ciencia, desde donde se ha propuesto que la ciencia (y, en alguna medida, la enfermedad) es una construcción social tal como mantienen algunos autores relevantes de la filosofía de la ciencia⁴¹, lo que ha dado base a la denominada “democratización de la ciencia”⁴².

1.3.2.3- El esquema de la explicación social:

En el apartado anterior aceptábamos que el científico es, indudablemente, un ser humano; y por ello se halla sujeto, y por ende su pensamiento, a mecanismos inherentes al funcionamiento de la mente humana, de los cuales no puede desvincularse la explicación científica.

Si seguimos este hilo, podemos llegar a la conclusión de que, como ser humano, el científico vive en sociedad, y no actúa ni piensa al margen de ella porque es parte de la misma.

En este sentido, el esquema de la explicación social responde a la pregunta de por qué un científico (o grupo) adopta un conjunto de creencias de una forma diferente, a saber: los científicos poseen un conjunto de creencias e intereses. Además, tienen conexiones sociales y relaciones de poder. Todo lo anterior (creencias,

⁴⁰ Thagard op. cit. p. 7-8.

⁴¹ Véanse Canghilhem, G. Escritos sobre la medicina. Amorrortu Ed. Buenos Aires, 2004; y Gil Villa, F. La carga social del cáncer. Octaedro. Barcelona, 2012.

⁴² López Cerezo, JA.- La democratización de la ciencia. EREIN. San Sebastián, 2003.

intereses, conexiones sociales y relaciones de poder) llevan a adquirir nuevas creencias, que son posteriormente adoptadas⁴³.

Evidentemente, este esquema colisiona de manera frontal con cualquier tipo de planteamiento lógico; incluso la visión pragmática de Van Fraassen se antoja descafeinada al confrontarla al esquema de la explicación social que, tomado ortodoxamente, en mi opinión, relega la Ciencia a un mero instrumento de la sociedad y sus poderes.

Sin embargo, considero que sí debemos tener en cuenta al menos su visión, que, sin constituir un esquema válido en sí mismo para explicar el mecanismo del pensamiento científico, sí puede suponer una aportación para un planteamiento más amplio del mismo. Tengámoslo, pues, presente.

1.3.2.4- El esquema de la explicación cognitivo-social integrada:

Con lo dicho anteriormente, parece posible describir un sistema que integre la visión cognitiva de la explicación (que conlleva, a su vez, un soporte lógico) con la aportación sociológica del esquema inmediatamente anterior al presente.

El patrón de respuesta a la pregunta que nos ocupa sería la siguiente:

- Los científicos tienen un conjunto de representaciones mentales que incluyen un conjunto de creencias previas y otro de intereses.
- Los mecanismos cognitivos de los científicos, a su vez, contienen un conjunto de procedimientos mentales.
- Los científicos, como seres humanos que son, tienen conexiones sociales y relaciones de poder
- Cuando se aplican sobre las representaciones mentales y las creencias previas en el contexto de las conexiones sociales y las relaciones de

⁴³ Thagard op. cit. p. 8.

poder, los procedimientos producen un conjunto de nuevas creencias, que son adoptadas por los científicos.

De este modo, el mecanismo de este esquema integra todo lo anterior: desde el planteamiento lógico del primer esquema, que a su vez sirve de soporte al esquema cognitivo, hasta la visión sociológica que aquí sirve para dar contexto al desarrollo de la explicación científica, teniendo en cuenta la interacción de los científicos con su entorno y todo lo que ello supone⁴⁴.

Es inevitable, al pensar en este esquema, una alusión al modelo de relevancia estadística, recordando las premisas de Salmon, esto es, considerar toda la información potencialmente relevante, sin desdeñar supuestos de muy baja probabilidad para la explicación científica. Personalmente, no puedo dejar de hallar puntos de convergencia entre el mecanismo de pensamiento que estructura el esquema de integración cognitivo-social y el tipo de explicación que define el modelo de relevancia estadística; que resultan coherentes entre sí y se apoyan mutuamente. Del mismo modo que el modelo toma toda la información relevante, el esquema se apoya en todos los puntos posibles para configurar su estructura; se combina en ellos todo de lo que se dispone.

Existe también en este esquema cierta conexión con la teoría de Strevens expuesta en el capítulo anterior, en la medida que se incorpora la idea del científico como individuo práctico, que precisa utilizar las herramientas que estudiamos a modo de modelos y esquemas⁴⁵. Ni siquiera encuentro, personalmente, una incompatibilidad absoluta entre la posición de Salmon (uso de toda la información potencialmente relevante para la explicación) y la de Strevens (ejercicio de abstracción, que elimina los detalles no imprescindibles para la comprensión del explanandum); resultan ambas, en cierta manera, extremos de un espectro que une la explicación de un fenómeno singular y la explicación de la regularidad. En este sentido, el esquema, funcionando como tal (y siendo coherente con el modelo S-R), no deja de ser una explicación de tipo “strevensiano”, estableciendo la regularidad del pensamiento cognitivo-social en

⁴⁴ Thagard op. cit. p. 9.

⁴⁵ Levy op. cit.

términos de abstracción y cohesividad de modo que funciona sobre los fenómenos así estudiados.

No olvidemos, por volver al esquema integrado en sí, que la integración de varios puntos de vista no implica que su peso en la generación del conocimiento sea necesaria e indefectiblemente el mismo: el balance entre los factores cognitivos (que incluyen la lógica) y los sociales es variable según el caso expuesto, razón por la cual ha de ser cuidadosamente valorado en cada uno. En los próximos capítulos analizaremos de forma detallada la importancia del contexto social, histórico, científico (desde el punto de vista del conocimiento vigente en el momento del fenómeno o, mejor dicho, de la explicación dada al mismo); tengamos por el momento, una primera noción de su importancia.

En la página siguiente se muestran sendos cuadros a modo de resumen de los modelos y esquemas de explicación científica y sus características.

Tabla 2- Modelos de explicación científica.

Modelo	DEDUCTIVO-NOMOLÓGICO	DEDUCTIVO-ESTADÍSTICO	INDUCTIVO-ESTADÍSTICO	RELEVANCIA ESTADÍSTICA
Lógica	Deductiva	Deductiva	Inductiva	La explicación no es un argumento, por lo que no requiere necesariamente apelar a la lógica inductiva o deductiva al analizar la relación entre las premisas y la conclusión.
Causalidad	Determinística	Probabilística	Probabilística	Probabilística
Explicación	El explanandum se deduce de la conjunción de leyes universales y de los enunciados que establecen las condiciones iniciales	Las generalizaciones proporcionan deductivamente el explanandum.	La explicación del evento es tal con probabilidad respecto a un conjunto de premisas .	La explicación es un conjunto de declaraciones de probabilidad , que representan la probabilidad de los miembros de varias subclases epistemológicamente homogéneas .
Utilidades	Ha sido visto como el modelo ideal de explicación en Ciencia. El explanandum describe un evento concreto , o incluso una ley si las condiciones iniciales se interpretan de forma general.	En Medicina y Biología, útil para estudios de genética de poblaciones , etc.	En Medicina y Biología, es más apropiado que el D-S para el estudio de fenómenos individuales .	Probablemente, el más apropiado para las explicaciones en Biología y Medicina .
Consideraciones	Ha de satisfacer los requisitos de Hempel (+ R5 de Brody) .		Considera todas las posibles explicaciones , situando el explanandum en la clase de referencia más específica posible , teniendo en cuenta todos los datos disponibles .	Compartimento de clase: partición de la clase en subclases epistemológicamente homogéneas sobre la base de cualquier información estadísticamente relevante . Enfrenta la explicación a su contraste de clase: set de explicaciones alternativas. No hay razón por la cual una declaración de probabilidad que contenga una probabilidad muy baja no pueda ser usada en una explicación.
Limitaciones	Las inherentes a la visión determinística de la causalidad.	Difícilmente aplicable a fenómenos individuales en Biología y Medicina.	No se puede realizar un número infinito de observaciones.	

Tabla 3- Esquemas de explicación en ciencia.

Esquema de explicación	<i>Explicación lógica</i>	<i>Explicación cognitiva</i>	<i>Explicación social</i>	<i>Explicación cognitivo-social integrada</i>
<i>Creencias previas de la comunidad científica</i>				
Un grupo de científicos	Poseen un set de creencias previas.	Tienen un set de representaciones mentales que incluyen un conjunto de creencias previas Poseen mecanismos cognitivos que incluyen un conjunto de procedimientos mentales.	Poseen creencias previas e intereses. Tienen conexiones sociales y relaciones de poder.	Tienen un set de representaciones mentales que incluyen un conjunto de creencias previas y otro de intereses personales. Poseen mecanismos cognitivos que incluyen un conjunto de procedimientos mentales. Tienen conexiones sociales y relaciones de poder.
Mecanismo	Empleo del método lógico, que se aplica sobre las creencias previas	Los procedimientos mentales se aplican sobre las representaciones mentales y las creencias previas.	Las creencias previas y los intereses se combinan con las conexiones sociales y las relaciones de poder .	Los procedimientos mentales se aplican sobre las representaciones mentales y las creencias previas en el contexto de las conexiones sociales y las relaciones de poder.
Resultado	La aplicación del método lógico implica un conjunto de creencias adquiridas.	Se producen nuevas creencias.	Se producen creencias nuevas.	Se producen creencias nuevas.
<i>La comunidad científica adopta las nuevas creencias</i>				
Limitaciones	No tiene en cuenta el contenido psicológico de la Ciencia, ni el aspecto social.	No tiene en cuenta los aspectos sociales de la Ciencia.	Relega a la Ciencia a la condición de instrumento del poder social.	

1.4- El papel social de la Ciencia

La Ciencia sucede en la mente humana. Lo cierto es que los fenómenos de cualquier tipo tienen lugar en el Universo, pero es la observación, la interpretación, la explicación de esos mismos fenómenos lo que hace la Ciencia. No podemos, por tanto, hablar de Ciencia obviando la dimensión humana de ésta, en tanto en cuanto sucede en el hombre e, inevitablemente, se halla necesariamente unida a su pensamiento, con todas sus vertientes, incluidas aquéllas que a priori pudiesen antojarse muy lejanas a lo científico, como los sentimientos, las ambiciones, los miedos, los intereses personales...

Pero el hombre no está solo. Al margen de licencias poéticas, el hombre vive en sociedad. Una sociedad que no constituye una simple agrupación de individuos, sino que los estratifica, los une mediante relaciones complejas, los obliga a un comportamiento determinado, los castiga, los premia, los somete, liberándolos en ocasiones; los señala, los iguala o diferencia; los hace, eso siempre, parte de un todo.

Sin embargo, ni siquiera la sociedad es un concepto estático. Desde una suerte de "sociedad universal", que abarcaría al conjunto de la humanidad, hasta cualquier asociación de un mínimo de dos individuos responden a la idea de sociedad. De hecho, el hombre forma pequeñas sociedades que ocurren en el contexto de una sociedad más amplia, y ésta a su vez de otra más extensa, y así sucesivamente. De este modo, no sólo responde a unos valores determinados por la sociedad que la que vive, sino a los de todas las sociedades en las que, en un momento u otro de su vida, pertenece. Y, de la misma manera que los humanos interaccionan entre sí, también los hacen las sociedades dentro de la sociedad, en un sinfín de relaciones escalonadas.

Con lo anterior, huelga decir que Ciencia y Sociedad son dos conceptos en cierto modo indisolubles. Intuíamos la importancia de esta idea al hablar, en el capítulo anterior de los esquemas de la explicación social y de la explicación cognitivo-

social integrada, en los cuales se reseñaba la importante influencia de los aspectos sociales en la explicación científica (en el esquema de la explicación social incluso se anteponían a cualquier otro mecanismo, lo cual, como concluimos en su momento, relega a la Ciencia a un instrumento de los poderes sociales; por lo cual este esquema resulta útil desde el punto de vista de tener en cuenta su idea; principalmente para integrarla con el resto de las vertientes del pensamiento científico, como sucede en el esquema de la explicación cognitivo-social integrada).

En el presente capítulo, desarrollaremos las relaciones que unen Ciencia y Sociedad, tanto en un sentido como en el otro. Porque entendemos que la Sociedad necesita Ciencia; y también que la Ciencia se desarrolla en la Sociedad, pero, como veremos, también la Ciencia precisa de la Sociedad más allá de un mero contexto.

1.4.1- La Sociedad necesita Ciencia

Como escribe Alan F. Chalmers, la ciencia goza de una alta valoración⁴⁶. El propio calificativo de “científico” reviste cualquier sustantivo de una cualidad de fiable, meritorio, digno de la más alta consideración; que se extiende a las personas de los científicos, hasta el punto de afirmar que, si algo es creído por ellos ha de ser indudablemente cierto. Tales argumentos son empleados en un variado rango de situaciones, desde las conversaciones más banales a las más sofisticadas estrategias de marketing; precisamente por el carácter intrínseco de la ciencia⁴⁷, porque es “lo sabido”, “lo demostrado”.

Lo que sí es indudablemente cierto es que la ciencia es la que hace avanzar el conocimiento humano, la que trae con ello mejoras tecnológicas, sanitarias, y, en definitiva, hace crecer un sinfín de áreas que son valiosas para la sociedad en sí y para

⁴⁶ Chalmers, Alan F. ¿Qué es esa cosa llamada ciencia? Siglo XXI de España Editores, Madrid; 2000. p. 19.

⁴⁷ Hasta el momento, hemos hablado de “Ciencia” (con mayúscula) como concepto desde un punto de vista filosófico. En adelante, prescindiremos de la mayúscula para hablar simplemente de “ciencia”.

los individuos que la componen. Supone, también, ventajas de la sociedad que posee el conocimiento sobre la vecina ignorante; clave ésta de las victorias en la eterna lucha por la supremacía que ha existido desde que existe el hombre.

Surge, con lo anterior, una cuestión: ¿de quién es la ciencia? Parece, en cierto modo, que la ciencia es una propiedad de los científicos; como si éstos fuesen una especie de comunidad cerrada productora de conocimiento que tras ser producido fuera entregado a la sociedad o a sus autoridades correspondientes para su uso.

Sin embargo, no existe esa línea separadora entre los científicos y el resto de la sociedad. Ésta última toma papel activo en la Ciencia, se involucra en ella, y cada vez con más interés. En los últimos años, se considera la posibilidad de someter a debate ciudadano los asuntos públicos relacionados con la ciencia y la tecnología, aun teniendo en cuenta que la democratización de estas decisiones puede generar un déficit de eficiencia, como expone López Cerezo (2003). De lo que no cabe duda es de que existe una tendencia clara por la cual la ciencia ha de rendir cuentas a la sociedad, justificarse, y también atender a las opiniones y actitudes de los componentes de la misma; mientras que, desde el otro extremo del espectro, se clama que la creciente importancia de la ciencia hace, precisamente, más necesario aún reservarla al cuidado de los que más saben de ella, mientras que la sociedad debería actuar como respaldo y custodia de la ciencia como el bien que es.

En un punto intermedio, podemos encontrar la posición de democratizar la ciencia en el sentido de involucrar a la sociedad por medio de la alfabetización científico-tecnológica de sus ciudadanos y la orientación de las políticas de este tipo en el sentido marcado por la demanda social, incluso permitiendo la participación activa; partiendo de la idea de que no hay un estímulo mejor que sentirse involucrado, de modo que la propia sociedad ansí respaldar a la ciencia.

Llegados a este punto, parece en cierto modo incongruente la primera idea de devoción casi religiosa por todo lo científico frente a esta última exposición de la necesidad de que la sociedad anhele la ciencia. Esto sólo puede explicarse por la propia complejidad de la mente humana: del mismo modo que todo lo científicamente avalado nos parece lo mejor y más “comprable”, también pervive en nosotros una

suerte de oscurantismo ancestral por el cual recelamos de lo “nuevo”, especialmente cuando ya se dispone de algo similar que más o menos funciona. Este último comportamiento viene dado, al menos en parte, por la ignorancia, lo que se demuestra en el informe de la National Science Foundation, que año tras año marca una tendencia invariable: *“a pesar de sus actitudes favorables, la mayoría de la gente no conoce mucho sobre ciencia y tecnología, ni parece tener una comprensión firme de los hechos y conceptos científicos básicos”*⁴⁸. Es en este punto en el cual cobra interés la idea de la alfabetización científico-tecnológica de la sociedad: proporcionar conocimiento a los individuos los hace receptivos y partícipes de los avances; de hecho, éste es el primer argumento de los tres proporcionados por Fiorino para la democratización de la ciencia; a saber: el argumento instrumental (la participación favorece la recepción favorable de la innovación), el argumento normativo (la participación es necesaria para evitar la tecnocracia) y el argumento sustantivo (la participación da entrada al juicio potencialmente valioso de los no expertos)⁴⁹.

En todo el proceso de acercamiento, sin embargo, deben tenerse en cuenta varias cuestiones: por una parte, se deben tener en cuenta las capacidades cognitivas y las limitaciones de los individuos cuya interacción produce conocimiento⁵⁰ a la hora de considerar su participación en un proceso concreto; mientras que por otra, debemos ser conscientes de que, en una sociedad como la nuestra, la democracia no funciona mediante la participación directa de los ciudadanos, sino mediante el concurso de unos grupos determinados (llamémoslos partidos políticos). Pensando en esto, no podemos sino recordar las reflexiones surgidas del análisis del esquema social de la explicación científica (expuesto en el capítulo 3), en torno a la idea de la ciencia como instrumento del poder, de los intereses; de modo que en este punto, la ciencia parece presentarse como una balsa que flota entre las corrientes del poder político y la ciudadanía, sin voluntad para tomar una dirección propia. Es por esto por lo que la ciencia no debe ser entregada por completo a la sociedad como si de un instrumento

⁴⁸ López Cerezo J.A. y Gómez González F.J. La apropiación social de la ciencia. Editorial Biblioteca Nueva, Madrid; 2008. p. 20.

⁴⁹ López Cerezo J.A. op. cit. p. 17.

⁵⁰ Thagard op. cit. p. 18.

se tratase, sino que debe conservar, aun abriendo sus puertas a la sociedad, una cierta autonomía que la mantenga capaz de poder desprenderse de poderes e intereses que no deba obedecer.

1.4.2- La Ciencia necesita Sociedad

Con lo dicho en el apartado anterior, parece como si la sociedad fuese una especie de mal que condiciona y atenaza a la ciencia, como si quisiese, de un modo u otro, apropiarse de ella. Sin embargo, ¿podría existir la ciencia sin sociedad? Indudablemente, si pensamos en el mecanismo de la observación de un fenómeno, su análisis y la posterior creación de una explicación científica, tal y como se expuso en los anteriores capítulos que debe hacerse; la respuesta podría ser sí. Un hombre solo podría hacer ciencia.

La siguiente pregunta debería ser ¿es eso ciencia? Lo es. Pero no es toda la ciencia.

Basta pensar en los conocimientos de los que actualmente disponemos para hallar buenos motivos por los que la ciencia no se hace en soledad. Simplemente, una vida humana no es suficiente para abarcar todo el saber desde su principio, cada científico, en su observación, analiza y explica basándose en conocimientos previos que, si bien en parte pueden ser empíricos (por su propia experiencia), son mayoritariamente adquiridos a través del aprendizaje recibido, a través de lo que otros un día observaron, experimentaron y explicaron. Sólo así es posible avanzar. He aquí, pues, un primer argumento de la necesidad de sociedad que tiene la ciencia: precisa de la interacción entre individuos de modo que no se pierda el saber de cada uno, que es base del saber que desarrollará el siguiente.

De cualquier modo, no se acaba aquí la necesidad social de la ciencia. Pensemos en los trabajos científicos actuales, en los desarrollos de nuevos fármacos, en la biología molecular, en la física cuántica... Tales investigaciones son llevadas a

cabo por grupos de científicos que trabajan unidos, más o menos jerarquizados, sincronizando sus esfuerzos en una misma dirección. Porque en ciencia, la transferencia de conocimiento no es únicamente vertical, del maestro al alumno, sino que también se prodiga en desplazamientos transversales, entre colegas que, en su trabajo, intercambian experiencia y conocimiento mientras persiguen un fin común. Más aun, ese fin perseguido precisa del trabajo de muchos, a su modo, crea una sociedad, con todos sus matices, en pos del descubrimiento (Thagard 1999).

Podemos pues, ver a un grupo de biólogos moleculares inmersos en el estudio de una nueva proteína de membrana como una microsociedad con sus intereses, sus valores, incluso sus relaciones de poder. Pero, en la búsqueda de la proteína en cuestión... ¿no hay nadie más? Seguro que entre ellos se halla más de un bioquímico, químico, físico... Quizá haya un estadístico controlando su base de datos, un médico metiendo prisa porque la proteína es básica para comprender el mecanismo de una determinada enfermedad, mientras un farmacéutico espera poder desarrollar el fármaco necesario para atajarla. ¿Qué lectura extraemos de esto? Que la ciencia, aunque se diversifique en sus múltiples disciplinas, a menudo precisa de la reunión de varias de ellas para gestar un nuevo avance. De este modo, la ciencia produce sociedades diversas, y también la interacción entre las “sociedades” que a su modo constituyen los adeptos a una u otra especialidad científica; en una nueva escala de la transferencia de conocimiento.

En esta misma línea, el avance de la ciencia se da a una escala mayor, que implica a varios grupos de trabajo que independientemente persiguen un fin; la exposición de resultados de unos y otros acerca la ciencia a la verdad. Y nos da un dato valioso: los experimentos, para ser considerados válidos, deben ser reproducibles; de este modo, la repetición de experiencias proporciona confirmación y validación de los conocimientos producidos; mostrando una vez más, cómo la ciencia precisa de la existencia de la sociedad.

Al margen de estos aspectos, la ciencia precisa de la sociedad de una forma más prosaica pero no por ello menos importante. Precisa de sus mecanismos. Volviendo sobre el esquema de la explicación social, antes veíamos en él cierta perversión de la ciencia en tanto la asimilaba a un mecanismo productor del

conocimiento requerido por los intereses, por los poderosos, por la “sociedad”, de algún modo vista como un monstruo ansioso de ciencia que pragmatizar. Sin embargo, pasando por el bálsamo de integrar este esquema con otros para dar lugar a la explicación científica cognitivo-social, podemos fácilmente reparar en otros matices.

Las necesidades de la sociedad son generadoras de ideas. La ciencia puede hallar en ellas el estímulo necesario para su inspiración en determinado sentido y, por qué no decirlo, el apoyo en forma de recursos económicos para que un trabajo científico pueda ser llevado a cabo. Porque la ciencia cuesta dinero. Y mucho.

De este modo, la sociedad es fuente inspiradora, de lo cual la Historia está plagada de ejemplos. No ha habido mejor estímulo para el desarrollo de antibióticos que las guerras del siglo XX, ni mayor empuje para la física nuclear. Lejos de belicismos, hoy en día, la alarma social generada por el cáncer de mama (por sus particulares características, su elevada incidencia, y el grupo poblacional al que afecta) potencia enormemente la investigación sobre el mismo y el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos; del mismo modo que ocurrió con el descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana en las últimas décadas del siglo pasado, y que aún continúa en plena actividad. Así pues, las inquietudes y deseos de la sociedad a menudo condicionan la dotación de recursos a la ciencia, que precisa de ellos para continuar su labor; aunque no debiera de plegarse por completo a ellos.

De cualquier modo, no se puede obviar la “tiranía social” que se ejerce sobre la ciencia en el momento en el que, siendo realistas, son las necesidades o intereses de los países más desarrollados los que marcan el rumbo de las investigaciones científicas, en detrimento de las necesidades de los países subdesarrollados. Sirva como ejemplo la inversión en investigación en fármacos no absolutamente imprescindibles que responden a necesidades del mundo desarrollado (como es el caso del sildenafil) frente a lo poco que se destina a la erradicación y tratamiento de la malaria o la tuberculosis en el tercer mundo⁵¹.

Al margen de la investigación propiamente dicha, la ciencia también precisa de una cierta estandarización que los poderes sociales le proporcionan en la forma de la

⁵¹ Zaldo A y Ugalde J. El desafío de la democratización de la ciencia desde el punto de vista de la ciencia. En López Cerezo, JA. (Ed.) La democratización de la ciencia. EREIN. San Sebastián, 2003.

educación de los individuos, desde sus inicios hasta la Universidad y los estudios de Postgrado, de modo que existe un camino a seguir que capacita, social y científicamente a un individuo, para ser aceptado como parte de la comunidad científica, y para ejercer su labor en una profesión vinculada a la ciencia. De hecho, existe una correlación clara entre el nivel de estudios de los individuos y su interés por la ciencia y por involucrarse en ella, de modo que, en este aspecto, la ciencia y la educación de los individuos de una sociedad cierran un círculo que se retroalimenta de forma constante⁵².

Así pues, con todo lo anterior, no cabe duda de que la ciencia precisa de una estructura social sobre la que sostener su actividad, que le proporciona estímulos, recursos, reconocimiento, soporte... Mucho más que un contexto.

1.4.3- Ciencia y Sociedad

En los epígrafes anteriores hemos analizado las razones de por qué ciencia y sociedad se necesitan mutuamente. En el desarrollo de las ideas, surgen múltiples puntos en los que la unión entre ambas es tan sólida que llega a confundirse.

Uno de esos puntos es la educación: la democratización de la ciencia es una necesidad tanto para ésta como para la sociedad; ya que ambas precisan de nuevos científicos, del mismo modo que éstos precisan de una sociedad globalmente educada que aprecie y reclame su labor.

Otra cuestión a tener en cuenta es el aspecto económico: del mismo modo que la sociedad puede entender a la ciencia como una fuente de riqueza, sin que ello resulte un aspecto peyorativo, pues indudablemente la ciencia es capaz de producirla; la ciencia precisa de riqueza que ha de serle suministrada por la sociedad. Esto no se limita únicamente a la financiación de las investigaciones más punteras, sino que nos remite a lo que, quizá siendo lo más obvio, puede pasar inadvertido: los científicos viven de la ciencia. Esto es, la ciencia es una profesión más de las posibles en el

⁵² López Cerezo JA y Cámara Hurtado M. Apropiación social de la Ciencia. FECYT. Percepción social de la ciencia y la tecnología en España. 2004. Madrid, 2005.

espectro de la sociedad, desde el momento en el que ésta la reconoce y respeta (si bien en muchas ocasiones no en su justa medida). Y al serlo, forma parte indisoluble de esa sociedad en la que vive.

1.5- Aspectos básicos de la Ciencia

“ (...) La base empírica de la ciencia objetiva no tiene, por consiguiente, nada de “absoluto”. La ciencia no descansa en una sólida roca. La estructura audaz de sus teorías se levanta, como si dijéramos, encima de un pantano. Es como un edificio construido sobre pilotes. Los pilotes son hincados desde arriba en el pantano, pero no en una base “dada” o natural; y si no hincamos los pilotes más profundamente no es porque hayamos alcanzado suelo firme. Simplemente paramos cuando nos satisface la firmeza de los pilotes, que es suficiente para soportar la estructura, al menos por el momento”

Karl Popper

La concepción de la ciencia de Popper resulta, en cierto modo, apocalíptica. Rompe con el “optimismo” anterior, que en cierto modo tomaba la ciencia como la “gran verdad” que sustenta nuestro universo.

De cualquier modo, definir la ciencia, al menos tal y como es hoy en día, es una empresa más que difícil. Cada momento histórico, cada sociedad, crean una imagen de la ciencia afín a su realidad, a las preguntas que en su momento plantearon y a las respuestas que fueron dadas; de modo que la imagen de la ciencia cada vez se aleja más del estereotipo del saber perfecto y completo que pretende asemejarla a una especie de magia moderna (Arocena, 2003). Es así como la sentencia popperiana antes expuesta no refleja sino la realidad de que la ciencia tiene algo de inestable y poco de absoluto, de que es una estructura sobre la que construimos aun cuando debamos ser conscientes de que sus bases, en parte o incluso en su totalidad, son susceptibles de hundirse y arrastrar todo el constructo que sustentaban.

La visión de Popper sobre la ciencia evidentemente no es la única. En el presente capítulo intentaremos someramente acercarnos a la definición de la ciencia y a sus aspectos más relevantes, especialmente en lo referido a la investigación.

1.5.1- Empezar por el principio

El primer capítulo de este texto comenzaba, recordemos, con la definición de ciencia que proporciona la Real Academia Española: “conjunto de conocimientos obtenidos mediante la observación y el razonamiento, sistemáticamente estructurados y de los que se deducen principios y leyes generales”. Partimos, pues, de que es la observación de sucesos y el razonamiento sobre ellos los que produce el conocimiento. Sobre este particular, antes de avanzar hacia la estructuración, la deducción y las leyes generales; hay mucho que decir.

Alan F. Chalmers (2006), empieza su revisión de la ciencia con un capítulo, llamado no en vano “La ciencia como conocimiento derivado de los hechos de la experiencia”⁵³. La lectura que se extrae de ello dictamina que la ciencia se compone de un cúmulo de afirmaciones acerca del universo que pueden ser verificadas directamente a través de la observación (o de los sentidos en general, no necesariamente el de la vista, si bien éste es el más comúnmente empleado).

Así pues, la ciencia empezaría en los hechos, y ésta es la postura de empiristas y positivistas, que, diferencias aparte, señalaron tres componentes sobre los que asentar esta idea⁵⁴:

- *Los hechos se dan directamente a observadores cuidadosos y desprejuiciados por medio de los sentidos.*
- *Los hechos son anteriores a la teoría e independientes de ella.*
- *Los hechos constituyen un fundamento firme y confiable para el conocimiento científico.*

⁵³ Chalmers, Alan F. ¿Qué es esa cosa llamada ciencia? Siglo XXI. Madrid, 2006. p. 1-17.

⁵⁴ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 5.

Sobre cada uno de ellos hay mucho que reflexionar. Si comenzamos por el primero, llama la atención la necesidad de que los hechos se ofrezcan a observadores cuidadosos y desprejuiciados. De este modo, no basta con “mirar”, sino que es necesario “ver”: el científico está atento a la sucesión de hechos, busca su ocurrencia en el mundo; y además su mente está libre de prejuicios, esto es, no parte de una suposición inicial de lo que va a suceder.

Pero, ¿de verdad es tan sencillo? Pensemos en Newton y su manzana. Tal vez no sea más que una leyenda, pero nos sirve como ejemplo ilustrativo: sentado plácidamente a la sombra de un manzano, Isaac Newton fue golpeado por una manzana que cayó del árbol; hecho que observó y razonó hasta llegar a formular la ley de la gravedad, entre sus tres leyes del movimiento. Si bien es cierto que esta situación responde correctamente a los dos primeros de los componentes anteriormente mencionados (el tercero tiene discusión aparte...), ¿igualmente los confirma?

Lo que es indudable es que antes de Newton, forzosamente, hubo más de un ser humano sentado a la sombra de un manzano que fue golpeado, o al menos vio caer uno de sus frutos. Y ninguno de ellos desarrolló tres leyes del movimiento a partir de ese hecho. Esto nos lleva a pensar que la consideración del hecho depende del observador, pues es él el que ha de considerarlo tal, el que ha de valorar su relevancia. Y, para valorar lo relevante que puede haber en la caída de una manzana, hizo falta Newton. No un observador, Newton en concreto, con su bagaje a cuestas de conocimientos en materia de Física; Cálculo... con ciencia. De este modo, es difícil poder decir que la ciencia empieza en la observación del hecho, pues resulta que, simplemente para observar, hay que saber donde mirar, y ver claramente lo que se mira.

Todo esto nos remite de nuevo a lo expuesto en el capítulo anterior: hay una necesidad social en la ciencia, en la transmisión de conocimientos que dan a los individuos una base sobre la que seguir construyendo. Newton pudo hacer ciencia de la caída de una manzana porque ya tenía ciencia.

El ejemplo de Newton nos sirve, pues, para entender algo tan simple como que no todos “vemos” lo mismo. Tal vez nuestras retinas perciban lo mismo, pero la interpretación de ello que da nuestro cerebro difiere notablemente en función de multitud de factores, muchos de los cuales se relacionan con el nivel de aprendizaje previo, que condiciona la interpretación de lo observado, que capacita para entender la relevancia de un hecho o la no relevancia del mismo. Es más, es la interpretación de lo visto lo que condiciona que el observador dé o no a un hecho la categoría de tal.

Un ejemplo claro sobre lo anterior lo constituyen las imágenes radiológicas: un observador novato sólo ve manchas en distintos tonos de gris que no significan nada, mientras que el radiólogo experimentado es capaz de diagnosticar acertadamente diferentes patologías. Así pues, hay que saber observar; pero no sólo con cuidado y ausencia de prejuicios, sino con conocimiento previo de lo que ha de observarse.

Con todo lo anterior, el segundo componente de los positivistas y los empiristas empieza a perder consistencia. ¿Realmente los hechos deben preceder a la teoría? Si para el mero hecho de observar adecuadamente vemos que es necesario un bagaje de conocimientos previos considerable, ¿cómo pensar que para formular una teoría no es necesario buscar los hechos adecuados?

Ciertamente, es posible que un observador culto se sorprenda ante un hecho y sobre él desarrolle una teoría. Posible pero no frecuente. Es necesaria una guía para saber qué se está buscando. El conocimiento de una materia es lo que nos hace ver las carencias de ésta, y conocer cuáles de sus aspectos es necesario estudiar y desarrollar; y, a través de esto, buscar los hechos adecuados para hacer las observaciones pertinentes que nos lleven al conocimiento.

Así pues, parece que lo único cierto en todo esto es el papel de la observación en la ciencia. Sin embargo, ni siquiera esto es del todo cierto.

La observación no es infalible. Los humanos estamos sujetos a errores, máxime cuando nuestra observación se halla instrumentalizada, como puede ser el caso de la microscopía. De las primeras concepciones de los orgánulos celulares a las actuales median muchas observaciones, con sus conocimientos derivados, que fueron desechadas posteriormente por simples mejoras en los aparatos que posibilitaron

nuevas observaciones más precisas, con nuevos conocimientos nacidos de ellas. En cierto modo, esto nos confirma la idea del bagaje previo: el conocimiento de los orgánulos celulares a través de las primeras observaciones presentó asimetrías que empujaron a nuevas observaciones, partiendo de la necesidad de explicar lo que no resultaba coherente con las anteriores.

Por otra parte, además de su falibilidad, la observación no representa una necesidad absoluta en ciencia, al menos no de modo directo. Actualmente, la Biología Molecular y la Bioquímica son disciplinas en boga. Dado el campo sobre el que actúan, difícilmente sus hechos pueden ser simplemente observados directamente sin más. Las observaciones son, en todo caso, instrumentalizadas, pero a menudo, las reacciones bioquímicas son “imaginadas” a través de las condiciones iniciales y el resultado final, siendo su mecanismo entendido por los científicos gracias a sus conocimientos de las reacciones químicas, la colorimetría, la electroforesis... Esto es, sobre “lo observado”, cobra importancia “lo interpretado”, pues una mancha en el agar-agar significa mucho más que esa mancha que se observa, significa la respuesta a lo que se busca, interpretada en base a unos conocimientos extensos, con un hueco que rellenar con el conocimiento nuevo que proporciona la susodicha mancha, portadora de la información que se busca para poder teorizar.

De esta reflexión, como suele suceder, nacen otras. Con Newton y su manzana, veíamos la observación como algo pasivo, el observador mira al mundo y lo que en él sucede. Sin embargo, con las investigaciones bioquímicas, vemos otra realidad: la observación activa. Los experimentos no son otra cosa: constituyen una manipulación por la cual se crean situaciones a observar. De este modo, el conocimiento previo de los investigadores hace el camino inverso a lo postulado por positivistas y empiristas allá por los siglos XVII y XVIII; de modo que genera preguntas sin resolver que llevan a teorías para las cuales se desarrollan experimentos cuyos resultados observar y sobre los que razonar.

Evidentemente, los experimentos están sujetos a un sinfín de circunstancias. Sus resultados han de ser interpretados desde el conocimiento vigente, que es susceptible de cambiar con posterioridad, invalidándolos y generando una necesidad de desarrollar nuevos experimentos. De igual modo, los instrumentos empleados en

ellos serán, seguramente, mejorados, de modo que en el futuro observaciones más precisas serán posibles.

Lo que es indudable, es que los experimentos son necesarios, es más, imprescindibles en ciencia. De hecho, para la identificación de procesos que ocurren en la Naturaleza, en general, se precisa aislarlos para eliminar la posible interferencia de otros en el resultado final, de modo que la única solución es crear las condiciones adecuadas para estudiar un solo proceso, o un grupo muy determinado de ellos; con el fin de obtener un resultado a integrar en el conjunto de conocimientos⁵⁵.

Con todo lo dicho, poco queda de aquellos componentes de la ciencia expuestos al inicio de este epígrafe. Ni el primero ni el segundo han demostrado consistencia ante la realidad de la ciencia; y, con todo lo expuesto, ¿cómo pensar realmente que los hechos constituyen un fundamento firme y confiable para el conocimiento científico? Hemos visto que el avance del conocimiento científico es capaz de invalidar lo inferido de hechos observados con anterioridad, que la mejora de los medios técnicos es capaz de dar sostén a nuevos y más precisos experimentos; con lo cual, qué duda cabe, nada hay firme y confiable.

Así pues, la base de la ciencia ni viene “dada”, ni es natural; como al inicio del capítulo veíamos en Popper. Toda la estructura de la ciencia se asienta sobre una suerte de pantano que es susceptible de dejar de darle apoyo en cualquier momento. Nada hay, pues, de firme, de fiable, de eterno en ella. Lejos de ser una decepción, representa una alegría: de algún modo, la ciencia, cambiante e inestable, es por ello algo vivo.

1.5.2 - La inducción y otros desastres

Ya hemos visto que la afirmación “la ciencia se deriva de los hechos” carece de consistencia ante el análisis crítico. Quizá, como mucho, podríamos decir que “la teoría

⁵⁵ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 26.

puede derivarse lógicamente de los hechos”⁵⁶. Esto nos remite inmediatamente al inductivismo, esto es, la inferencia de teorías a partir de sucesos individuales; sobre lo cual hemos discutido en los capítulos primero, segundo y tercero.

Hemos hablado de lógica inductiva; sin embargo, si somos ortodoxos, la lógica se basa en la deducción de unos enunciados a partir de otros dados, estudia qué se sigue de qué⁵⁷. Sin embargo, suceden varias cosas en este ámbito. Una de ellas es que, en realidad, la lógica en sí misma no es fuente de verdad (la condición de verdadero de los enunciados no se puede establecer apelando a la lógica); aunque sí preservadora de ella; esto es, si las premisas de las que partimos son absolutamente ciertas, y estamos seguros de ello, todo lo deducido de ellas lo será también⁵⁸. Esto nos deja tranquilos respecto a los razonamientos deductivos, tal y como exponía Hempel, es decir, a partir de unas leyes generales, para unas condiciones iniciales dadas, tal será el resultado. No obstante, ya sabemos que no es frecuente disponer de tales leyes, sobre todo en ciencias como medicina y biología. Veíamos que, en éstas, en el estudio de la causalidad especialmente, nos veíamos obligados a otros mecanismos.

Pues bien, hablábamos de lógica inductiva, suponiendo que podíamos extraer leyes de los hechos. En cierto modo, sabemos que esto no es absolutamente cierto, pues a menudo hemos cambiado el término “ley” por el de “enunciado universal”, que define mejor lo que indica. Lo que se expone, en realidad, es que constituyen la explicación de todos los hechos de un determinado tipo (como “todos los metales se dilatan al ser calentados”); y es innegable que estos enunciados existen en el conocimiento científico y son válidos tomados como tales.

Los filósofos diferencian otros enunciados, los “singulares”, en los que se expone una serie de hechos concretos de índole observacional, del tipo “la longitud de una barra de cobre aumenta al ser calentada”. A partir de la observación del calentamiento de X barras de cobre, con resultado de alargamiento en todas ellas, podríamos creernos ante una ley. Sin embargo, la forma en la que hemos llegado a ella no tiene una base lógica como tal, sino empírica (a partir de múltiples experimentos

⁵⁶ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 38.

⁵⁷ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 39.

⁵⁸ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 40.

que hemos realizado); y, además, ni siquiera podemos llamarla ley, puesto que no es algo indudablemente cierto. Recordemos el pavo de Bertrand Russell, que esperaba ser alimentado a las 9 de la mañana cada día desde el 26 de diciembre que fue llevado a la granja, infiriendo que esto era una ley y que, sorpresivamente, fue sacrificado la mañana del 25 de diciembre del año siguiente. Este ejemplo nos servía para ilustrar la debilidad de la inducción, ya que no es posible realizar un número infinito de observaciones; y existe, por tanto, la posibilidad de que las cosas no sucedan siempre igual (Chalmers 2006).

Es por ello por lo que conviene hablar de enunciados y no de leyes en este ámbito, considerando además que su soporte no es puramente lógico (desde la definición de la lógica en filosofía). Esto nos lleva de nuevo a lo expuesto en los capítulos segundo y tercero: en la explicación científica a menudo nos movemos en el ámbito de “lo probable”; y por mucho que, en ocasiones, esta probabilidad se aproxime a la unidad, no podemos hablar de certeza.

Así las cosas, la ciencia de nuestros días tiene buena parte de su estructura, como decía Popper, en terreno pantanoso. Nuestro conocimiento es válido mientras nos sirva, aunque debemos saber que en cualquier momento puede surgir un conocimiento nuevo que desestabilice la base de la estructura, en parte o en todo, y nos obligue a construir de nuevo.

1.5.3- El pantano de Popper: el falsacionismo

Habiendo mencionado a Popper, cabe analizar someramente su visión de la ciencia. Decepcionado con el positivismo lógico con el que contactó en el Círculo de Viena, vio la debilidad de la postura sustentada en que la ciencia se deriva de los hechos. Para Popper, la ciencia no empieza en los hechos, sino más bien en los problemas. Porque son estos los que motivan al desarrollo de nuevas teorías.

Karl Popper es el padre del falsacionismo, doctrina que se sustenta en la idea de que la ciencia funciona constantemente para la resolución de los problemas que se van presentando, para los cuales ofrece teorías que han de ser falsables para ser válidas. Y cuanto más falsables, mejor.

Veamos a qué se refiere. Los enunciados amplios y flexibles que parecen explicar cualquier situación en realidad no lo hacen porque no son capaces de excluir nada. De este modo, aunque aparenten ser sólidas teorías, no aportan nada a la ciencia, ya que se acomodan a cualquier situación novedosa. Por oposición, una teoría científica válida debería ser susceptible de ser invalidada, es decir, de que en algún momento se pueda demostrar su erroneidad, de modo que verdaderamente esté aportando algo al conocimiento. Volviendo al ejemplo de los metales, sobre la teoría de que éstos se dilatan al calentarlos, podemos decir que es falsable, pues entra dentro de lo posible que, en algún momento, en una determinada observación, hallemos un metal que se contraiga.

Falsable, evidentemente, no quiere decir falsa. La falsedad de una teoría ha de ser demostrada (por el experimento u observación que la contradiga), momento en el cual será invalidada y presentará un problema generador de una nueva teoría. Y cuanto más audaz la nueva teoría, más potente su contribución al conocimiento, pues todo aquello que se postula corriendo un alto riesgo de ser falsado, si consigue superar la prueba, más válido resulta para su integración en la ciencia. Según expone Chalmers (2006), para un falsacionista, sería preferible la afirmación de que la velocidad de la luz en el vacío es $299,8 \times 10^6$ metros por segundo frente a que es aproximada a 300×10^6 metros por segundo. Siendo ambas falsables, la primera lo es más porque da una cifra concreta, lo que, por una parte, si demuestra ser cierta tras muchas observaciones (aunque continúe siendo falsable), nos da un valor que manejaremos como cierto para la velocidad de la luz; y por otra, si es falsada, al menos habremos aprendido cuál no es la velocidad de la luz. Porque, para los falsacionistas, aprendemos de nuestros errores.

Sin entrar en mayores profundidades, la ciencia que presenta Popper resulta, efectivamente, una estructura soportada por pilotes hundidos en un pantano. Además, esos pilotes están constantemente derrumbándose y reconstruyéndose, haciendo cambios en la estructura... De aquí surgen varios de los problemas del falsacionismo. Uno de ellos se refiere a la dificultad del avance de la ciencia si todos sus fundamentos están en perpetua cuestión; si no se puede, realmente, sustentar nada sobre nada. Otro es que, en el caso de que una observación o experimento contradijese una teoría

dada como válida por su falsabilidad, ¿cómo saber si se equivoca la teoría o si el equivocado es el experimento o la observación?

Como ya hemos visto, los experimentos y las observaciones pueden llevarnos a resultados erróneos que, en un futuro más o menos lejano, serán corregidos por mejoras técnicas de los instrumentos; o simplemente puede resultar que el diseño del experimento tenga defectos, que se haya realizado de una forma no adecuada, o que se haya interpretado mal el resultado. Todo esto podría llevarnos a rechazar una teoría al darla por falsada, y concluir la investigación en ese sentido. Y esto sería un error, pues no son pocas las teorías que han tenido dificultades en sus inicios, para luego ser definitivamente válidas al poder comprobarse de una forma mejor a como se había hecho inicialmente.

Otro problema del falsacionismo sería que, en realidad, cualquier teoría, de entrada falsable, podría protegerse de la falsación desviando ésta hacia otra parte de una compleja red de supuestos⁵⁹; es decir, ante la falsación, introducir nuevas hipótesis dentro de la misma teoría que imposibiliten llegar a falsarla alguna vez.

Sin entrar en más detalles, el falsacionismo constituye una gran aportación a la filosofía de la ciencia, a pesar de los problemas que puede plantear. Introduce esa noción de inestabilidad hasta entonces no reconocida en la ciencia, y posee la audacia necesaria como para insertar la noción de pragmatismo al plantear que son los problemas los que nos empujan; del mismo modo que muestra la humildad necesaria como para mostrar que, en definitiva, en ciencia aprendemos de nuestros errores. Y esto es poco discutible.

1.5.4- Estructuras, paradigmas, revoluciones y programas

Considerar a las teorías como estructuras. Ésta es otra visión de la ciencia, con dos razones fundamentales que la justifican. La primera de ellas es de soporte

⁵⁹ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 85.

histórico, y se refiere al hecho de que, a través de la Historia, las ciencias muestran una estructura, dato que se hizo irrelevante para inductivistas y falsacionistas. La segunda es de índole filosófica, y va en el sentido de que, si los enunciados han de formularse en el lenguaje de alguna teoría, entonces los enunciados y los conceptos que en ellos aparecen serán tan precisos e informativos como lo sea la teoría en cuyo lenguaje se construyen: por ejemplo, el concepto de “masa” de Newton es claro y preciso justamente porque desempeña un papel bien definido en una teoría estructurada, como es la mecánica newtoniana⁶⁰.

Éste es el punto de vista de Thomas Kuhn, que, basándose en lo anterior, establece que ni el inductivismo ni el falsacionismo resistían la prueba de la Historia en los términos antes expuestos; de modo que la ciencia se desarrolla de otra manera:

<p><i>precencia</i> → <i>ciencia normal</i> → <i>CRISIS</i> → <i>REVOLUCIÓN</i> → <i>nueva ciencia normal</i> → <i>nueva crisis</i> → ...</p>

La precencia constituiría el estado anterior a la ciencia, y el momento en el que se constituye el paradigma (o matriz disciplinar) de la ciencia, que serían las leyes generales y teorías aceptadas por la comunidad científica para su aplicación, momento en el cual ya podríamos hablar de ciencia.

Al igual que postula el falsacionismo, el avance de la ciencia vendría dado por un encontronazo entre la ciencia vigente y un problema que ésta no puede resolver, momento en el cual se produce la crisis, en la que se procede a cuestionar el paradigma vigente; de modo que, si verdaderamente el problema es irresoluble por medio del mismo, se procede a la creación de un nuevo paradigma, que constituirá la guía de la actividad científica normal hasta que aparezcan nuevas dificultades que darían lugar a una nueva crisis con su revolución consiguiente (Chalmers, 2006).

⁶⁰ Chalmers, Alan F. op. cit. pp. 98-99.

Unos de los puntos más interesantes de este planteamiento es la idea de revolución. La propia historia de la ciencia demuestra que ésta no avanza de forma continua y lineal, sino que lo hace de forma explosiva en un momento dado. En la realidad, en el periodo que Kuhn denomina *ciencia normal* se producen pequeños avances en cada uno de los campos de la ciencia, pero sólo algunas veces los cambios son tales como para cambiar la propia ciencia, para derribar los pilotes que la sustentan, tal y como decía Popper. Evidentemente, dentro de un paradigma siempre habrá pequeños problemas sin resolver que no son suficientes para generar una crisis: ésta se da cuando verdaderamente los problemas son de tal envergadura que hacen que la comunidad científica pierda la confianza en el paradigma; y la gravedad de la crisis aumenta cuando aparece un paradigma rival. Éste es el germen de la revolución científica.

La concepción de Kuhn, sin embargo, no es un *eureka* definitivo. Se plantea el problema de la conversión, casi religiosa, de los científicos al nuevo paradigma. Para esto no siempre existen argumentos puramente lógicos, ya que resulta verdaderamente difícil demostrar la superioridad de una teoría sobre otra, al menos en el momento del nacimiento de la primera. Por otra parte, si echamos la vista atrás, recordamos que en los capítulos tercero y cuarto hallábamos un férreo vínculo entre ciencia y sociedad, por lo que debemos considerar que son muchas y no siempre puramente lógicas las razones que pueden mover a un científico a cambiar o no de paradigma, puesto que éste no deja de estar sujeto a las necesidades de la sociedad, con sus relaciones de poder, sus exigencias; y a sus propios deseos y ambiciones (Thagard, 1999).

De cualquier modo, la visión de Kuhn resulta muy útil para entender los mecanismos de la ciencia de nuestros días. Los problemas que plantea pueden suponer también el principio de una revisión de su doctrina. Uno de los interesados en este punto es Imre Lakatos, que influye en la teoría de Kuhn sustituyendo el concepto de paradigma por el de “programa de investigación”, a la par que resuelve en la de Popper el mecanismo de la falsación, que en su momento fue tachado de impreciso.

Para Lakatos, en cierto modo conciliador del falsacionismo y la teoría estructural, existen unas leyes y principios básicos, algunos tan fundamentales que son los propios definidores de una ciencia, por lo que no deberían ser culpados en caso de problemas, ni atacados con intentos de falsación. La culpa y la falsación deben dirigirse, pues, a componentes menos fundamentales de la ciencia; que son los que contribuyen a su avance. Y lo hacen en tanto en cuanto el avance de la ciencia viene dado por el desarrollo dentro de un programa de las implicaciones de sus principios fundamentales, que constituyen esos componentes susceptibles de ser falsados⁶¹.

De este modo, Lakatos estructura la ciencia en programas de investigación, constituidos por un *núcleo central* que lo define en la forma de sus principios fundamentales; y un *cinturón protector* conformado por las hipótesis que complementan al anterior y lo protegen de la falsación. El trabajo de cada programa se desarrollaría en dos líneas, la *heurística negativa* (lo que no debe hacer el científico, como por ejemplo, cuestionar su núcleo central, etc.) y la *heurística positiva* (bastante más difícil de caracterizar, pero enfocada al desarrollo del cinturón protector del programa); que incluyen el desarrollo de los experimentos y medios tecnológicos necesarios para poder llevar a cabo observaciones que refrenden el cuerpo del programa.

Esto último resulta de capital importancia para la concepción de Lakatos, ya que considera que una vez establecido el programa de investigación, debe someterse a pruebas observacionales; en las cuales las confirmaciones adquieren relevancia frente a las falsaciones, ya que el valor de un programa de investigación radica en su capacidad de conducir a predicciones que puedan ser tomadas como válidas, mientras que aquéllas que resulten falsas indican simplemente una necesidad de modificar o complementar el cinturón protector del programa. Además de lo anterior, existe otro punto en el que la teoría de Lakatos resulta especialmente atractiva, y es su mecanismo alternativo al concepto de revolución de Kuhn. La esencia es la misma, pero el mecanismo difiere, ya que el programa de investigación de Lakatos también lo hace respecto a los paradigmas de Kuhn.

⁶¹ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 124.

Para Lakatos, un programa útil es el que conduce a predicciones nuevas que resultan confirmadas, lo cual implica que debe poseer una heurística positiva lo suficientemente fuerte como para conducir la investigación científica en ese campo concreto; siendo esto precisamente lo que da consistencia al concepto de programa de investigación.

Los programas que funcionan según lo anterior, y producen conocimiento válido y coherente se califican como *progresivos*, mientras que aquellos que pierden coherencia y/o fracasan en sus predicciones son llamados *degenerativos*. Como resulta obvio, los programas degenerativos están abocados a ser sustituidos por un nuevo programa, constituyendo esto una revolución científica; que sucede en orden a la coherencia.

De este modo, el conocimiento nuevo se produce mediante un programa que ha de producir resultados coherentes con su propio núcleo (y, ciertamente, también con el resto del entramado de programas de un modo u otro relacionados); y las revoluciones constituyen la sustitución de un programa degenerativo por otro nuevo y progresivo, y esto no viene dado por una conversión de la comunidad científica sin más, sino que el cambio se opera en términos de coherencia (Chalmers, 2006).

Con todo lo expuesto, podemos llegar a la conclusión efectiva de que la teoría de la ciencia de Lakatos se basa en la metodología, lo cual es precisamente la intención de su autor, y su mayor atractivo para el científico moderno⁶².

A pesar del mencionado atractivo de la teoría de Lakatos, evidentemente, posee algunos puntos débiles. Uno de ellos radica precisamente en una idea tomada de Kuhn, la del apoyo histórico, pues a lo largo de la historia de la ciencia, se han dado numerosos casos de programas ajustados a la resolución de problemas concretos: el propio Copérnico desplazó el Sol hacia los centros de las órbitas planetarias y ajustó mediante artificios el movimiento epicíclico de tal modo que dejaba de ser uniforme⁶³.

⁶² Véase Lakatos I y Musgrave A. (Eds.) *Criticism and the growth of knowledge*. Cambridge University Press. Cambridge, 1970.

⁶³ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 137.

Así pues, ¿cuál era el núcleo del programa copernicano? ¿O hemos de decir que no era ciencia?

Otro gran problema es que, según el propio Lakatos (1970), el núcleo central de un programa se vuelve infalsable por “las decisiones metodológicas de sus protagonistas”. No podemos saber si han existido tales decisiones metodológicas a lo largo de la historia de la ciencia, o si esto no es más que un constructo de Lakatos. Así pues, uno de los puntos fundamentales de divergencia respecto a Kuhn es también uno de los más débiles de Lakatos.

Por otra parte, sabemos que, en el fondo, las teorías acerca de la ciencia han de responder a la pregunta de si existe algo característico en ella, para superar aquel “la ciencia se deriva de los hechos” que resultó tan inconsistente. Lakatos pretende responder apelando a la racionalidad, a la lógica, mecanismos de la sustitución de los programas degenerativos por otros progresivos, caracterizando así la ciencia en orden a racionalidad, lógica y coherencia. Sin embargo, lo cierto es que no puede definirse como irracional al científico que se mantiene fiel a un programa que, si bien pueda ser calificado como degenerativo, le ha reportado conocimiento a lo largo de su vida, y al cual se ve capaz de reconducir, porque... ¿quién decide cuándo se hace degenerativo un programa? Lakatos no da unas reglas específicas para ello, ni especifica cuándo debe ser definitivamente eliminado.

Son más y más profundos los problemas que plantea el método de Lakatos, muchos de ellos similares a los planteados por la concepción de Kuhn. En nuestro recorrido somero por la filosofía de la ciencia, nos quedaremos sus aportaciones y continuaremos con el camino que ha de llevarnos a responder a esa pregunta... ¿Qué es la ciencia?

1.5.5- Anarquía, probabilidad y experimento

Llegados a este punto, parece imposible hallar una caracterización de la ciencia, un algo que la defina y que la haga verdaderamente diferenciable de otros tipos de

conocimiento. Quizá por esto, Paul Feyerabend publicó en 1975 su obra "*Against method: Outline of an anarchistic theory of knowledge*"⁶⁴. Su contenido, una nueva visión de la ciencia que se corresponde perfectamente con su título: la anarquía.

Para Feyerabend, la ciencia no posee ninguna característica que la haga diferente ni superior a otras formas de conocimiento; es más, ni siquiera el método científico existe más allá de un "todo vale"⁶⁵.

A lo largo de la historia de la ciencia, las circunstancias de cada nuevo descubrimiento han sido tan diferentes y variadas, que puede decirse que los científicos han recurrido a todos los métodos posibles para la difusión y asentamiento de sus teorías. Ni el positivismo, ni el inductivismo, ni el falsacionismo han podido dar consistencia a un sistema científico; para Feyerabend, la metodología de Lakatos es tan laxa que, en realidad, puede adaptarse a casi todo⁶⁶; mientras que la posición de Kuhn, que apelaba a un consenso de la comunidad científica, se muestra tan difusa en este sentido (ya hemos mencionado que se trataba de su punto más débil), que no tenemos forma de entender cómo se consigue éste, ni si ha de ser legítimo o no (por ejemplo, el consenso podría lograrse matando a todo aquel que se oponga).

Así las cosas, no es descabellado pensar que la ciencia quizá no tenga nada de especial, incluso que su alto prestigio no tenga algo de dogma peligroso, similar a la represión que hemos visto a la religión ejercer a lo largo de la Historia; de hecho, para Feyerabend, la institucionalización de la ciencia es incompatible con el humanismo en tanto en cuanto la ciencia es impuesta a los individuos en detrimento de su libertad de elegir entre ésta y otras formas de conocimiento; en lugar de instruirles en todas ellas (mitos, magia...) y permitirles elegir libremente la que más valiosa resulte a su modo de ver.

Así pues, eliminando todo método, sólo permanece en la ciencia la idea de que, en realidad, cada científico se guía por sus propios deseos subjetivos; y de que todo vale en la carrera del avance científico. Feyerabend se apoya en su disquisición en conceptos como el de la libertad individual, en el sentido de la libertad como ausencia

⁶⁴ Feyerabend P. *Against method: Outline of an anarchistic theory of knowledge*. 3ª Edición. Verso. Londres, 1993.

⁶⁵ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 148

⁶⁶ Aparece en Chalmers, Alan F. op. cit. p. 146. Véase Feyerabend P. *Against method: Outline of an anarchistic theory of knowledge*. 3ª Edición. Verso. Londres, 1993.

de restricciones. En este aspecto, podemos entenderla como algo similar a las ideas expuestas en "El contrato social" de John Locke, obra en la que se expone que dicho contrato es aceptado libremente por los miembros de una sociedad democrática, y aquellos que no deseen hacerlo son libres de emigrar. En su momento, esta obra fue criticada por Hume, quien expuso que los individuos, en realidad, nacen en una sociedad que preexiste, con características que ellos no pueden ya elegir, y con unas opciones determinadas por el acceso real que puedan o no tener a los recursos necesarios para ellas. Del mismo modo, el científico, con sus deseos subjetivos, tiene unas opciones restringidas para desarrollarlos, condicionadas por la situación objetivamente existente tanto en la ciencia como en la sociedad (Chalmers, 2006).

Así pues; Feyerabend abominó del método, argumentando que, si la ciencia es una búsqueda abierta de nuevo conocimiento ¿cómo anticiparse y dar las normas que deban regir la ciencia futura? Es más, ¿cómo no dejar lugar para mejorar nuestros métodos y adaptar las normas a la luz de lo aprendido? Es indudable que existen buenas razones para apoyar esta idea; pero también lo es que no tenemos por qué tomarla como cierta. Para hacerlo, deberíamos entender que existe una suerte de método universal que todo lo rige, y ninguna opción intermedia entre aceptarlo o sumarse a la teoría anarquista de la ciencia.

Relajando nuestra posición, podemos ver que en las diferentes áreas de la ciencia, a lo largo de la historia, ha habido modificaciones progresivas de los objetivos perseguidos por esta ciencia, de su método mismo, de sus normas y teorías; todo ello sobre un trasfondo sobre el cual se produce el cambio⁶⁷, trasfondo que se mantiene estable, permitiendo que siga existiendo un suelo sobre el que poner los pies. Y este suelo existe porque, en realidad, ni siquiera de los científicos más rivales puede decirse que no tengan concepciones similares, o que no vivan en el mismo mundo hasta el punto de no compartir nada; porque no es necesario un método universal y ahistórico para dar una justificación objetiva al progreso de la ciencia.

⁶⁷ Chalmers, Alan F. op. cit. pp. 160-161.

Tras ver que ni siquiera renunciando al método podemos librarnos de él, empeñado en existir, los esfuerzos de la filosofía de la ciencia han de encaminarse en otro sentido. Recuperar, tal vez, los planteamientos anteriores e intentar solventar sus problemas.

Una solución planteada a este efecto apela al teorema de Bayes, del que ya hemos hablado en el primer y segundo capítulo, exponiéndolo como soporte del inductivismo. En puridad, el teorema de Bayes concierne a las probabilidades condicionales, esto es, la probabilidad de una determinada proposición condicionada por las pruebas que la sostienen; lo que en ciencia significaría la probabilidad de una hipótesis o teoría en función de la evidencia (del modo expuesto en el capítulo segundo, hablaríamos de la probabilidad de la teoría A habiéndose dado la evidencia B).

La aplicación del teorema de Bayes en filosofía de la ciencia no sólo sirve como soporte al inductivismo (que, siendo estrictos, depende absolutamente de él para tener cierto sentido), sino que puede resolver conflictos planteados por otras visiones de la ciencia. Si volvemos sobre el falsacionismo, en la afirmación de que, para ser válida, una teoría científica debe ser falsable se halla implícita una sentencia estadística: la probabilidad de cualquier teoría científica es igual a cero⁶⁸. Sin embargo, ¿cómo considerar seriamente que una teoría que ha sido confirmada con rigor tiene una probabilidad de cero? Veámoslo desde la aplicación del teorema de Bayes en ciencia:

$$P(h/e) = P(h) \cdot \frac{P(e/h)}{P(e)}$$

donde "h" representa la hipótesis y "e" la evidencia, de modo que P(h) constituye la probabilidad asignada a la hipótesis antes de considerar toda prueba

⁶⁸ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 164.

(probabilidad previa), y $P(h/e)$ la probabilidad de la hipótesis tras considerar la evidencia (probabilidad posterior). $P(e)$ representa lo probable que se considera la prueba sin presuponer la verdad de la hipótesis, es decir, cuán fiable resulta como evidencia; de modo que, si verdaderamente estamos considerando la observación como una prueba fiable, su valor ha de ser cercano a la unidad.

Con lo anterior, si consideramos un caso en el que la prueba sea considerada muy probable independientemente de la hipótesis, el valor de $P(e)$ se acercará a 1. Si la prueba confirma la hipótesis, $P(e/h)$ tenderá también a la unidad, pero, dado el valor del denominador, también cercano a la unidad, el valor de $P(h)$, poco afectado por el cociente $P(e/h)/P(e)$ será muy similar al de $P(h/e)$; lo cual, en la práctica, significa que la prueba no supone una fuerte confirmación para la teoría.

Por contra, si nos encontrásemos ante el caso de que la prueba es muy improbable a menos que se confirme lo postulado por la teoría, $P(e)$ adquiriría un valor muy bajo. Si, tras haber realizado la prueba vemos que su resultado se corresponde a la teoría, $P(e/h)$ adquiere un valor alto; lo que supone que, finalmente, se obtiene un alto valor para $P(h/e)$, de modo que una prueba poco probable en ausencia de lo supuesto por la hipótesis representa una fuerte confirmación para la teoría estudiada si confirma la hipótesis. (Chalmers, 2006).

Los supuestos anteriores, si bien pueden parecer un poco enrevesados, nos remiten en cierto modo a las consideraciones del falsacionismo. El primero se correspondería con una teoría muy amplia y laxa, de las consideradas no falsables y, por tanto, no válidas como científicas; el segundo, es, indudablemente, representante de una de esas teorías audaces, extremadamente falsable, que depende de una prueba poco probable, y, por tanto, de las más deseables para un falsacionista. Pues bien, en el teorema de Bayes he la razón de la debilidad del falsacionismo. Una teoría de este segundo supuesto no debe ser considerada como poseedora de una probabilidad de cero, del mismo modo que lo haría cualquiera, sino que mediante la aplicación del teorema, muestra una probabilidad determinada, tanto más cercana a la unidad cuanto más improbable sea la ocurrencia de la prueba si no es bajo los supuestos de la hipótesis. Y hete aquí también la razón de que, como exponía Lakatos (1970), la confirmación tenga más valor para incorporar una teoría al cuerpo del

conocimiento científico que la falsación, afirmación ésta que se ve reforzada a la luz del cálculo de probabilidades.

Visto esto, podría parecer que finalmente se ha resuelto el problema. Sin embargo, el bayesianismo tiene sus propios puntos débiles porque, ¿quién decide cuál es la probabilidad de una hipótesis o de una prueba? Para ser objetivos, para cada cuestión deberían elaborarse todas las hipótesis posibles, asignarles a todas la misma probabilidad en virtud del principio de indiferencia y ver qué pasa. Pues pasa que las hipótesis posibles para un supuesto pueden ser infinitas, de modo que, en el reparto de probabilidades, tocan a un valor de cero todas y cada una de ellas. ¿Hay que darle, entonces, la razón a Popper?

El escollo sólo se salva considerando que las hipótesis para un supuesto han de ser finitas y poseer una probabilidad determinada. En esta tesitura se desarrolla el bayesianismo subjetivo, que asigna las probabilidades en base a los grados de creencia. La base de esta afirmación es que, desde la racionalidad, nadie da una probabilidad cero a una teoría bien confirmada por una prueba. Véase que, cada vez que se da por supuesta una ley en el trabajo científico se le asigna implícitamente una probabilidad cercana a la unidad; así pues, se pueden hacer corresponder valores a esos grados de creencia.

Sin embargo, los grados de creencia no dejan de ser un concepto bastante abstracto. Evitaremos dirimir todos los argumentos y soluciones que los bayesianos subjetivos han intentado proporcionar; el resultado es una evidente falta de consistencia en la asignación de probabilidades: en la postura de Howson y Urbach (1989)⁶⁹, *"la teoría bayesiana (...) es una teoría de inferencia de datos. No decimos nada sobre si es correcto o no aceptar los datos, ni siquiera cuando la convicción es absoluta. Pudiera no ser así, y sería una locura concederle esa confianza (...)"*.

Así las cosas, el teorema de Bayes resulta ser eso, un teorema sobre las probabilidades condicionales, aplicable en determinadas circunstancias, que no deja

⁶⁹ Howson C y Urbach P. *Scientific Reasoning. The Bayesian Approach*. Open Court. 2ª Ed. Chicago and La Salle, 1996.

de resultar una aportación válida a la filosofía de la ciencia cuando es entendido como tal; pero no resulta el apoyo definitivo que tanto precisan las teorías anteriormente expuestas.

Hasta este momento, un detalle común une a todas las teorías de la ciencia expuestas. Y no es otro que su dependencia de la teoría. Valga esta redundancia, son teorías de la ciencia basadas sobre las teorías en la ciencia. ¿Es quizá ése el error que hace que ninguna, hasta ahora, haya podido dar respuesta a ése qué es la ciencia?

Sin llegar a caer en el viejo "la ciencia se deriva de los hechos" del positivismo, una nueva visión rescata parte de esa idea. Hablamos del llamado nuevo experimentalismo, tendencia surgida en torno al experimento como base de la ciencia (a diferencia de la mera observación propuesta por positivistas y empiristas en su momento).

Es incuestionable que los experimentos producen fenómenos. Al menos, lo es para los que tienen éxito. Y lo hacen independientemente de las teorías postuladas. El motor eléctrico de Faraday funcionaba y punto. Con sus indicaciones, otros científicos pudieron construirlo y hacerlo funcionar (otra cosa es que lo hicieran mal, en cuyo caso el no funcionamiento no supone un fracaso de Faraday). Ciertamente es que, para ponerse manos a la obra y llevar a cabo el experimento, los científicos debían tener conocimientos previos suficientes para entender el propósito y apreciar el resultado, punto que era negado en el antiguo empirismo, según el cual los hechos debían ser establecidos directamente por lo percibido por los sentidos y nada más (véase el primer apartado de este capítulo).

Así, según el nuevo experimentalismo, el experimento produce un fenómeno a la luz de cierto conocimiento previo, pero el conocimiento nuevo generado por el propio experimento no depende necesariamente de teorías de alto nivel. De este modo, lo descubierto al microscopio no precisa de un entendimiento profundo del mecanismo de éste. El ejemplo de Hacking (1983) resulta ilustrativo al respecto:

Un biólogo observa una placa con glóbulos rojos sobre una retícula al microscopio electrónico. Observa algunos cuerpos densos dentro de la célula. El científico se pregunta si están realmente dentro de la célula o son artefactos del instrumento (sospecha lo segundo).

Anota cuáles de los cuadrados de la retícula contienen los cuerpos densos. Mira a continuación la muestra en un microscopio de fluorescencia y observa que los mismos cuerpos aparecen de nuevo en la misma situación en la retícula. No puede haber ninguna duda de que lo que ha observado representa cuerpos densos en los glóbulos rojos y no un arteficio.

A la luz de este ejemplo, vemos que el biólogo precisa tener conocimientos sobre lo que es un glóbulo rojo, pero no necesita conocer una teoría que explique en profundidad el funcionamiento de los microscopios electrónico y de fluorescencia, sino simplemente saber que funcionan en virtud de principios físicos diferentes, y por tanto difícilmente producirán un mismo artefacto. Y con esto, ha llegado al conocimiento de la existencia de cuerpos densos. (Chalmers, 2006).

Deborah Mayo (1996) ha intentado dar cuerpo filosófico al nuevo experimentalismo. Su postura es la siguiente: las afirmaciones se validan por los experimentos, en tanto en cuanto se hayan investigado y eliminado las diversas maneras en las que la afirmación pudiera estar equivocada; de modo que sólo se puede decir que una afirmación ha sido soportada por el experimento si ha sido probada rigurosamente por él, y una prueba rigurosa debe ser tal que la afirmación no pasaría probablemente la prueba de ser falsa⁷⁰. En este aspecto, en el estudio de la conexión causal, por ejemplo, habría que eliminar todas las causas alternativas mediante experimentos controlados; del mismo modo que habría que establecer pruebas lo suficientemente estrictas como para que sólo siendo cierta la hipótesis pueda confirmarse.

Así, el nuevo experimentalismo se ocupa de captar un dominio del conocimiento experimental que pueda ser confiablemente verificado independientemente de una teoría de alto nivel. Desde la postura de Mayo, las leyes experimentales pueden ser confirmadas mediante ensayos rigurosos, de forma que el conocimiento científico debe entenderse como la acumulación y extensión de tales leyes. De la misma manera, los experimentos que, aun estando bien realizados, no

⁷⁰ Véase Mayo D. *Error and the growth of experimental knowledge*. The University of Chicago Press. Chicago, 1996.

sirven como confirmadores de una hipótesis nos permiten aprender del error, tal como, a su modo, exponía Kuhn (mientras que Popper, que exponía abiertamente que "aprendemos de nuestros errores", no proporcionó un mecanismo positivo para aprender de la falsación).

La desvinculación del nuevo experimentalismo con otras teorías como la de los paradigmas de Kuhn, por ejemplo, subyace precisamente en desunir teoría y experimento; entendiendo como razonable sólo aquello derivado de la práctica experimental, que ha de mantenerse independiente de toda teoría especulativa. Las revoluciones científicas para el nuevo experimentalista son necesariamente hechos racionales que vienen dados por resultados experimentales (Chalmers, 2006).

El nuevo experimentalismo elimina gran parte de los problemas que presentaban las teorías de la ciencia basadas en la teoría. De todos modos, tampoco tiene todas las respuestas. Es cierto que los experimentos no necesariamente han de ser diseñados como una respuesta a una hipótesis, pero también lo es que en la interpretación de los resultados obtenidos, en algún momento ha de hacerse referencia a una teoría⁷¹. Así, vemos que no resulta posible confiar únicamente en el experimento y que, como sucedía al exponer el caso del empirismo, hallamos una suerte de unión indisoluble entre el ensayo y la teoría.

Y seguimos sin respuesta a nuestra pregunta.

1.5.6- Realismo y antirrealismo

La ciencia describe el mundo observable y también el que está detrás de las apariencias⁷². Ésta es, a grandes rasgos, la postura que adopta el realismo, apoyándose en el hecho de que la ciencia no sólo ha proporcionado conocimiento sobre el mundo que percibimos directamente con los sentidos, sino también sobre lo que nos resulta invisible (como los electrones, la curvatura de la luz...). En oposición a esta postura, el antirrealismo arguye que todo lo referido al mundo inobservable es, precisamente por ello, conocimiento hipotético. ¿A dónde ha de llevarnos esto?

⁷¹ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 194

⁷² Chalmers, Alan F. op. cit. p. 212.

Desde la posición del antirrealismo, una teoría científica contiene solamente afirmaciones verificables mediante la observación o la experimentación. Las teorías son, pues, instrumentos útiles a la ciencia en tanto en cuanto ayudan a correlacionar y predecir los resultados de observaciones y experimentos⁷³, sin cuestionar si éstas son verdaderas o falsas; de ahí que con frecuencia los antirrealistas reciban el apodo de “instrumentalistas” (hay excepciones, por ejemplo, Bas Van Fraassen⁷⁴, de cuyos estudios ya hablamos en el capítulo segundo, es un antirrealista no instrumentalista, pues afirma que las teorías sí son verdaderas o falsas, aunque esto carezca de interés para la ciencia, ya que su mérito radica en su generalidad, simplicidad, soporte observacional y capacidad de conducir a nuevas observaciones).

El objetivo final del antirrealismo es limitar la ciencia, de forma que ésta sea el conjunto de afirmaciones justificables por medios científicos, evitando así los males de la especulación y la arbitrariedad. Así pues, las teorías en la ciencia no serían nada seguro, y no se puede negar que algunas de ellas, demostradas actualmente como falsas, desempeñaron en su momento un papel relevante al descubrirse a través de ellas determinados fenómenos (como, por ejemplo, la teoría corpuscular de Newton). Esto nos remite, de algún modo, al pantano que decía Popper, donde la ciencia es una estructura inestable susceptible de derrumbarse. Qué duda cabe de que el antirrealismo comparte esta visión. La diferencia radica en que la utiliza para justificar la idea de que las teorías no son sino elementos útiles para ordenar y predecir observaciones, que pueden desecharse en cuanto dejen de demostrar su mencionada utilidad (Chalmers, 2006). Se concilia así con el nuevo experimentalismo, que, desde este punto de vista, justifica su unión con la teoría en tanto en cuanto ésta es una herramienta más.

Surgen, claro está, objeciones. Una es que, si las teorías no son verdaderas, ¿cómo pueden tener éxito en sus predicciones? El antirrealismo recurre al ejemplo histórico anteriormente mencionado: teorías falsas han sido útiles, incluso han llegado a tener éxito (de nuevo, a Newton nos referimos). Así pues, el éxito no va necesariamente unido a la verdad. El hecho de que los antirrealistas acepten que el

⁷³ Chalmers, Alan F. op. cit. p. 217.

⁷⁴ Véase Van Fraassen BC, *The Scientific Image*. Oxford University Press, 1980.

número de afirmaciones susceptibles de ser confirmadas experimentalmente crece a medida que la ciencia progresa y aparecen más instrumentos y técnicas; entre otras cosas, hace bastante difícil que se queden sin respuesta ante las críticas de los realistas...

Algo hay que decir sobre el realismo. En su visión, la ciencia busca enunciados verdaderos acerca de lo que hay en el mundo y cómo se comporta, al nivel de la observación y a todos los demás. Es más, enuncia que la ciencia sólo progresa cuando llega a teorías que son ciertas, al menos aproximadamente. Frente a la exposición del antirrealismo de que teorías falsas han producido conocimiento útil, arguyen que dichas teorías eran parcialmente ciertas, como se demuestra al derivarlas como aproximaciones a las teorías actuales, que a su vez pueden ser menos ciertas que las futuras.

Sin embargo, la historia de la ciencia desmiente este punto: algunas de esas teorías que fueron útiles resultaron ser abiertamente falsas, no aproximables en modo alguno a las actuales.

La postura anteriormente expuesta ha dado en llamarse “realismo científico”. Existe del realismo una versión descafeinada, el “realismo conjetural” que pretende solventar las críticas surgidas de la posición extrema de los anteriores.

El realista conjetural entiende que, en efecto, ha habido teorías falsadas en el pasado, útiles en su momento, que han sido sustituidas por otras. Sabe además que ignora cuáles de las teorías actuales serán dadas como falsas en el futuro. Con esto, no nos resulta difícil identificar a Popper en este esbozo. Se desliga, sin embargo, de la visión antirrealista al afirmar que el objetivo de la ciencia es descubrir la verdad, de hecho, al falsar teorías pasadas demostramos ser conscientes de no haber alcanzado el ideal de la verdad.

A pesar de la relajación respecto al realismo científico, el conjetural continúa siendo demasiado ambicioso. La exigencia de verdad es demasiado alta como para ser demostrada, ni siquiera la apelación a la historia de la ciencia puede sustentarla. Para verificar la verdad de una teoría, se deberían exigir pruebas independientes de los

fenómenos que ésta explica (Worrall, 1989)⁷⁵, motivo por el cual el realismo científico no puede ser aceptado. La posición del realismo conjetural queda, en este aspecto, relegada a una suerte de búsqueda filosófica de la verdad poco práctica para la ciencia en sí; pues aunque la ciencia lograra teorías verdaderas ¿qué modo tenemos de saber con certeza que lo son? (Chalmers, 2006). Y así, quitándose solamente la ambición de verdad, se parece mucho al antirrealismo.

1.5.7- Conclusiones

Es difícil llegar al epígrafe de “conclusiones” sin tener ninguna. Todas las visiones que desde la filosofía se han ofrecido sobre la ciencia no han sido capaces de dar una característica que la defina y la diferencie de otros tipos de conocimiento.

El antirrealismo, y su visión pragmática de la teoría como instrumento se me antoja un nuevo experimentalismo sumergido en los lodos del falsacionismo. Ciertamente tiene respuesta a sus críticas, pero no acaba por darnos esa respuesta que tanto hemos buscado.

Es indudable que cada modelo aporta nociones interesantes y útiles, y que muchos de ellos se hallan íntimamente entrelazados. Nos dan ideas, las suficientes para dar argumentos para defender qué es ciencia y qué no lo es: podemos legitimar a la física como ciencia, así como a otras disciplinas; podemos defender que la astrología no lo es. Pero no disponemos de una explicación universal de lo que es la ciencia. La siguiente pregunta sería si de verdad nos hace falta... En cualquier caso, los científicos somos capaces de continuar progresando, aún sin saber caracterizar nuestro trabajo... Tal vez así, lleguemos a dar argumentos para que la filosofía responda a esa pregunta de qué es la ciencia.

⁷⁵ Worrall J. Structural realism: the best of both worlds? *Dialectica* 43.1-2 (1989): 99-124.

1.6- Medicina, Ciencia y Sociedad

“...Además, la condición afecta la mayoría de las veces la región genital inicialmente, extendiéndose desde allí al cuerpo entero, ninguna otra enfermedad se inicia de esta manera. Supongo que esto está ocasionado por alguna afinidad entre los genitales y esta enfermedad, y puede provenir de alguna influencia celeste, según afirman los astrólogos, surgida de la conjunción de Saturno y Júpiter en la tercera casa de Escorpio en el grado vigésimo tercero en 1484, así como de la disposición de otras estrellas fijas que ocurrió simultáneamente por entonces. Durante largo tiempo se vieron surgir nuevas enfermedades, a la par que desaparecían otras viejas, como mostraremos claramente más adelante. Además de que el origen de la enfermedad se deriva de la posición de las estrellas, ésta es fomentada una y otra vez especialmente por el signo Escorpio, que rige las zonas pudendas ...”

Benedictus Rinius, De morbo Gallico, Tractatus, 1560⁷⁶

Siempre ha habido médicos. Desde que la humanidad alcanzara la inteligencia suficiente para reconocer el estado de enfermedad en sí misma, han existido intentos de comprenderla (como indica la cita de arriba) y de combatirla. Ésa y no otra, es la razón de ser del médico.

La Medicina no ha sido siempre una ciencia (de hecho, deberemos valorar si hoy en día lo es). A lo largo de la Historia, entre la, digamos, práctica médica seria y la magia, la religión, el curanderismo, la astrología, y un sinfín de mitos y otras disciplinas que hoy definiríamos benévolamente como dudosas; la línea divisoria puede decirse inexistente por lo difusa. Basta ver el párrafo que inicia el presente capítulo: aún en el siglo XVI, en pleno Renacimiento, poco antes de que Galileo empezase a hablar de Física fuera de los términos aristotélicos, los escritos sobre Medicina (en este caso, sobre la sífilis), se hallaban empapados de astrología y mito.

⁷⁶ Citado por Fleck L, en su obra La génesis y el desarrollo de un hecho científico. Alianza Editorial, Madrid; 1986. p 46.

Así pues, antes de dilucidar la condición de la Medicina en el momento actual, corresponde dar un breve paseo por lo que ésta ha sido desde el principio del tiempo de los hombres.

1.6.1- El tiempo y la Medicina

“La vida es corta, el arte largo, la ocasión fugaz, la experiencia insegura, el juicio difícil. Es preciso no sólo hacer uno lo debido, sino también que el enfermo, los presentes y las circunstancias externas contribuyan a ello.”

Hipócrates de Cos. Aforismos.

Cuando pensamos en los albores de la Medicina, inevitablemente evocamos el recuerdo del anciano de Cos. Su saber data de los siglos V y IV a.C., aunque la mayor parte de lo que sabemos sobre él se lo debemos a Galeno, segundo seguramente en ser evocado tras Hipócrates (y que además nos ha dado a los médicos hasta su propio nombre), ya en el siglo II d.C.

Sin embargo, la historia del Hombre comenzó antes, y con ella la historia de la enfermedad y la historia de la Medicina.

Nuestros primeros antepasados vagaron por el mundo. Nómadas, poco sabemos de ellos. Los restos del Pleistoceno que han sido estudiados nos aportan conocimiento de su condición de enfermos en más de una ocasión, de sus heridas, de muertes por traumatismos. Aun sin datos, me atrevo a pensar que, de entre ellos, alguno tuvo intención sanadora sobre sus semejantes.

La primera documentación que existe sobre una suerte de Medicina debe buscarse en las cavernas. Pinturas de hace 17.000 años revelan individuos cubiertos con cabezas de animales y ejecutando danzas rituales que sugieren una primera imagen de los que luego fueron conocidos como chamanes⁷⁷.

⁷⁷ Véase Porter, R. Breve Historia de la Medicina. Santillana Ediciones Generales, Madrid; 2003. pp. 54-55.

Probablemente el chamán es el primer individuo con funciones médicas en la sociedad humana. Bien es cierto que ejercía muchas otras, de índole religiosa, educativa y de poder social. Su figura sugiere cómo, en los grupos primitivos, un solo sujeto desempeñaba multitud de roles, todos ellos relacionados con un “poder” que por alguna razón se le atribuía y que le situaba en una posición superior a la de los demás. Muestra también un principio conductor de un pensamiento que habría de perdurar muchos años en la historia de la humanidad, y que aún pervive en nuestros días: la enfermedad unida a la religión, a la magia; y por ello susceptible de ser tratada mediante oraciones y conjuros. Una unión que a la Medicina le ha costado mucho disolver, y de la que queda más que el recuerdo, como veremos más adelante.

La relación entre Medicina y religión/magia en las antiguas civilizaciones era tan intensa que trascendía la división entre ellas. En el antiguo Egipto, el médico era un personaje reconocido, llamado *swnu*, estrechamente relacionado con el sacerdocio de la triada menfita (Ptah, dios vinculado a la magia y a la sanación; Sekhmet, la diosa leona cuya cólera enviaba las enfermedades; y Nefertum, el hijo de ambos, que llegó a ser fusionado con la figura de Imhotep, famoso visir del faraón Zoser que ejercía, además de la política, la medicina, la magia y la arquitectura; muestra por tanto de que el respeto social por determinadas profesiones elevaba a los difuntos a la categoría de dioses). De los papiros que han llegado a nuestros días extraemos una buena cantidad de información valiosa: además de creencias y ritos, se detallan gran cantidad de remedios empíricos que hoy reconocemos como útiles (la corteza de sauce, rica en ácido acetil salicílico se empleaba como analgésico; al igual que las infusiones de amapola, planta de la que se extrae el opio), así como procedimientos quirúrgicos bastante precisos (seguramente favorecidos por el conocimiento anatómico que proporcionaban los rituales de embalsamamiento). En la vecina Mesopotamia disponían incluso de un sistema médico oficial, que requería para el ejercicio un equipo constituido por un médico jefe que dirigía a un vidente que realizaba el proceso de adivinación del origen del mal, un sacerdote que oficiaba el rito correspondiente; y un médico encargado de la administración de medicamentos y ejecución de

intervenciones y curas, función para la cual recurría a un conocimiento basado en el empirismo⁷⁸, lo que no deja de resultar loable desde un punto de vista científico y nos permite otorgarle el nombre de médico, al igual que sucede con los médicos egipcios.

La Medicina como disciplina laica la debemos a Hipócrates, o al menos a lo postulado en el *Corpus Hippocraticum* (parece ser que fue escrito por varias personas diferentes, en la escuela de Cos). Fue su escuela la que revolucionó el saber griego de la época, separando la Medicina de la Filosofía, a la que se hallaba íntimamente unida, y de otras disciplinas como la magia y la religión; y así hablaba la nueva Medicina de aquel entonces:

“Acerca de la enfermedad que llaman sagrada sucede lo siguiente. En nada me parece que sea algo más divino ni más sagrado que las otras, sino que tiene su naturaleza propia, como las demás enfermedades, y de ahí se origina. Pero su fundamento y causa natural lo consideraron los hombres como una cosa divina por su ignorancia y su asombro, ya que en nada se asemeja a las demás. Pero si por su incapacidad de comprenderla le conservan ese carácter divino, por la banalidad del método de curación con el que la tratan vienen a negarlo. Porque la tratan por medio de purificaciones y conjuros.”

Hipócrates, Tratados Médicos: Sobre la Enfermedad Sagrada

Vista desde nuestros días, la declaración de Hipócrates expone un pensamiento sorprendentemente moderno. Sin embargo, a pesar de mostrar la Medicina como una profesión, y de basar sus conocimientos en el empirismo (con más o menos acierto); no bastó, ni mucho menos, para romper el lazo con lo mágico. En la sociedad de la época, los enfermos y sus familiares siguieron haciendo ofrendas y depositando su fe en curanderos y sacerdotes además de en los médicos.

La situación no mejoró demasiado en los tiempos del Imperio Romano, en los que, a los altares de Apolo, hubo que sumar los erigidos por la religión cristiana, que

⁷⁸ Porter R. op. cit. p. 55.

largo tiempo abominó de la vertiente científica de la Medicina; situación que se mantuvo en la Europa Medieval, quedando la Medicina oficialmente en manos de monjes, mientras que la plebe era atendida por barberos (precursores de la Cirugía) y sanadores; y se hacían frecuentes ofrendas al santo o mártir correspondiente. Mientras tanto, en el mundo islámico se mantuvieron, ordenaron y mejoraron los tratados de Galeno; que fructificaron en una Medicina mucho más avanzada y unas prácticas quirúrgicas en ocasiones sorprendentemente adecuadas y precisas (como la extracción del cristalino que explicaba Avicena), aunque mantuvieran su dependencia de instituciones religiosas.

No es mi propósito relatar la Historia de la Medicina; sino reflexionar acerca de lo que ésta ha sido. A pesar de las inestimables contribuciones de figuras como Vesalio, Paré, Harvey, Van Leeuwenhoek, y tantos otros, la Medicina fue hasta hace bien poco una materia estudiada de libros antiquísimos, basada en la experiencia, la memoria y la amabilidad para con el enfermo⁷⁹.

Así pues, la Medicina Científica, por así llamar al conocimiento médico basado en la investigación científica nace con Pasteur, con Koch, con Lister, entre otros, científicos del siglo XIX, que empezaban a vislumbrar un camino muy diferente al del oscurantismo anterior.

Puede resultar tentador considerar a Hipócrates un visionario, un predecesor de lo que tardaría siglos en llegar; sin embargo, la medicina hipocrática, si bien laica y razonada, no puede calificarse como científica en el sentido estricto del término; de hecho, no empieza a serlo hasta que no se produce la disociación entre enfermo y enfermedad. En ese momento, el médico comienza a enunciar los síntomas, a dar un diagnóstico etiológico, un pronóstico y un tratamiento basados en investigaciones clínicas y experimentales y en resultados de pruebas de laboratorio; tratando a los enfermos como objetos de enfermedad, no como sujetos de ella⁸⁰.

Lo que es indudable es que la Medicina ha recorrido un largo y oscuro camino antes de alcanzar la categoría de Ciencia. En las sociedades contemporáneas, es

⁷⁹ Porter R. op. cit. p. 72.

⁸⁰ Canghilhem, R. Escritos sobre Medicina. Amorrortu Editores, Buenos Aires; 2004. pp. 34-35.

asumible asimilar el concepto de Medicina al de “ciencia de las enfermedades”⁸¹. Sin embargo, es evidente que aún hoy perviven, al margen de sociedades subdesarrolladas, reductos del oscurantismo ancestral que acompaña a la humanidad en su pensamiento sobre la enfermedad. A pesar de la ciencia, la sociedad, o al menos parte de ella, sigue creyendo en curanderos milagrosos, en panaceas, en ofrendas religiosas... Seguramente porque, mientras la Ciencia no tenga todas las respuestas, siempre habrá lugar para las alternativas.

1.6.2- ¿Es la Medicina una Ciencia?

Si preguntásemos a la población, el 89% de los europeos de la Unión consideran que la Medicina es una disciplina científica. Es más, la consideran la más científica de las disciplinas, por delante de la Física (83%) o la Biología (75%), que ocupan los siguientes puestos. También resulta el área que más interesa (63%) a la sociedad europea, antes que el medio ambiente, Internet o la nanotecnología⁸². Parece ser, pues, que la población general no alberga dudas en torno a la cualidad de científica de la Medicina, pero... ¿están en lo cierto?

A lo largo del anterior capítulo, buscamos una respuesta a la pregunta de qué es la ciencia. Y después de mucho indagar en la filosofía de la ciencia hubimos de rendirnos ante la evidencia: no hay ninguna característica propia de la ciencia en sí. Podemos acercarnos, pero no responder taxativamente a esa pregunta.

Otra cosa que sucede es que, al estudiar los ejemplos propuestos por la filosofía de la ciencia para ilustrar cualquiera de sus modelos, la inmensa mayoría de ellos lo hace desde la Física. Y la Física es, sin lugar a dudas, una disciplina notablemente diferente de la Medicina.

⁸¹ Canghilhem, R. op cit. p. 36.

⁸² Datos del Eurobarómetro 2005, tomados de García Blanco, J.M y Fazio, M.E. Percepciones, imaginario y apropiación social de la ciencia y la tecnología. En López Cerezo J.A. y Gómez González, F.J. Eds. *Apropiación social de la Ciencia*. Editorial Biblioteca Nueva, Madrid; 2008.

Como filósofo referente de formación médica, debemos citar a Ludwik Fleck, judío y polaco en un tiempo que no resultaba conveniente ninguna de esas dos condiciones. En su obra de 1935, que tardó décadas en ver la luz dadas las circunstancias sociopolíticas del momento y las del propio Fleck (retenido en un campo de concentración), dice: *“Únicamente si la explicación dada a cualquier relación se acopla con el estilo de pensamiento dominante, puede ésta sobrevivir y desarrollarse dentro de una determinada sociedad”*⁸³. Así pues, para Fleck, como para otros filósofos ajenos al campo médico, la idea de coherencia con el conocimiento vigente es de capital importancia; y va más allá, pues dice, en torno a la idea del concepto actual de sífilis, que *“(…) no fueron determinadas observaciones empíricas las que llevaron a cabo la construcción y fijación de la idea, sino que intervinieron factores especiales anclados profundamente en la tradición y en la psicología”*⁸⁴. De este modo, vemos como Fleck, cercano a Popper y a Kuhn en muchos aspectos, cuando habla de la enfermedad lo hace reconociendo el peso de otro factores que pudiéramos considerar ajenos a la ciencia. Seguramente esto sucede en cualquier área de la ciencia, pero en la Medicina sucede mucho más con toda seguridad. Simplemente porque la Medicina es diferente, porque atañe a la misma vida humana.

Como veíamos al principio de este epígrafe, la sociedad europea considera a la Medicina una ciencia. Y realmente, cuando pensamos en etiología, fisiología, patogenia; o cuando analizamos los aspectos de la biología molecular humana hallamos ciencia. Pero si pensamos en terapéutica, la cosa cambia... resulta que, en muchos casos, para una misma enfermedad existen múltiples tratamientos diferentes, con mecanismos de acción diversos, que pueden resultar válidos. Es más, para un determinado paciente funciona mejor uno que no sirvió en un caso de un paciente muy similar. Evidentemente, existen razones para la terapéutica, existen estudios, experimentos que los avalan científicamente. Pero al aplicarlos sobre un enfermo, además de ciencia hay algo más, o al menos algo un poco diferente.

⁸³ Fleck, L. op. cit. p. 47.

⁸⁴ Fleck, L. op. cit. p. 48.

Precisamente en la aplicación de la Medicina está su diferencia porque, ¿es acaso la Medicina una suma de anatomía, citología, histología, fisiología, etiopatogenia, diagnóstico y terapéutica?

El concepto de Medicina es indisoluble de su praxis. Cuando se aplica la Física, sigue siendo Física en todo su rigor científico; sin embargo, cuando la Medicina se ejerce, pierde algo de ciencia y toma mucho de arte. Quizá resulte romántico decirlo de este modo, pero también es probablemente el más adecuado.

El médico se forma con vocación de curar. Aprende ciencia para saber, para explicar su profesión. Pero ante un paciente, además de sus conocimientos científicos, pesan su ética y sus valores morales, pesa su voluntad de sanar al enfermo; y, en ocasiones, cuando no queda nada, pesa su propia presencia al lado del moribundo.

La idea de arte se hace especialmente patente en la Cirugía. Si bien las técnicas quirúrgicas obedecen a lo sabido por medio de la experiencia empírica y sustentado en los conocimientos anatómicos y fisiopatológicos de los que se dispone, a la hora de ser llevada a cabo se convierte en arte al ser realizada por la propia habilidad humana dentro del ámbito del cuerpo de otro humano. Aunque la ciencia aporte la razón, el acto seguramente no sea sólo ni puramente científico.

Además de todo lo anterior, la Medicina posee unas características muy particulares. Las variables que intervienen al estudiar un determinado proceso son tantas que resultan imposibles de aislar; por otra parte, muchos de los experimentos, por razones éticamente obvias, no pueden ser llevados a cabo sobre humanos (al menos no hasta que se hallan en una fase avanzada), y la extrapolación de los resultados puede ser cuestionable en estos casos. Así pues, para la explicación científica en Medicina (que, como decíamos en el segundo capítulo, suele ser de índole causal), no nos queda sino recurrir a métodos de estudio de fenómenos estocásticos, y saber que siempre estaremos caminando sobre un hilo de incertidumbre.

Así pues, son tantas las características de la Medicina que, sin dejar de considerarla científica, debemos saber que se sitúa en el extremo de la ciencia más cercano a otras disciplinas; que todos los esfuerzos científicos que se hacen en su ámbito obedecen a la vocación de curar (o al menos mejorar) a los enfermos, ya sea de

modo directo o indirecto; que la Medicina no se puede separar de su ejercicio, porque éste es su razón de ser; y que así, para la Medicina la ciencia es la herramienta del artista.

1.6.3- Revoluciones en ciencia y revoluciones en Medicina

En el capítulo anterior (1.5) hablábamos de revoluciones en cada uno de los modelos propuestos por varios filósofos de la ciencia. En líneas generales, para todos ellos la revolución científica representa un cambio radical en la estructura del conocimiento, que derrumba la estructura anterior y obliga a erigir una nueva. ¿Sucede lo mismo en la Medicina?

Si nos remitimos al epígrafe anterior, la respuesta es no. O, al menos, no siempre. La Medicina, disciplina unida a su praxis, no se revoluciona porque se derrumben estructuras científicas de la citología, por poner por caso. Para que una revolución científica sea también una revolución médica, ha de tener su traducción en la práctica clínica. De nada sirve para un enfermo conocer grandes novedades en torno a su enfermedad si el tratamiento sigue siendo el mismo (otra cosa es que las novedades impliquen un nuevo tratamiento, aunque éste no exista aún).

No se trata de ser estrictos. No todo se limita a la terapéutica; por ejemplo, el conocimiento del genoma revela información vital para entender las enfermedades y síndromes genéticos, muchas de las cuales son incurables (o al menos eso dice el conocimiento actual, a la espera de una revolución en este sentido); sin embargo, sí nos permite establecer actitudes como el consejo genético, o bases para establecer el tratamiento de la semiología de la enfermedad; por lo que no sería justo no darle la categoría de revolución médica.

En realidad, se considera que un nuevo conocimiento es una revolución médica cuando afecta a la nosología, es decir, a la forma de describir la enfermedad en alguno de sus aspectos: etiología, patogenia, clínica, tratamiento⁸⁵.

⁸⁵ Barona Villar, J.L. Salud, tecnología y saber médico. Editorial Universitaria Ramón Areces, Madrid, 2004.

Lo que es indudable, sin entrar en más detalles, es que una revolución médica ha de suponer un cambio práctico además de uno teórico. Mientras la revolución se halle en la fase teórica del cambio, será una revolución en biología molecular o en cualquier otra disciplina, pero no puramente una revolución médica.

Es desde esta idea, que habrá de desarrollarse en los capítulos siguientes, desde donde partimos hacia el estudio de la úlcera gastroduodenal, que habrá de servirnos de guía en la búsqueda de la explicación científica en Medicina.

2- Antecedentes y estado actual del tema

2.1- Aproximación al tema concreto de la Tesis

Como hemos comentado en los apartados precedentes, no hay una definición única de ciencia, lo que sugiere que el concepto de ciencia tiene tantos aspectos (de origen, de producción, de finalidad) que es imposible aglutinarlos en una descripción breve.

El asunto no es nuevo, y el profesor de la Universidad Nacional Autónoma de México León Olivé considera que preguntarse por una definición de ciencia o, sencillamente, qué es ciencia, no es una pregunta científica sino metacientífica (Olivé, 2000) por ser una pregunta sobre la ciencia. Además, *“cualquier intento de hacerlo, es decir, de establecer condiciones necesarias y suficientes que algo debe satisfacer para ser calificado como ciencia, corre el riesgo de abarcar demasiado o de dejar muchas cosas fuera”*. Estamos pues, ante una cuestión de demarcación. Por tanto, resaltaremos sólo unos pocos aspectos que nos faciliten el abordaje del tema de la Tesis Doctoral.

2.1.1- Sobre las definiciones de ciencia

2.1.1.1- Sobre una definición conceptual de ciencia

En su recientemente reeditada obra *“La ciencia. Su método y su filosofía”*, a propósito de qué es ciencia, Mario Bunge escribe que *““Ciencia” es un creciente cuerpo*

de ideas que puede caracterizarse como conocimiento racional, sistemático, exacto, verificable y, por consiguiente, falible”⁸⁶.

También Mayr, médico experto en biología darwiniana y uno de los mayores exponentes de la filosofía de la biología, tiene palabras relacionadas con el también médico Mario Bunge. Así, afirma que la ciencia *“es un cuerpo de hechos (conocimientos) y los conceptos que permiten explicar esos hechos”⁸⁷.*

En otro orden de cosas, puede citarse la expresión de Pearson que considera que *“lo que caracteriza a la ciencia es la metodología común”*; expresión que, aun siendo cierta, es más propia de una definición de ciencia como actividad (ver más abajo), pero que también alude a la propia esencia de la ciencia, el método. No puede, por tanto, sorprendernos la expresión común que sostiene que *“ciencia es método”*, es decir, procedimientos para alcanzar un determinado tipo de conocimiento al que llamamos conocimiento científico.

Otra expresión, que puede permitir –al menos transitoriamente- cerrar el apartado es la de Manuel Cerejido⁸⁸ que sostiene que *“la ciencia moderna no es más que una manera muy particular de interpretar la realidad. Consiste en hacerlo sin invocar milagros, revelaciones, dogmas o principio de autoridad”*. La ciencia, continúa, *“no nos hace ni bien ni mal, sino que potencia por miles y millones de veces lo que podemos hacer sin ella. Una manera de interpretar la realidad es tanto más exitosa, cuanto más concuerda lo que afirma, predice y aun pos-dice, con lo que se observa en la realidad ahora, sucede en lo futuro o sucedió en el pasado”*. Y en alguna medida coincide también con Mayr cuando apunta que la ciencia *“es el intento humano de lograr una mejor comprensión del mundo mediante la observación, la comparación, el experimento, el análisis, la síntesis y la conceptualización”*. Habla, pues, Mayr no sólo de una forma de interpretar la realidad sino que añade los mecanismos (observación, comparación, experimento, análisis, síntesis y conceptualización) de hacer esa interpretación.

⁸⁶ Bunge, M. La ciencia. Su método y su filosofía. Laetoli. Pamplona, 2013.

⁸⁷ Mayr E. Por qué es única la biología. Katz. Buenos Aires, 2006.

⁸⁸ Cerejido M. La ciencia como calamidad. Un ensayo sobre el analfabetismo científico y sus efectos. Gedisa. 2ª Edición. Barcelona, 2012.

Por último, Mario Bunge (2013) establece un diálogo entre alguno de los aspectos de la ciencia cuando dice que *“la ciencia se nos aparece como la más deslumbrante y asombrosa de las estrellas de la cultura cuando la consideramos como un bien en sí mismo, esto es, como un sistema de ideas establecidas provisionalmente (conocimiento científico, una definición conceptual), y como una actividad productora de nuevas ideas (investigación científica; es decir, la ciencia como una actividad)”*; es decir, para Bunge, la ciencia no es una sino varias actividades coordinadas.

2.1.1.2. Sobre una definición de ciencia como actividad

La ciencia también ha sido descrita como una actividad sistematizada de reunir conocimientos sobre el mundo, así como de organizarlos y sintetizarlos en leyes y teorías comprobables. Esta actividad ofrece una reflexión sobre lo que hacen los científicos, cómo lo hacen, sobre los resultados que obtienen y sobre cómo está condicionado todo esto (Olivé, 2000). A su vez, esta reflexión de León Olivé enlaza con la nueva sociología de la ciencia que dedica esfuerzos importantes a observar y describir el trabajo de los científicos en el laboratorio. Obras notables en este campo son las de Bruno Latour⁸⁹ y Pierre Bourdieu⁹⁰.

Pero esta ciencia como actividad (como investigación) pertenece a la vida social en cuanto se la aplica al mejoramiento de nuestro medio natural y artificial, a la invención y manufactura de bienes materiales y culturales; la ciencia se convierte en tecnología. Existe una corriente de opinión que sostiene que la ciencia no es otra cosa que una construcción por cuanto es sufragada por la sociedad a través de los sistemas públicos y, en consecuencia, se está consolidando la opinión, en los foros de discusión científica y social, de que la sociedad no sólo debe ser receptora de los progresos de la ciencia sino reclamar un papel activo en el establecimiento de las políticas científicas,

⁸⁹ Latour B.- Ciencia en acción. Cómo seguir a los científicos e ingenieros a través de la sociedad, Barcelona, Labor, 1992 y La esperanza de Pandora. Ensayos sobre la realidad de los estudios de la ciencia, Barcelona, Gedisa, 2001.

⁹⁰ Bourdieu P.- El oficio de científico. Ciencia de la ciencia y reflexividad. Anagrama. Barcelona, 2003.

de donde surge un nuevo campo conceptual que tiende a integrarse dentro de los estudios de ciencia, tecnología y sociedad (González et al, 1996⁹¹, Olivé, 2007⁹², Sanz, 1977⁹³).

Andrés Moya también incide en el papel social de la ciencia y va un poco más allá al proponerla como compañera de cualquiera actividad intelectual y como un bien en sí mismo: *“La ciencia cualifica para el ejercicio de la reflexión intelectual sobre asuntos que van más allá de los límites que suele imponer la práctica de un cierto pensamiento que trasciende el ámbito de la especialización profesional”*⁹⁴.

2.1.1.3- Aproximación a la definición de ciencia desde una perspectiva social

Una aproximación sociológica a la definición de ciencia la supone como un “complejo de actividades, prácticas e instituciones sociales, parte de cuyos resultados son conocimientos científicos, y que tienen consecuencias para transformar la realidad”. Aludíamos en la introducción al hecho de que la sociedad demanda mayor protagonismo en el control tanto de la actividad científica como de la decisión sobre los temas prioritarios de investigación que debe financiar a través de las instituciones pertinentes del Estado.

No debe analizarse este hecho desde la perspectiva del conocimiento científico, sino desde el compromiso social; abrir la ciencia y las políticas científicas a este cauce de participación no alterará sustancialmente las políticas definidas en los planes de investigación, desarrollo e innovación, dado el interés manifestado por la población en las encuestas de opinión sobre preferencias por diferentes temas. Invariablemente, los entrevistados consideran que la ciencia es la actividad con mayor repercusión en la vida cotidiana y en cuanto a la contribución al estado de bienestar (en el punto opuesto sitúan a la política), y manifiestan una mayor necesidad de información en

⁹¹ González MI, Lopez JA y Luján JL.- Ciencia, tecnología y sociedad. Una introducción al estudio social de la ciencia y la tecnología. Tecnos. Madrid, 1996.

⁹² Olivé L.- la ciencia y la tecnología en la sociedad del conocimiento. Ética, política y epistemología. Fondo de cultura económica. México DF, 2007.

⁹³ Sanz L.- Estado, ciencia y tecnología en España: 1939-1997. Alianza Universidad. Madrid, 1997.

⁹⁴ Moya A.- Pensando la ciencia. Trotta, Madrid, 2010. Página 17.

este sentido. De la misma forma, los científicos son los profesionales mejor valorados (los peor valorados son los políticos) y los temas de salud ocupan uno de los primeros lugares en la lista de preferencias. Por tanto, la denominada “socialización de la ciencia” no tiene por qué tener una incidencia negativa en las políticas científicas del Estado y, todo lo contrario, puede tenerla positiva en el sentido de que exigirán un mayor control de la seguridad de la ciencia y de sus productos, así como una mayor dedicación de recursos a políticas de investigación en humanidades (López Cerezo, 2000⁹⁵, 2001⁹⁶; Fecyt, 2007⁹⁷).

El británico John Ziman, físico, humanista y divulgador científico, un tanto desencantado del “mucho ruido y pocas nueces” de los tratados de filosofía de la ciencia aportó, en lo que pasa por ser una de las primeras aproximaciones a la sociología de la ciencia una definición útil de ciencia, convencido de que *“la ciencia es demasiado diversa, demasiado variada, para captada en una sola definición”*⁹⁸. En su libro *¿Qué es la ciencia?*⁹⁹ propone considerarla tanto por lo que es como por lo que hace, y añade que es un cuerpo de conocimientos (conocimientos científicos), una actividad científica (un conjunto de procedimientos para la obtención de los conocimientos), una actividad organizada (es decir, una actividad estructurada en categorías de conocimientos que va desde la observación hasta la teoría científica) y una serie de aspectos sociológicos tales como el modo de vida de ciertas personas (relacionados directamente e indirectamente con alguno de los procesos relacionados con la actividad científica), al comportar una importante carga fiscal en tanto que los organismos públicos cubren buena parte de la financiación de la ciencia; y un poder para hacer el bien o el mal. En cuanto a lo que hace, coincide tanto con Bunge como con otros autores, pues lo que dice que hace la ciencia es *“buscar explicaciones causales a los fenómenos de la naturaleza”*.

⁹⁵ López Cerezo JA y Luján JL.- Ciencia y política del riesgo. Alianza Editorial. Madrid, 2000.

⁹⁶ López Cerezo JA y Sánchez Ron, JM (Eds.).- Ciencia, Tecnología, sociedad y cultura en el cambio de siglo. Biblioteca Nueva. Madrid, 2001.

⁹⁷ FECYT.- Percepción social de la ciencia y la tecnología en España. 2006. Madrid, 2007.

⁹⁸ Ziman J. *¿Qué es la ciencia?*. Cambridge University Press. Madrid, 2003.p.23

⁹⁹ Ziman J. op. cit. p.14.

En consecuencia, con lo que llevamos escrito en este apartado podemos arriesgarnos a una definición integradora de varios aspectos que concurren en la ciencia. Así, podemos decir que la ciencia, por lo que es, es una actividad científica como propone Ziman, que hace investigación (experimenta mediante un método científico) utilizando instrumentos de diseño y medida para obtener (producir) hechos científicos que serán articulados y presentados en forma de conocimiento y organizados en leyes y teorías.

Esta actividad así definida tiene dos dimensiones claramente diferenciadas: por una parte, la dimensión interna (intra ó metodológica) que estudia el progreso del conocimiento, y por otra, la dimensión externa (extra o sociológica) que se ocupa de la observación del trabajo en el laboratorio y de la interacción con el entorno (repercusión de los conocimientos científicos en la sociedad, participación en ciencia, etc.).

A su vez, en la actividad de elaboración científica pueden describirse cuatro contextos diferentes según su capacidad de generar hipótesis y verificarlas, de los cuales el primero es el llamado contexto de descubrimiento, que tiene diversas partes constituyentes: observación (creatividad), identificación del problema a investigar, formulación de la hipótesis y relación los procesos psicológicos y sociales determinantes de los mismos. Es una tarea estrictamente descriptiva que termina con la formulación de una hipótesis. No debe olvidarse que la actividad científica tiene capacidad para hacer conjeturas y analizar si se cumplen o no; es decir, la ciencia tiene capacidad de predicción.

El segundo contexto en la elaboración científica es el contexto de justificación, que analiza y establece los criterios que las hipótesis deben reunir para para ser aceptadas en el corpus científico, y para ello se centra en parámetros lógicos y epistémicos; el tercero es el contexto de verificación, que se centra en los aspectos metodológicos para asegurar la lógica de las observaciones y la causalidad de los resultados; y el cuarto, el contexto de divulgación científica o de comunicación de los resultados experimentales y su proyección científica dentro del ámbito de la teoría científica en la que se incluyen.

2.1.1.4- La Ciencia y la Filosofía desde la Medicina

En este apartado abordamos cuestiones que han sido motivo de estudio durante largo tiempo tales como el papel de la Filosofía en la práctica médica y en qué medida la actividad médica es científica o, más globalmente, ¿la Medicina es científica?

En lenguaje coloquial, la Medicina se ha hecho científica. Su práctica se ha investido de una orla de exactitud, predictibilidad y eficacia que, por sus características, se ha considerado científica. También infalibles. Y, de hecho, los ciudadanos se sorprenden cuando alguna actuación médica no consigue resolver un problema de salud, y no se acepta ni el fracaso de la Medicina ni la limitación temporal de la vida. Sin duda esto se debe a la desconexión entre la realidad científica, la realidad de la práctica médica con sus limitaciones y la realidad humana. Y se debe a ello por los errores de comunicación tanto en los aspectos científicos como médicos y humanos.

Sin duda los éxitos de la ciencia, las conquistas aportadas en el ámbito del entendimiento de la realidad física de la materia y en materia de salud y sus aplicaciones tecnológicas ha creado la falsa sensación de que la ciencia todo lo puede, de que la curación es posible bajo cualquier circunstancia, de que la vida puede prolongarse durante mucho tiempo más. A esto han contribuido los denominados “Nuevos Redentores”, científicos del campo de la Biología Molecular que presentan los nuevos avances como mitos cientifistas de una nueva era en la que todo el conocimiento está escrito con moléculas. Esto, lamentablemente, ha contribuido a olvidarse de la persona y centrarse en la biología, olvidando que, desde el punto de vista biológico, el organismo humano es un sistema abierto y, por tanto, al estar en contacto con el medio que nos rodea (con todos los contaminantes ambientales) es susceptible de enfermar y de morir. Ésta es la razón de la finitud de los sistemas biológicos¹⁰⁰. Pero ¿la medicina es ciencia?

¹⁰⁰ Mayr E. op cit., 2006.

Ortega y Gasset, en su obra *“La misión de la universidad”* publicada en 1930¹⁰¹ sostenía que *“La medicina no es ciencia. Es precisamente una profesión, una actividad práctica. Como tal, significa un punto de vista diferente de la ciencia. Se propone curar o mantener la salud en la especie humana. A este fin echa mano de cuanto parezca a propósito: entra en la ciencia y toma de sus resultados cuanto considera eficaz pero deja el resto; está ahí para afrontar soluciones, si son científicas, mejor.”* Este pensamiento del autor descarta, o al menos no alude, a que la medicina sea un sistema científico y que de su ejercicio y su actividad se aporten conocimientos científicos y soluciones del mismo tipo.

En un sentido parecido se han pronunciado diferentes autores. Así, Briceño dice que *“no existe una ciencia médica sino un discurso científico utilizado por la Medicina. Sólo hay ciencia de lo general, no de lo particular. Las leyes de la ciencia no pueden aplicarse a la Medicina. El sujeto está por fuera de ella, ya que sus síntomas son unos significantes que hacen que cada cual se pueda distinguir de los demás”*¹⁰². Es decir, cada individuo es prácticamente irreplicable y, por lo tanto, escapa a las leyes de la ciencia. Además, considera que la adquisición de conocimiento en la Medicina es diferente al de las ciencias puesto que en la primera *“sus estudios siempre se han emprendido bajo la presión de la patología: En el orden didáctico, lo patológico se deduce de lo normal; en el heurístico, lo normal se deduce de lo patológico”*.

De forma análoga, Andrzej Szczeklik (2010)¹⁰³, autor del primer ensayo clínico de la prostaciclina¹⁰⁴ junto a Gryglewky, que participó en su aislamiento y caracterización fisiológica preliminar en el laboratorio de John Vane en Londres, piensa que *“la Medicina clínica se inspira con frecuencia en los descubrimientos de la biología, la genética y la farmacología. (...) Observa atentamente los experimentos con animales para encontrar paralelismos con los fenómenos que se producen en el organismo de los pacientes, y lo hace para proceder, en su momento, al experimento decisivo con el cuerpo humano”*.

¹⁰¹ Ortega y Gasset J. Misión de la Universidad. Revista de Occidente. Madrid, 1930.

¹⁰² Briceño. Epistemología y medicina compleja. Medicrit, 2005.

¹⁰³ Szczeklik A. Catarsis. Acantilado. Barcelona, 2010.p 77.

¹⁰⁴ Transcribimos por su interés un fragmento de la obra que describe este evento.

Son muchos, tal vez excesivos, los autores que piensan que la Medicina es sólo la Medicina clínica y que la ciencia médica es sólo la ciencia de la Medicina clínica. Este pensamiento restrictivo descarta la participación de la medicina y de los médicos en el descubrimiento de nuevos descubrimientos como tantos médicos antiguos y modernos han realizado y siguen realizando.

Mario Bunge, siempre despierto, nos aporta una reflexión y una síntesis más acorde a lo que la autora de este trabajo piensa. Dice así: *“la Medicina no es una ciencia básica como la Biología. Tampoco es un arte, como la poesía o la pintura. Más bien, es una técnica a la par de la ingeniería y de la administración de empresas. No se propone encontrar leyes básicas, sino utilizar el conocimiento de las mismas para tratar casos patológicos. Ya no es una técnica artesanal equivalente a la del zapatero remendón, sino una técnica científica, o sea, fundada sobre resultados de la investigación biológica. En cambio, el ejercicio de la Medicina es un servicio equiparable al que prestan los abogados. El servicio médico será competente tan sólo si quien lo presta tiene buenos conocimientos de biología humana y de terapia”*¹⁰⁵.

En consecuencia, podemos decir que la medicina es científica en tanto que utiliza los conocimientos adquiridos por las ciencias de la que toma sus fundamentos para aplicarlos a la práctica clínica, en la línea del pensamiento planteado en la Introducción.

Pero ¿qué relación existe entre la Ciencia y la Filosofía, y entre la Medicina y la Filosofía? Bunge también se ha preguntado por ello: *“¿Por qué conviene hacer filosofía de la ciencia? Porque todos los investigadores científicos presuponen o dicen usar algunos principios filosóficos, pero rara vez los examinan. Si los examinasen podría resultar que propiciarán el avance de la ciencia o lo obstaculizaran. En el primer caso, esos principios merecerán que sean acogidos por la ciencia; en el segundo, merecerán ser corregidos o abandonados. En resumen, el cultivo de la epistemología procientífica puede ayudar al avance de la ciencia a la par que enriquecer la filosofía”*¹⁰⁶. Cita Bunge

¹⁰⁵ Bunge M. Cápsulas. Gedisa. Madrid, 2003.

¹⁰⁶ Bunge M. (2013) op. cit. p.9.

algunos ejemplos; así dice que *“la hipótesis hipocrática de la identidad psiconeural (lo mental es cerebral) propició la fusión de la psicología y la psiquiatría con la neurociencia, está dando resultados sensacionales”*. También afirma que *“la tesis de que la Biología Molecular es la base de la Biología ha revolucionado estas ciencia. Pero la tesis reduccionista: “todo está en el genoma”, ha obstaculizado el estudio de los sistemas vivos, de la célula al organismo”*.

Al plantearse la relación de la Medicina con la Filosofía Mario Bunge comenta que *“aunque un médico pretenda que la filosofía lo aburre, de hecho filosofa todo el día. En efecto, cuando razona bien practica la lógica; cuando da por descontado que los pacientes, enfermeras y farmacias existen fuera de su consciencia, practica el realismo ingenuo; cuando supone que también los genes y los virus son reales aun cuando no se los perciba, adopta el realismo científico; cuando rechaza la hipótesis de que las enfermedades son de índole y origen espirituales, suscribe una concepción naturalista del mundo; y cuando presta su ayuda aun sin tener la seguridad de cobrar, practica una filosofía moral humanista”*¹⁰⁷. Y continúa: *“Al comparecer el paciente, el médico da por sentado que se trata de un ser real (realismo ontológico) que viene en busca de ayuda, cosa que el médico se apresta a proporcionarle lo menor posible y conforme al precepto hipocrático que manda ayudar sin dañar (humanismo). Para averiguar qué lo trae a su paciente, el médico pregunta qué le pasa: da así por sentado que hay algo que puede llegar a saber (realismo gnoseológico) y otro tanto que puede hacer (optimismo praxiológico). Pero también el médico pondrá en duda lo que le cuenta el paciente (escepticismo metodológico), entenderá que la ciencia es la mejor vía para conocer los hechos (cientifismo) y, para prescribir, pondrá en práctica la máxima “Conocer antes que actuar” que resume la Praxiología científica. Es, por tanto, el acto médico, un tratado de filosofía”*.

La propia historia de la Ciencia y de la Medicina como ciencia en particular ha ido haciéndose eco (y avanzando a su ritmo) de los cambios en la filosofía de la ciencia y adaptando los paradigmas científicos (a cuyo cambio tantos médicos han contribuido) a la evolución de los conocimientos médicos. De este modo en el aspecto

¹⁰⁷ Bunge M. Filosofía para médicos. Gedisa. Barcelona 2012.

lógico se ha pasado del dogmatismo al racionalismo, en el ontológico del idealismo al materialismo, en el gnoseológico del empirismo al cientifismo, en el praxiológico de la contemplación a la acción, en el ético de la moral del deber al humanismo y en el político del liberalismo a la democracia.

Desde este punto de vista filosófico cabe preguntarse por el concepto de enfermedad y de salud, como ha hecho Canguilhem¹⁰⁸, e intentar responder desde la lógica de la causalidad de los descubrimientos médicos, que pueden ser considerados como hechos científicos que pueden ser observados y sometidos a crítica, y analizar los modelos de explicación científica a los que se ajusta (Hempel¹⁰⁹, Nagel¹¹⁰) en mayor medida.

¹⁰⁸Canguilhem G. Escritos sobre la medicina. Amorrortu. Buenos Aires, 2004 pp. 33-48.

¹⁰⁹ Hempel CG. La explicación científica. Paidós. Barcelona, 2005.

¹¹⁰ Nagel E. La estructura de la Ciencia. Paidós. Barcelona, 2006.

3- Hipótesis y objetivos

3.1- La hipótesis

La hipótesis que proponemos tiene un doble componente. Por una parte, establece que un descubrimiento científico puede cambiar el pensamiento etiopatogénico de modo tal que esto se traduzca en un cambio radical en la praxis médica. Por otra parte, supone que existen razones para considerar que el descubrimiento del *Helicobacter pylori* se ajusta a este perfil de cambio revolucionario en el conocimiento sobre la úlcera gastroduodenal.

3.2- Objetivos

3.2.1- Objetivos generales

El objetivo principal del trabajo es describir el cambio del pensamiento científico, y su reflejo subsiguiente en la praxis de la Ciencia; en este caso en el campo de la Medicina; ya que la respuesta a la hipótesis vendrá dada por el descubrimiento del *Helicobacter pylori* y las consecuencias que esto tuvo en la concepción de la etiología, fisiopatogénesis y tratamiento de la gastritis y la úlcera gastroduodenal.

3.2.2- Objetivos particulares:

1. Describir el procedimiento y los saltos conceptuales implicados en el cambio de paradigma de la patogenia de la úlcera péptica.
2. Identificar la observación que inicia el cambio a una pregunta patogénica diferencial y establecer si se debe al azar o es parte de un programa sistemático de observación y análisis en Anatomía Patológica.
3. Identificar el discurso metodológico que conduce a plantear la hipótesis de la necesidad de un cambio de paradigma .
4. Identificar los procedimientos seguidos para obtener evidencias que sustenten o rechacen la hipótesis (describir los discursos metodológicos así como las certezas e incertidumbres a lo largo del proceso).
5. Definir las estrategias seguidas para reformular la nueva etiopatogenia de la úlcera.
6. Describir y analizar las circunstancias ambientales que contribuyeron al descubrimiento del *Helicobacter pylori*.
7. Analizar la divulgación del nuevo conocimiento y las reacciones al mismo.

4- Material y método

Nuestra hipótesis, como decíamos al exponerla, consta de dos componentes. El primero de ellos es la pregunta de si un descubrimiento científico puede cambiar el pensamiento etiopatogénico de modo que suponga un cambio radical en la práctica clínica de la Medicina; y el segundo, si el descubrimiento del *Helicobacter pylori* obedece al perfil de cambio revolucionario que describiría la respuesta a la primera pregunta.

Comenzamos, por tanto, centrándonos en responder a la primera pregunta, de cuya respuesta ha de depender la segunda parte de la hipótesis.

Para abordar esa primera pregunta, hemos de comenzar desde la Filosofía de la Ciencia, con el fin de conocer cómo funciona no sólo la propia ciencia, sino el pensamiento científico. Es por ello que la Introducción de la tesis es una parte fundamental de ella, pues provee los mecanismos necesarios para el desarrollo del resto del trabajo y, con ello, de la respuesta al segundo componente de la hipótesis.

Así pues, para la redacción de la primera parte de la Introducción nos hemos basado en la obra de K. F. Schaffner, *Discovery and Explanation in Biology and Medicine* (editada por The University Chicago Press; 1993), que nos provee de una visión amplia del trabajo de varios de los más eminentes filósofos de la ciencia y del propio autor en torno a la explicación en Ciencia y sus componentes.

Dado que nuestra primera pregunta se refiere al cambio de pensamiento etiopatogénico, nuestro siguiente paso ha de encaminarse en esa dirección. Sabiendo que la etiología no es sino el estudio de las causas, hemos dedicado el segundo capítulo de la Introducción a hablar únicamente de ella, como parte fundamental de la explicación en Ciencia, en un modo tal que en ocasiones nos referimos al concepto de “explicación causal”, otorgándole un papel preponderante en la misma; lo que resulta especialmente significativo en el campo de la Medicina, donde la inmensa mayoría de las explicaciones son de índole causal.

En estas circunstancias, dada la relevancia de la causalidad en la explicación científica en Medicina, nos hemos valido de los trabajos de varios filósofos de la ciencia para aclarar un concepto con tantas vertientes, como es el propio Schaffner del que ya nos servimos; pero también directamente de las obras de C. G. Hempel (*La Explicación científica. Estudios sobre la filosofía de la ciencia. Paidós, Barcelona, 2005*), W. Salmon (*Scientific Explanation and the Causal Structure of the World, 1984; Four Decades of Scientific Explanation, 1990*); H Reichenbach, (*The direction of time. University of California Press, 1956*); BC Van Fraassen, (*The Scientific Image. Oxford University Press; 1980* y su artículo Van Fraassen BC. *The only necessity is verbal necessity. Journal of Philosophy 74 (2):71 - 85 (1977)*); M Strevens (*Depth. Harvard University Press, Cambridge, MA, 2008*).

Hechas las consideraciones necesarias sobre causalidad, exponemos los modelos y esquemas que rigen la construcción de las explicaciones en Ciencia, para lo cual volvemos a valernos de Schaffner y Hempel, también de E. Nagel (*La Estructura de la Ciencia. Paidós, Barcelona; 2006*), Z. Bauman (*Vida de consumo. Fondo de cultura económica. Madrid, 2007*), P. Thagard (*How Scientists Explain Disease. Princeton University Press; 1999*), G. Cangilhem (*Escritos sobre la medicina. Amorrortu Ed. Buenos Aires, 2004*), F. Guil Villa (*La carga social del cáncer. Octaedro. Barcelona, 2012*) y J. A. López Cerezo (*La democratización de la ciencia. EREIN. San Sebastián, 2003*).

La última parte de la Introducción, estructurada en tres capítulos, se refiere a los aspectos propios de la Ciencia y a su relación con la sociedad; así como a la propia Medicina en cuanto a sus vertientes científica y social. Esta última parte de la Introducción se halla en directa continuidad con el apartado de Antecedentes y estado actual del tema, que refleja el punto en el que actualmente se halla la Filosofía de la Ciencia en lo referido a estos aspectos. Para dar cuerpo a estas ideas, nos hemos basado en la lectura de A. F. Chalmers (*¿Qué es esa cosa llamada ciencia? Siglo XXI de España Editores, Madrid; 2006*), y nuevamente de J. A. López Cerezo y sus colaboradores (López Cerezo J.A. y Gómez González F.J. *La apropiación social de la ciencia. Editorial Biblioteca Nueva, Madrid; 2008*. López Cerezo JA y Luján JL. *Ciencia y*

política del riesgo. Alianza Editorial. Madrid, 2000. López Cerezo JA y Sánchez Ron, JM (Eds.). Ciencia, Tecnología, sociedad y cultura en el cambio de siglo. Biblioteca Nueva. Madrid, 2001; González MI, Lopez JA y Luján JL. Ciencia, tecnología y sociedad. Una introducción al estudio social de la ciencia y la tecnología. Tecnos. Madrid, 1996); así como de las colaboraciones de A. Zaldo y J.Ugalde (El desafío de la democratización de la ciencia desde el punto de vista de la ciencia. En López Cerezo, JA. (Ed.) La democratización de la ciencia. EREIN. San Sebastián, 2003) y R. Arocena (Sobre la democratización del conocimiento y ciertos problemas de la política. En López Cerezo, JA. La democratización de la ciencia. EREIN. San Sebastián, 2003) a las ediciones de López Cerezo.

También nos hemos remitido a M. Bunge (La ciencia. Su método y su filosofía. Laetoli. Pamplona, 2013; Cápsulas. Gedisa. Madrid, 2003; Filosofía para médicos. Gedisa. Barcelona 2012); José Ortega y Gasset (Misión de la Universidad. Revista de Occidente. Madrid, 1930); R. Porter (Breve Historia de la Medicina. Santillana Ediciones Generales, Madrid; 2003); L. Fleck (La génesis y el desarrollo de un hecho científico. Alianza Editorial, Madrid; 1986); E. Mayr (Por qué es única la biología. Katz. Buenos Aires, 2006); M. Cereijido (La ciencia como calamidad. Un ensayo sobre el analfabetismo científico y sus efectos. Gedisa. 2ª Edición. Barcelona, 2012); B. Latour (Ciencia en acción. Cómo seguir a los científicos e ingenieros a través de la sociedad, Barcelona, Labor, 1992 y La esperanza de Pandora. Ensayos sobre la realidad de los estudios de la ciencia, Barcelona, Gedisa, 2001); P. Bourdieu (El oficio de científico. Ciencia de la ciencia y reflexividad. Anagrama. Barcelona, 2003); L. Olivé (La ciencia y la tecnología en la sociedad del conocimiento. Ética, política y epistemología. Fondo de cultura económica. México DF, 2007); L. Sanz (Estado, ciencia y tecnología en España: 1939-1997. Alianza Universidad. Madrid, 1997); A. Moya (Pensando la ciencia. Trotta, Madrid, 2010); J. Ziman (¿Qué es la ciencia?. Cambridge University Press. Madrid, 2003); Briceño (Epistemología y medicina compleja. Medicrit, 2005) y A. Szczeklik (Catarsis. Acantilado. Barcelona, 2010); J. L. Barona Villar (Salud, tecnología y saber médico. Editorial Universitaria Ramón Areces, Madrid, 2004); L. Fleck (La génesis y el desarrollo de un hecho científico. Alianza Editorial, Madrid; 1986); J Worrall (Structural realism: the best of both worlds? *Dialectica* 43.1–2 (1989): 99–124), Deborah Mayo (Error and the growth of experimental knowledge. The University of Chicago Press.

Chicago, 1996); Imre Lakatos y Alan Musgrave ((Eds.) *Criticism and the growth of knowledge*. Cambridge University Press. Cambridge, 1970); C. Howson y P. Urbach (*Scientific Reasoning. The Bayesian Approach*. Open Court. 2ª Ed. Chicago and La Salle, 1996); I. Hacking (*Representing and Intervening: Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science*. Cambridge University Press, 1983); Paul Feyerabend (*Against method: Outline of an anarchistic theory of knowledge*. 3ª Edición. Verso. Londres, 1993); así como de la información proporcionada por el FECYT (Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología), con su publicación de 2007 *Percepción social de la ciencia y la tecnología en España*. 2006; así como de la edición de 2005 *Percepción social de la ciencia y la tecnología en España*. 2004.

Los textos modernos han sido acompañados de citas clásicas de Hipócrates, considerado padre de la Medicina, algunas de las cuales sorprenden por la vigencia de su pensamiento (otras, por lo contrario); que producen de sus obras *Aforismos* y *Tratados Médicos*; así como de otra de Benedictus Rinius, *De morbo Gallico, Tractatus*, que data de 1560, para ilustrar el pensamiento “científico” de épocas pretéritas en contraste con nuestra visión actual.

En la revisión histórica de la literatura científica referida a la úlcera péptica y su farmacología previa al descubrimiento del *Helicobacter pylori*, volvemos sobre los *Tratados Hipocráticos* y sobre Cayo Plinio Segundo (*Historia Natural*. Cátedra. Madrid, 2002); a los que sumamos la revisión de las obras de Farfán (*Tratado breve de Medicina, y de todas enfermedades, que a cada paso se ofrecen*. México. Pedro Ocharte, impresor. Edición facsímil de Editorial Maxtor. Valladolid, 2003), Oms y Oriol (*Tratado de terapéutica general*. Imprenta de Raón Martín. Barcelona, 1846), Espanet (*Tratado metódico y práctico de Materia Médica y de Terapéutica fundado en la ley de los semejantes*. Bailly-bailliere. Madrid, 1862), Fonsagrives (*Tratado de Terapéutica aplicada basada “sobre las indicaciones”* 2ª Ed. Bailly Baillieri. Madrid, 1883. Tomo 2), Peset y Cervera (*Curso elemental de Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar con nociones de hidrología médica*. Imprenta de Federico Domenech. Valencia 1894; y su siguiente edición, *Curso elemental de Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar con nociones de hidrología médica*. Imprenta de Francisco Vives Mora. Valencia, 1905),

Huchard y Fiessinger (La terapéutica en veinte medicamentos. Pubul y Morals. Valencia, 1910), Astier (Formulario Astier. 3ª ed. París, 1911), Márquez (Elementos de terapéutica general, 2ª ed. Madrid, 1920), Marfori (Tratado de Farmacología y Terapéutica (Toxicología y farmacognosia). Manuel Marín, Editor. Barcelona, 1919), Meyer y Gottlieb (Farmacología experimental. Editorial Saturnino Calleja. Madrid, 1924), Poulsson (Farmacología. Editorial Labor. Barcelona, 1926), Starkenstein (Farmacología, toxicología y arte de recetar. Editorial Labor. Barcelona, 1946), Guerra (Manual de farmacología. Mexico D.F., 1951), Sollmann (Farmacología y sus aplicaciones a la terapéutica y a la toxicología. Salvat Editores. Barcelona, 1955), Clarke (Farmacología aplicada. Editorial Pubul. Barcelona, 1930), González Galván (La úlcera de estómago y el enfermo ulceroso. José Janés, editor. Barcelona, 1948) y Sneader (Drug discovery. A history. John Wiley and Sons, Ltd. Inglaterra, 2005); además de las sucesivas ediciones (las 18 actuales entre 1930 y 2008) del Velázquez, el libro de farmacología más editado en Europa.

Los textos anteriormente expuestos provienen de las bibliotecas personales de la autora y el director de la tesis, así como de la Biblioteca de la Universidad de Oviedo.

Con la lectura y comprensión de los anteriores autores, llegamos a situarnos en la posición de responder a esa primera pregunta; y de enfocarnos por tanto a la resolución de la segunda: ¿Supuso el descubrimiento del *Helicobacter pylori* un cambio revolucionario en la praxis médica?

Analizamos primeramente el impacto de la úlcera péptica en la literatura científica, para lo cual tomamos el periodo comprendido en los últimos 50 años (desde el 1 de enero de 1963 al 31 de diciembre de 2012) y efectuamos la búsqueda en PubMed guiados por el término MesH “peptic ulcer”, para el cual realizamos además una búsqueda limitada a revisiones (Reviews) y ensayos clínicos (Clinical Trials). Seguidamente, comparamos el total de publicaciones según se expone anteriormente con aquellas que además contienen referencia al *Helicobacter pylori*, efectuando la búsqueda de los términos MeSH “peptic ulcer” AND “*Helicobacter pylori*”; búsqueda que posteriormente también se restringe a las revisiones sobre el tema (Reviews); así

como a ensayos clínicos, restringiendo en este caso la búsqueda a los efectuados en humanos (Clinical Trials in Humans); y logrando así datos para establecer una comparación temporal de la evolución de unos y otros tipos de publicación que se relacionan con los años de aparición de los artículos del grupo formado por Marshall y Warren (y sus colaboradores).

A su vez, la búsqueda de los trabajos publicados por Warren y Marshall se llevó a cabo en PubMed mediante la búsqueda por autor (en los campos de búsqueda limitada Author, Warren AND Marshall); así como aquellos publicados por cada uno de ellos con otros colaboradores (Warren NOT Marshall y Marshall NOT Warren, respectivamente).

Hecha la búsqueda, el paso natural fue la consecución y lectura de los mismos, lográndose la primera a través de la Biblioteca de la Universidad de Oviedo y el Servicio de Biblioteca del Hospital de Cabueñes (Gijón).

Para analizar el cambio que supuso el descubrimiento del *Helicobacter pylori*, nos remitimos a la situación previa a través de datos provenientes fundamentalmente de la Asociación Española de Cirujanos (Parrilla Paricio P, Jaurieta Mas E, Moreno Azcoitia M Eds. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Ed. Panamericana. Madrid. 2004), el manual Harrison, Principios de Medicina Interna (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill, 15ª edición. Madrid, 2002) y P Kruif (Los cazadores de microbios. Editorial Porrúa, 14 Ed. México 2011) y lo expuesto en la ya mencionada obra de Paul Thagard, que nos guió además en el detalle de la secuencia temporal en la que sucedieron los descubrimientos, estudios y publicaciones; y sobre la que se desarrollaron las ideas provenientes de los artículos de los propios autores y algunos de los otros grupos implicados en el estudio de la bacteria *Helicobacter pylori* (Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984 Jun 16;1(8390):1311-5; Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren BJ, Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human mucosa. Microbios Letters 1984;25:83.8; Goodwin CS, Blincow E, Peterson G, Sanderson C, Cheng W, Marshall B, Warren JR, McCulloch R. Enzyme-linked immunosorbent assay for *Campylobacter pyloridis*:

correlation with presence of *C.pyloridis* in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 1987 Mar; 155(3):488-94; Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1437-42; Marshall BJ, Warren JR, Goodwin CS. Duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1989 Apr 15; 1(8642):836-7; Goodwin CS, Marshall BJ, Blackbourn SJ, Warren JR, Phillips M. Colloidal bismuth subcitrate (DE-NOL) and tinidazole healed duodenal ulceration with a low relapse rate due to elimination of *Campylobacter pylori*. *J Chemother* 1989 Jul; 1(4Suppl):838-9; Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ, Collins BJ. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow up. *Lancet* 1994 Jan 29;343(8892):258-60.; Warren JR. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Med J Aust* 1984 Sep 29;141(7):477-8; Marshall BJ. *Campylobacter pylori* infection: diagnosis and therapy. *Med J Aust* 1989 Oct 16;151(8):426-7; Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aus* 1985 Apr 15;142(8):436-9; Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Letters* 1984;25:33-8; Marshall BJ, Mc Geachie DB, Francis GJ, Utley PJ. Pyloric campylobacter serology. *Lancet* 1984;2:281; Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Medical Journal of Australia* 1985; 142:439-44; Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:1127-31; Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Path* 1986;39:353-65; Goodwin CS, Armstrong JA. Will antibacterial chemotherapy be efficacious for gastritis and peptic ulcer? *J Antimicrob Chemother* 1986;17:1-4; Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric campylobacter in non-ulcer dyspepsia. *J Clin pathol* 1986;39:863-70; Martin DF, My SJ, Tweedle DE, Hollanders D, Ravenscroft MM, Miller JP. Difference in relapse rates of duodenal ulcer healing with cimetidine or tri-potassium dicitrato bismuthate. *Lancet* 1980;i:7-10; Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR.

Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1437-42; Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, Cullen DJ, Marshall BJ, Collins BJ. Long-term follow-up of gastric histology after *Helicobacter pylori* eradication. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (1996) 11, 670-673.

Llegamos pues, a través de la lectura de textos y artículos al conocimiento del desarrollo de los acontecimientos en torno al *Helicobacter pylori*, sumando datos de relevancia como son los del *Second International Workshop on Campylobacter Infections* de Bruselas en 1983 y del *International Journey of Systematic Bacteriology* (Validation of the publication of new names and new combinations previously effectively published outside the ISBJ. List nº17. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1985;35:223-5) y a su impacto en la sociedad a través de lecturas de prensa como lo es la ofrecida al diario *El País* por Warren en 2011 y el propio discurso en la concesión del Premio Nobel de Fisiología y Medicina a Warren y Marshall en 2005 (The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 - Presentation Speech. *Nobelprize.org*. NobelMediaAB2013.Web.17Jul2013.<http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/presentation-speech.html>); hasta la situación actual de protocolo de tratamiento para los pacientes con úlcera péptica, tomado del protocolo terapéutico de la úlcera duodenal de J.I. Elizalde Frez y M. Aceituno Quintanilla, del Servicio de Gastroenterología del Institut Clínic de Malalties Digestives de Barcelona; todos ellos disponibles en la red.

En la Discusión, además de volver sobre algunos de los textos ya citados, nos apoyamos en la lectura de Azcona (*Memoria y creatividad*. Universidad del País Vasco. San Sebastián, 2000), Bohm y Peat (*Ciencia, Orden y creatividad. Las raíces creativas de la ciencia y la vida*. Kairós. Barcelona, 2010); Goleman, Kaufman y Ray (*El espíritu creativo*. Ediciones B (Zeta). Barcelona, 2009); también de Monreal (*Qué es la creatividad*. Biblioteca Nueva. Madrid, 2000), Puente (*El cerebro creador*. Alianza Editorial. Madrid, 1999), Romo (*Psicología de la creatividad*. Paidós. Barcelona, 2005), Roberts (*Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia*. 2ª Ed. Alianza Editorial. Madrid, 2004), Camacho (*La prodigiosa penicilina*. Fleming. Nivola. Madrid,

2008), Carranza (Héroes de la medicina. Eudema. Buenos Aires. 2008), Brooks (Radicales libres. Ariel. Barcelona, 2011); nuevamente en López Cerezo (El triunfo de la antisepsia. Un ensayo en filosofía naturalista de la ciencia. Fondo de Cultura Económica. Mexico DF, 2008) y, sobre el mismo tema, en Céline (Semmelweis. Marbot Ediciones. Barcelona, 2009), Nuland (El enigma del doctor Ignác Semmelweis. Fiebras de parto y gérmenes mortales. Antoni Bosch, Editor. Barcelona, 2005); para volver a remitirnos a Hempel (Filosofía de la ciencia natural. Alianza Editorial. Madrid, 1999). Recurrimos asimismo a Sánchez Ron (La nueva ilustración: ciencia, Tecnología y Humanidades en un mundo interdisciplinar. Ediciones Nobel. Oviedo, 2011), Kragh (Introducción a la historia de la ciencia. Crítica. Barcelona, 2007), Bettalanffy (Teoría general de los sistemas. Fondo de Cultura Económica. México, 2006) y Pickover (El libro de la medicina. Librero. Madrid, 2013).

Tras haber elaborado una revisión histórica del descubrimiento del *Helicobacter pylori*, y con las herramientas proporcionadas por el estudio filosófico de la explicación científica, enmarcamos la teoría bacteriana de la úlcera en su lugar correspondiente con el fin de dar respuesta al segundo componente de la hipótesis, satisfaciendo en nuestro camino los objetivos propuestos.

5- Resultados

5.1- ¿Por qué la úlcera?

5.1.1- La úlcera péptica hoy

El manual de la Asociación Española de Cirujanos comienza el capítulo dedicado a la úlcera péptica gastroduodenal definiéndola como una enfermedad de origen multifactorial, caracterizada por una pérdida de sustancia de la mucosa que se extiende hasta la submucosa, penetrando con frecuencia en la muscular, y que persiste en función de la actividad acidopéptica del jugo gástrico. Continúa exponiendo que, salvo en los estados de hipersecreción, que por otra parte son poco frecuentes; el ácido y la pepsina sólo causan úlcera cuando los mecanismos de defensa, reparación y curación de la mucosa son alterados por la toma de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, por la infección por *Helicobacter pylori* o por isquemia-reperfusión, sin olvidar otros factores mucho menos frecuentes¹¹¹. Así pues, la infección por *Helicobacter pylori* aparece como un factor más en la etiopatogenia de la úlcera péptica, y como tal lo estudiamos y asumimos los que nacimos a la Medicina tras su descubrimiento y aceptación.

Evidentemente, no siempre ha sido así. Concretamente, esto es así desde 1994, año en que el panel de consenso del National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos de América concluyó que la infección por *Helicobacter pylori* desarrollaba un papel importante en la patogénesis de la úlcera péptica y recomendó el uso de antibióticos en su tratamiento¹¹². Desde ese momento, podemos considerar al *Helicobacter pylori* como un patógeno reconocido y aceptado por la comunidad

¹¹¹ Parrilla Paricio P, Jaurrieta Mas E, Moreno Azcoitia M Eds. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Ed. Panamericana. Madrid. 2004.

¹¹² Thagard P. op. cit. p 39.

científica, aun cuando posteriormente al año 1994 se han publicado artículos de detractores de la teoría.

De lo que nunca se ha dudado es de la importancia de la úlcera. En términos de prevalencia, se estima que ésta alcanza el 10-12% de la población adulta en los países desarrollados, y que sus complicaciones producen actualmente más de 15.000 muertes anuales sólo en Estados Unidos¹¹³. Esto justifica por sí solo que tal patología haya sido objeto de especial consideración desde la Medicina y la Farmacología.

A los datos anteriores, hoy en día se añade que, en los países desarrollados, la tasa de infección por *Helicobacter pylori* oscila entre el 10 y el 50% de la población, mientras que en áreas subdesarrolladas alcanza las abrumadoras cifras del 80-90% de la población general y prácticamente el 100% en niños entre cinco y diez años de edad¹¹⁴.

En las mencionadas circunstancias, es impensable la ausencia de protocolos de práctica clínica. Hoy en día, en nuestro medio, la actitud médica ante el paciente ulceroso comienza en una historia clínica que recoja la toma de AINEs u otros gastroerosivos, seguida inmediatamente de la detección de la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori*. En el segundo caso, el tratamiento consistiría básicamente en un inhibidor de la bomba de protones durante no menos de 4 semanas. En caso de presencia de *Helicobacter pylori*, lo más habitual es emplear una de las siguientes pautas expuestas en la siguiente tabla, aunque existen además nuevas combinaciones de fármacos que han obtenido buenos resultados (cuádruple terapia con furazolidona y triple terapia con rifabutina).

¹¹³ Datos de Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill, 15ª edición. Madrid, 2002.

¹¹⁴ Datos de la asociación Española de Cirujanos, 2004.

Tabla 4 - Protocolo de tratamiento de la úlcera duodenal de J.I. Elizalde Frez y M. Aceituno Quintanilla, Servicio de Gastroenterología. Institut Clínic de Malalties Digestives. Barcelona.

PRIMERA LÍNEA					
Estándar	IBP o ranitidina - citrato de bismuto 400mg/12h	Amoxicilina 1g/12h	Claritromicina 500mg/12h		Durante 7 días como mínimo
Alergia a β-lactámicos	IBP	Metronidazol 500mg/12h	Claritromicina 500mg/12h		Durante 7 días como mínimo
SEGUNDA LÍNEA					
Persistencia de <i>H. pylori</i> con los anteriores	IBP	Metronidazol 500mg/8h	Tetraciclina 500mg/6h	Subcitrato de bismuto 120mg/6h	Durante 7 días como mínimo

Así pues, el tratamiento de la úlcera péptica tiene, de entrada, un enfoque curativo, al menos en los casos en los que se constata la infección por *Helicobacter pylori*. De este modo, el tratamiento quirúrgico del paciente ulceroso queda relegado a los casos complicados de forma aguda (perforación o hemorragia incoercible por medios endoscópicos) o a circunstancias muy puntuales; en cuyo caso se realizaría una vagotomía supraselectiva como primera opción y, en caso de recidiva, vagotomía troncular y antrectomía¹¹⁵. Cabe señalar que el tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica no está exento de riesgos, complicaciones y efectos secundarios indeseables (síndrome de *dumping*, diarrea, anemia, colestasis; entre otros, incluyendo un probable aumento en la incidencia de cáncer gástrico) y que ha de ser tenido en cuenta una vez demostrada la refractariedad a todo tratamiento médico;

¹¹⁵ Según el protocolo vigente de la Asociación Española de Cirujanos.

considerando refractariedad la ausencia de cicatrización tras un tratamiento médico correcto a las ocho semanas en las úlceras de localización duodenal y a las doce en las gástricas. Aun así, antes de prescribir cirugía ha de descartarse la persistencia de la infección por *Helicobacter pylori*, y, tras ello, la presencia de hipersecreción mantenida (gastrinoma, hiperplasia de células G...), la curación retrasada y otras causas poco comunes de no curación¹¹⁶

Con esto, en la práctica clínica actual, la cirugía de la úlcera péptica es casi una anécdota en la vida profesional de un cirujano general. Sin embargo, conviene tener presente que no siempre ha sido así.

5.1.2- La úlcera péptica ayer

El camino recorrido entre la observación de bacterias espirales en biopsias gástricas y la aceptación del *Helicobacter pylori* como patógeno implicado en la génesis de la gastritis y la úlcera péptica no ha sido precisamente un paseo por un lecho de rosas, como veremos en detalle más adelante. Por el momento, baste revisar la situación previa a su descubrimiento.

Antes del *Helicobacter pylori*, la idea de que el estómago humano era demasiado ácido para albergar vida bacteriana (al margen de la flora transitoria) estaba ampliamente extendida, y era tomada como cierta por la comunidad científica. En cuanto a la úlcera péptica, se entendía su patogenia desde la teoría de la hipersecreción ácida y/o fallo de los mecanismos de reparación, o, más adelante, la toma de gastroerosivos; en cualquier caso, factores todos ellos muy alejados de la microbiología. Por ello, el tratamiento de la úlcera se enfocó desde un principio al control de la secreción ácida.

Si nos remitimos a la Historia; los tratamientos de los trastornos digestivos forman parte de los libros de terapéutica al menos desde los tiempos de Hipócrates

¹¹⁶ Según el protocolo vigente de la Asociación Española de Cirujanos.

que es el referente de nuestra cultura occidental que alude a ellos en su tratado sobre la *Dieta*¹¹⁷. Esta relación de la dieta con la patología digestiva en general y con la úlcera en particular sigue siendo un binomio inseparable. En el imperio Romano, Cayo Plinio Segundo (conocido también como Plinio el Viejo) informa también de otro binomio clásico en el tratamiento de la úlcera: la relación entre úlcera y agentes alcalinos. Así, en el libro 28 de su *Historia Natural*, en la entrada 196 puede leerse que “*el estómago con úlcera se recupera bebiendo leche de burra, también de vaca; los ardores de estómago con carne de ternera cocida con vinagre y vino*”¹¹⁸. También se encuentran alusiones en el siglo XVI, así en el *Tratado Breve de Medicina y de todas las enfermedades que a cada paso se ofrecen*” de Agustín Farfán se alude a la zarzaparrilla como medicamento para el tratamiento de la úlcera¹¹⁹.

En el siglo XIX encontramos referencias en multitud de libros de terapéutica, pero sólo nos referiremos a algunos de los que fueron libros de texto en la Universidad Española. Así, Oms y Oriol, en su *Tratado de terapéutica general* se revela como un libro peculiar porque no refiere medicamentos antiácidos ni alude a las sales de bismuto. Además, cuando habla de la belladona no alude a sus propiedades antisecretoras ni a un potencial papel en el tratamiento de la úlcera. Visto desde hoy resulta curioso que le atribuyan propiedades impensables a la vista de la farmacología moderna: “*Es un anodino bastante eficaz, y se usa en la epilepsia, melancolía, manía y tos ferina: se ha tenido por específico contra la hidrofobia y cáncer: la belladona ocasiona la dilatación de la pupila y por eso se usa para disponer el ojo a sufrir la operación de la catarata*”¹²⁰. De la misma forma, el homeópata Espanet no cita ni la úlcera entre las indicaciones de la belladona ni del subcitrato de bismuto¹²¹. En este mismo siglo, el francés J.B. Fonsagrives, en su *Tratado de terapéutica aplicada* además de aludir a la dieta, incluye la prohibición de alimentos ácidos y bebidas gaseosas y la

¹¹⁷ Hipócrates. *Tratados Hipocráticos*. Gredos. Madrid, 2000.

¹¹⁸ Cayo Plinio Segundo. *Historia Natural*. Cátedra. Madrid, 2002. P. 530.

¹¹⁹ Farfán AQ. *Tratado breve de Medicina, y de todas enfermedades, que a cada paso se ofrecen*. México. Pedro Ocharte, impresor. 1592, p. 209. Edición facsímil de Editorial Maxtor. Valladolid, 2003.

¹²⁰ Oms L y Oriol J. *Tratado de terapéutica general*. Imprenta de Raón Martín. Barcelona, 1846. P. 288-9.

¹²¹ Espanet A. *Tratado metódico y práctico de Materia Médica y de Terapéutica fundado en la ley de los semejantes*. Bailly-bailliere. Madrid, 1862, pp. 237-260.

medicación termal alcalina con agua de Vichy. Como agentes farmacológicos cita los medicamentos alcalinos entre los que incluye: agua de cal, creta lavada, polvos de ojos de cangrejo, subcitrato de bismuto, magnesia calcinada, bicarbonato de sosa y aguas alcalinas naturales¹²². En 1894, el Profesor Peset de la Universidad de Valencia incluye los *antiácidos directos* “para saturar la hiperclorhidria que aparece en las malas digestiones”¹²³.

El mismo profesor Peset antes aludido, en la segunda edición del libro antes citado (1905), además de mantener el concepto de antiácidos directos como neutralizantes, cita los antiácidos carbonato de sosa y fosfato monocálcico¹²⁴. En un ingenioso libro (*La terapéutica con veinte medicamentos*), Huchard y Fiessinger incluyen el subcitrato de bismuto, la belladona y el bicarbonato de sosa entre esos 20 medicamentos útiles en terapéutica a la vez que contraindican el opio en ésta patología¹²⁵.

En este principio del siglo XX, el tratamiento de la úlcera digestiva (úlcera simple) reconocía un tratamiento que, como los Galénicos, incluía la dieta. Era una dieta (estricta) de unos cinco días (algunos autores la preconizaban durante 21 días) en la que sólo estaba permitido tomar un poco de agua tres o cuatro veces al día para paliar la sed. La dieta iba seguida de un régimen lácteo y de la toma de alguno de los medicamentos al uso en la época; entre los que se encontraban los alcalinos (o neutralizantes) como el bicarbonato de sosa. También se podía usar el subcitrato de bismuto y, ocasionalmente, podía recurrirse al opio, la belladona y la cocaína; para mejorar el estado general podía recurrirse a un medicamento arsenical, el cacodilato de sosa (Astier, 1911¹²⁶). Sin embargo, El Profesor Manuel Márquez, que fue catedrático de Terapéutica en Madrid, con mayor formación en farmacología, únicamente alude en el tratamiento de la úlcera a los medicamentos neutralizantes

¹²² Fonsagrives JB. Tratado de Terapéutica aplicada basada “sobre las indicaciones” 2ª Ed. Bailly Baillieri. Madrid, 1883. Tomo 2, pp. 157-160.

¹²³ Peset y Cervera V. Curso elemental de Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar con nociones de hidrología médica. Imprenta de Federico Domenech. Valencia, 1894. P. 617.

¹²⁴ Peset y Cervera V. Curso elemental de Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar con nociones de hidrología médica. Imprenta de Federico Domenech. Valencia, 1905. Pp 299-305.

¹²⁵ Huchard H y Fiessinger Ch. La terapéutica en veinte medicamentos. Pubul y Morals. Valencia. 1910.

¹²⁶ Astier. Formulario Astier. 3ª ed. París, 1911. pp 151-2

químicos (alcalinos): bicarbonato sódico, magnesia calcificada, fosfato sódico, fosfato amónico magnésico y el citrato sódico¹²⁷. El italiano Pio Marfori, que fue director del instituto de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Nápoles, cita el subcitrato de bismuto y la belladona en el tratamiento de la úlcera¹²⁸. En Alemania, Meyer y Gottlieb, únicamente aluden a la atropina y a la pilocarpina a la que aluden propiedades antisecretoras pero no incluyen al subcitrato de bismuto ni a los antiácidos en su capítulo dedicado a la farmacología del aparato digestivo¹²⁹. Los anticolinérgicos y los antiácidos son los citados por Poulsson (1926)¹³⁰ mientras que Starkenstein (1946)¹³¹, Guerra (1951)¹³² y Sollmann (1955)¹³³ consideran la belladona y análogos sintéticos, el subcitrato de bismuto y los alcalinos como medicamentos útiles en el tratamiento de la úlcera digestiva.

En 1930, se publica en España el libro de Clarke *Farmacología aplicada*¹³⁴, en el que se alude a una serie de fármacos (magnesia calcificada, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, carbonato magnésico, bicarbonato de bismuto, atropina y subcitrato de bismuto) que estarán presentes, junto a las medidas dietéticas, en la primera línea de la terapéutica durante buena parte del siglo XX hasta la llegada de los antihistamínicos H₂ primero y del omeprazol después.

. En la siguiente tabla incluimos las alusiones a la terapéutica antiulcerosa en las diferentes ediciones del libro de farmacología más editado en Europa, el Velázquez, para ver la persistencia de las viejas terapias y la incorporación de las nuevas. Una revisión de los tratamientos, de la etiopatogenia de la úlcera y del ensayo de algunos medicamentos puede consultarse en González Galvá (1948)¹³⁵.

¹²⁷ Márquez M. Elementos de terapéutica general, 2ª ed. Madrid, 1920. p 410.

¹²⁸ Marfori P. Tratado de Farmacología y Terapéutica (Toxicología y farmacognosia). Manuel Marín, Editor. Barcelona, 1919.

¹²⁹ Meyer H y Gottlieb R. Farmacología experimental. Editorial Saturnino Calleja. Madrid, 1924. pp. 215-282.

¹³⁰ Poulsson E.- Farmacología. Editorial Labor. Barcelona, 1926.

¹³¹ Starkenstein E.- Farmacología, toxicología y arte de recetar. Editorial Labor. Barcelona, 1946.

¹³² Guerra F.- Manual de farmacología. Mexico D, F., 1951.

¹³³ Sollmann T.- Farmacología y sus aplicaciones a la terapéutica y a la toxicología. Salvat Editores. Barcelona, 1955.

¹³⁴ Clarke JJ.- Farmacología aplicada. Editorial Pubul. Barcelona, 1930

¹³⁵ González Galván JM.- La úlcera de estómago y el enfermo ulceroso. José Janés, editor. Barcelona. 1948.

Tabla 5 - Fármacos antiulcerosos citados en las ediciones del libro de farmacología con más ediciones de Europa. Se recogen las 18 ediciones actuales entre 1930 y 2008.

AUTOR	TÍTULO DE LA OBRA	MEDICAMENTOS ANTIULCEROSOS
Lorenzo Velázquez B 1ª Edición. 1930	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Tip. De Senén Martín. Madrid. Tomo 2, pp 239-	Alcalinos: Bicarbonato sódico Borato sódico Citrato sódico Fosfato sódico Carbonato cálcico Fosfato cálcico Magnesia calcinada Atropina y Belladona Subcitrato de bismuto ¹
Lorenzo Velázquez B 2ª Edición, 1936	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Tip. De Senén Martín Díaz. Ávila. Tomo 2, pp 259-275	Alcalinos ² : Bicarbonato sódico Borato sódico Citrato sódico Fosfato sódico Carbonato cálcico Fosfato cálcico Magnesia calcinada Atropina y Belladona Subcitrato de bismuto
Lorenzo Velázquez B 3ª Edición, 1942	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. Barcelona. Pp 582-591 y 784-795	Alcalinos: Bicarbonato sódico Borato sódico Citrato sódico Fosfato sódico Carbonato cálcico Fosfato cálcico Magnesia calcinada Atropina y Belladona Subcitrato de bismuto
Lorenzo Velázquez B 4ª Edición, 1945	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Tip. De Senén Martín Díaz. Ávila. Tomo 1, 635-647 y Tomo2 p. 102-106 y ,	Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato magnésico Silicato alumínico Atropina y Belladona Subcitrato de bismuto
Lorenzo Velázquez B 5ª Edición, 1950	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. Barcelona. Tomo 1 p.658-669 y Tomo 2: 21-41 y p. 94-95	Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato magnésico Silicato alumínico Atropina y Belladona Subcitrato de bismuto

AUTOR	TÍTULO DE LA OBRA	MEDICAMENTOS ANTIULCEROSOS
Lorenzo Velázquez B 6ª Edición, 1953	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. Barcelona. Tomo 1: 699-718 y Tomo 2: 21-45	Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato dimagnésico Silicato alumínico Atropina, Belladona y anticolinérgicos sintéticos ³
Lorenzo Velázquez B 7ª Edición, 1955	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. Barcelona. Tomo 1: Pp. 261-274, 713-784 y tomo 2: 20-44	Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato magnésico Silicato alumínico Atropina, Belladona y análogos sintéticos Subcitrato de bismuto
Lorenzo Velázquez B 8ª Edición 1958	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. Barcelona. 511-517, 721-728 y 767	Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato dimagnésico Silicato alumínico Atropina, Belladona y anticolinérgicos sintéticos Sales de Bismuto
Lorenzo Velázquez B 9ª Edición, 1963 ⁴	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. Barcelona. Pp. 556-574, 807-820 y 854	Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato dimagnésico Silicato alumínico Atropina, Belladona y anticolinérgicos sintéticos Sales de Bismuto
Lorenzo Velázquez B 10ª Edición, 1966	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. Barcelona. Pp. 478-493, 697-704 y 723-4	Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato dimagnésico Silicato alumínico Atropina, Belladona y anticolinérgicos sintéticos Regaliz Sales de Bismuto
Lorenzo Velázquez B 11ª Edición, 1970	Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. Barcelona. Tomo 1: Pp. 466-485, 700-101 y 674-682	Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato magnésico Silicato alumínico Hidróxido de aluminio Atropina, Belladona y anticolinérgicos sintéticos Regaliz Sales de Bismuto

AUTOR	TÍTULO DE LA OBRA	MEDICAMENTOS ANTIULCEROSOS
Lorenzo Velázquez B 12ª Edición, 1975	Farmacología y su proyección a la clínica. Editorial Oteo. Madrid. Pp. 179-209, 478 y 453-461	Atropina, Belladona y anticolinérgicos sintéticos Sales de Bismuto Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato magnésico Silicato aluminico Hidróxido de aluminio Regaliz
Lorenzo Velázquez B 13ª Edición, 1976 ⁵	Farmacología y su proyección a la clínica. Editorial Oteo. Madrid. Pp 209-223 , 514-519 y 536	Atropina, Belladona y anticolinérgicos sintéticos Sales de Bismuto Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato magnésico Silicato aluminico Hidróxido de aluminio Regaliz
Lorenzo Velázquez B 14ª Edición, 1979	Farmacología y su proyección a la clínica. Editorial Oteo. Madrid.182-200, 229, 509 y 488-494	Atropina y anticolinérgicos sintéticos Sales de Bismuto Alcalinos: Bicarbonato sódico Citrato sódico Carbonato sódico Carbonato cálcico Fosfato tricálcico Magnesia calcinada Trisilicato magnésico Silicato aluminico Hidróxido de aluminio Regaliz Cimetidina ⁶
Lorenzo Velázquez B 15ª Edición, 1987	Farmacología y su proyección a la clínica. Editorial Oteo. Madrid. Pp 157-166, 177-187, 623-631	Atropina y anticolinérgicos sintéticos Antihistamínicos H ₂ Antiácidos: Bicarbonato sódico, Citrato sódico, fosfatos alcalinos, hidroxido de aluminio, hidróxido de magnesio Magaldrato (Asociación de aluminio y magnesio) Pirenzepina (AntiH₁ con actividad antisecretora) Sucralfato (Antipepsina) Proglumida (antigastrina) Omeprazol⁷ Carbenoxolona
Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andres-Trelles F (Eds.). 16ª Edición, 1992	Velázquez. Farmacología. Interamericana. McGraw-Hill. Madrid. 178-188, 201-209, 719-731	Atropina y anticolinérgicos sintéticos ⁸ Antihistamínicos H ₂ Omeprazol Pirenzepina Bismoto coloidal Sucralfato Misoprostol Acexamato de zinc Antiácidos: Bicarbonato sódico Carbonato cálcico Hidroxido de aluminio Hidroxido de magnesio

AUTOR	TÍTULO DE LA OBRA	MEDICAMENTOS ANTIULCEROSOS
Lorenzo P, Moreno A, Leza, JC , Lizasoain I y Moro MA 17 ^a Edición, 2005 ⁹	Velázquez. Farmacología básica y Clínica. Editorial médica panamericana. Pp 563-	Antisecretores: Omeprazol y análogos Antagonistas H ₂ : Cimetidina y análogos. Antiácidos: Sales de magnesio y aluminio Magaldrato y almagato Bicarbonato sódico Carbonato cálcico Protectores de Mucosa: Sucralfato Misoprostol Sales de bismuto
Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza, JC Moro MA y Portolés A. (Eds.), 18 ^a Edición, 2008.	Velazquez. Farmacología básica y Clínica. Editorial Médica Panamericana.	Antisecretores: Omeprazol y análogos Antagonistas H ₂ : Cimetidina y análogos. Antiácidos: Sales de magnesio y aluminio Magaldrato y almagato Bicarbonato sódico Carbonato cálcico Protectores de Mucosa: Sucralfato Misoprostol Sales de bismuto Antibióticos: Claritromicina

¹ Es considerado como neutralizante del ácido clorhídrico "haciéndolo protector de la mucosa gástrica" p. 306; ² En esta edición se indica que "se da el caso curioso y, a primera vista paradójico, de que la mayoría de estos medicamentos alcalinos, entre ellos el bicarbonato, producen, pasada su primera acción neutralizante, una hipersecreción de ácido clorhídrico". También alude en esta misma edición a un experimento de 1929 en que "por liberación de sustancias de tipo histamínico se han logrado gastritis en zona pilórica de perros sometidos a radiaciones ultravioletas por Kaufmann". Por otra parte, en el tomo 1, pp 779-790 se describe la acción de la atropina y su uso en asociación a los alcalinos en la patología digestiva, como en las páginas 775-788 del primer tomo de la primera edición. ³ No se alude a sales de bismuto como protectores digestivos. ⁴ El depósito legal es de 1962 pero el pie de imprenta es de 1963. ⁵ En esta edición se habla del efecto ulcerogénico de la histamina y aunque se incluye la fórmula de la cimetidina (p. 251) se indica que "se sabe que los antihistamínicos no son capaces de neutralizar los efectos secretores de la histamina, ni realizar protección frente a las úlceras por ella originadas" (p. 252). ⁶ Aparece la primera alusión a la eficacia de la Cimetidina: "La cimetidina inhibe la secreción de ácido y pepsina estimulada por histamina, pentagastrina y estimulación vagal, sin embargo, los niveles séricos de gastrina no son alterados" y ya se le reconocen como usos terapéuticos: "Úlcera gástrico-duodenal, a dosis de 0.8 a 1,6 g por día. Esofagitis péptica y hemorragia del tracto gastrointestinal alto" p. 229. La cimetidina fue introducida en clínica humana en 1976, 12 años después de que Black iniciara la síntesis de antagonistas H₂ (Sneider, W.- Drug discovery. A history. John Wiley and Sons, Ltd. Inglaterra, 2005. Pp 211-215). ⁷ Aparece por vez primera el Omeprazol. El omeprazol fue sintetizado en 1979 e introducido en la clínica en 1983. ⁸ Con la introducción de los antihistamínicos H₂ su uso se ha restringido de forma importante. En ediciones posteriores se indica que ya no se usan. ⁹ en esta edición de 2005 se alude al papel del *Helicobacter pylori* en la úlcera y en las recidivas, pero no se incluye el tratamiento antibiótico.

En la década de 1970, la aparición de los primeros antisecretores (cimetidina y ranitidina) dio un giro al manejo de los pacientes aquejados de gastritis y úlcera gástrica, que hasta entonces habían pasado del remedio casero a la cirugía sin mediación demasiado eficaz. Estos primeros fármacos actúan bloqueando el receptor tipo 2 de histamina a nivel de las células parietales gástricas, con lo que inhiben la secreción ácida y disminuyen la actividad de la pepsina. Tras ellos llegaron otros grupos farmacológicos, entre ellos los inhibidores de la bomba de protones, encabezados por el omeprazol, que actúan a nivel de dicha bomba en la célula parietal inhibiendo la secreción ácida; los antiácidos, de efecto pasajero (deben permanecer en el estómago para realizar su función), como son el bicarbonato sódico, el carbonato

cálcico, las sales de calcio, aluminio y magnesio, y la combinación de estas dos últimas (magaldrato y almagato); y los protectores de la mucosa gástrica, como el sucralfato y las sales de bismuto, que no actúan sobre la secreción ácida sino sobre los mecanismos de reparación de la mucosa, estimulando la secreción de moco y bicarbonato y la producción prostaglandinas; y el misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1 inhibe la secreción de ácido y estimula la de moco y bicarbonato.

Todos estos tratamientos, si bien más o menos eficaces, no dejan de ser sintomáticos, es decir, su uso calma pero no siempre cura (salvo en los casos de úlceras por toma puntual de gastroerosivos). En los casos refractarios, o en aquellos complicados el siguiente paso era la cirugía, electiva en el primer caso y urgente en el segundo.

No cabe duda de que los fármacos antiulcerosos supusieron, y siguen suponiendo un avance indescriptible en el tratamiento de la úlcera péptica, hasta el punto de que los antihistamínicos H₂ y los inhibidores de la bomba de protones redujeron un 75% los casos de cirugía de la úlcera. No obstante, el auténtico paso de gigante corresponde a los humildes y más antiguos, farmacológicamente hablando, antibióticos. Claro que, para llegar a ellos, fue necesario descubrir a un pequeño enemigo.

5.2- La úlcera péptica en la literatura científica

Con lo expuesto en el anterior capítulo, resulta fácil intuir que la úlcera duodenal, su prevalencia, su etiología, su tratamiento; han sido motivo de mucho texto. En los últimos cincuenta años (tomados del 1 de Enero de 1963 al 31 de Diciembre de 2012), la búsqueda del término “peptic ulcer” (MeSH) en PubMed revela el apabullante número de 63.191 publicaciones, entre las cuales se cuentan 6.117 revisiones y 2.106 ensayos clínicos.

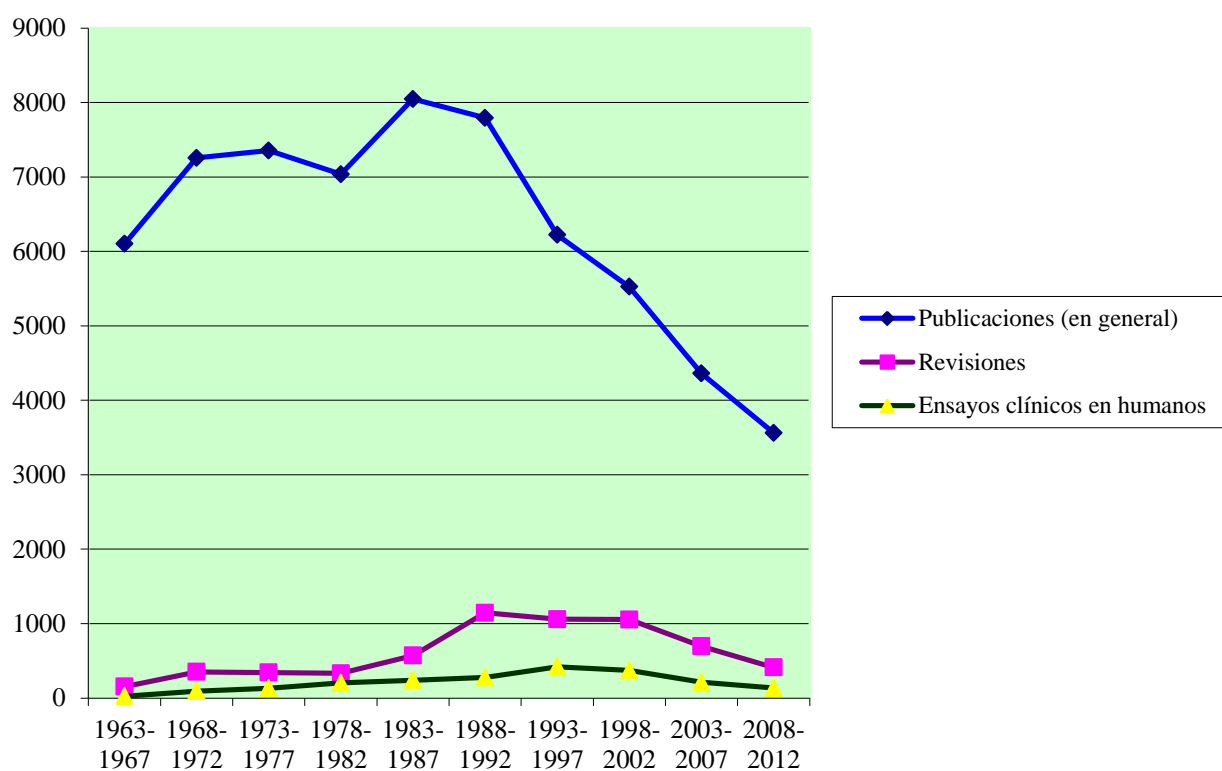


Figura 1 - Evolución de las publicaciones sobre la úlcera péptica de 1963 a 2012 en PubMed “Peptic ulcer” (MeSH)

A la vista del gráfico, no puede dejar de apreciarse el ascenso del volumen de publicaciones que aparece a partir de 1983 y se mantiene durante unos años. Sucede, además, con un ligero decalaje al comparar las revisiones (con un ascenso un poco más tardío) con los artículos en general; decalaje que es un poco mayor en el caso de los ensayos clínicos, que presentan un máximo entre los años 1993 y 1997. La mera observación de las líneas de evolución de las publicaciones nos remite inmediatamente a la idea de un acontecimiento. Podemos imaginar cual.

En Junio de 1984 la revista Lancet publicó el primer artículo de los doctores Barry Marshall y Robin Warren. Su título, *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*¹³⁶. A pesar de la prudencia del epígrafe, no deja de ser el primer hito bibliográfico en la historia de esta pareja de investigadores, que el mismo año publicó otro artículo (con más colaboradores) exponiendo el aislamiento del microbio¹³⁷. El siguiente que publicaron conjuntamente data de 1987, con la colaboración de otros seis colegas, y con un título mucho más osado: *Enzyme-linked immunosorbent assay for Campylobacter pyloridis: correlation with presence of C.pyloridis in the gastric mucosa*¹³⁸.

Sólo fue necesario esperar un año para el siguiente, ya en la forma de un ensayo clínico referenciado como *Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori*¹³⁹. Podemos observar que el famoso bacilo curvo de 1983 recibía en 1987 el nombre de *Campylobacter pyloridis*, corregido ese mismo año a *Campylobacter pylori*, con el que aparece denominado en el ensayo de 1988. Al margen de las reacciones suscitadas por el contenido de los artículos (que analizaremos más adelante), las discusiones en torno a la nominación adecuada de la bacteria de Marshall y Warren sugieren, cuando menos, interés.

¹³⁶ Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.

¹³⁷ Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren BJ, Armstrong JA. Original isolation of Campylobacter pyloridis from human mucosa. Microbios Letters 1984;25:83-8.

¹³⁸ Goodwin CS, Blincow E, Peterson G, Sanderson C, Cheng W, Marshall B, Warren JR, McCulloch R. Enzyme-linked immunosorbent assay for Campylobacter pyloridis: correlation with presence of C.pyloridis in the gastric mucosa. J Infect Dis 1987 Mar; 155(3):488-94.

¹³⁹ Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. Lancet 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1437-42.

A partir de ese segundo artículo de 1987, comienza una serie prolífica para el grupo (además de numerosos artículos de Marshall y Warren por separado con otros investigadores), que en 1989 publica una carta en respuesta a las críticas a su ensayo en Lancet, *Duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori*¹⁴⁰, seguida de un nuevo estudio ese mismo año, *Colloidal bismuth subcitrate (DE-NOL) and tinidazole healed duodenal ulceration with a low relapse rate due to elimination of Campylobacter pylori*¹⁴¹. Se puede decir más alto, pero difícilmente más claro.

Los últimos últimos artículos de la pareja formada por Marshall y Warren se publicaron en 1994, nuevamente en la revista Lancet y con la bacteria ya rebautizada con su nombre actual (por el propio Goodwin, colaborador habitual¹⁴²): *Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven-year follow up*¹⁴³; y en 1996 en el *Journal of Gastroenterology and Hepatology: Long-term follow-up of gastric histology after Helicobacter pylori eradication*¹⁴⁴.

Si se tiene en cuenta los años de publicación de esta serie de artículos, inevitablemente se intuye una relación con los picos de publicaciones de la gráfica anteriormente expuesta, lo sugiere el análisis de una nueva línea de publicaciones, teniendo en cuenta el descubrimiento de Marshall y Warren, a cotejar con la anterior:

¹⁴⁰ Marshall BJ, Warren JR, Goodwin CS. Duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. Lancet 1989 Apr 15; 1(8642):836-7.

¹⁴¹ Goodwin CS, Marshall BJ, Blackbourn SJ, Warren JR, Phillips M. Colloidal bismuth subcitrate (DE-NOL) and tinidazole healed duodenal ulceration with a low relapse rate due to elimination of Campylobacter pylori. J Chemotier 1989 Jul; 1(4Suppl):838-9.

¹⁴² Thagard P. op.cit p.40

¹⁴³ Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ, Collins BJ. Duodenal ulcer treated with Helicobacter pylori eradication: seven-year follow up. Lancet 1994 Jan 29;343(8892):258-60.

¹⁴⁴ Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, Cullen DJ, Marshall BJ, Collins BJ. Long-term follow-up of gastric histology after Helicobacter pylori eradication. Journal of Gastroenterology and Hepatology (1996) 11, 670-673.

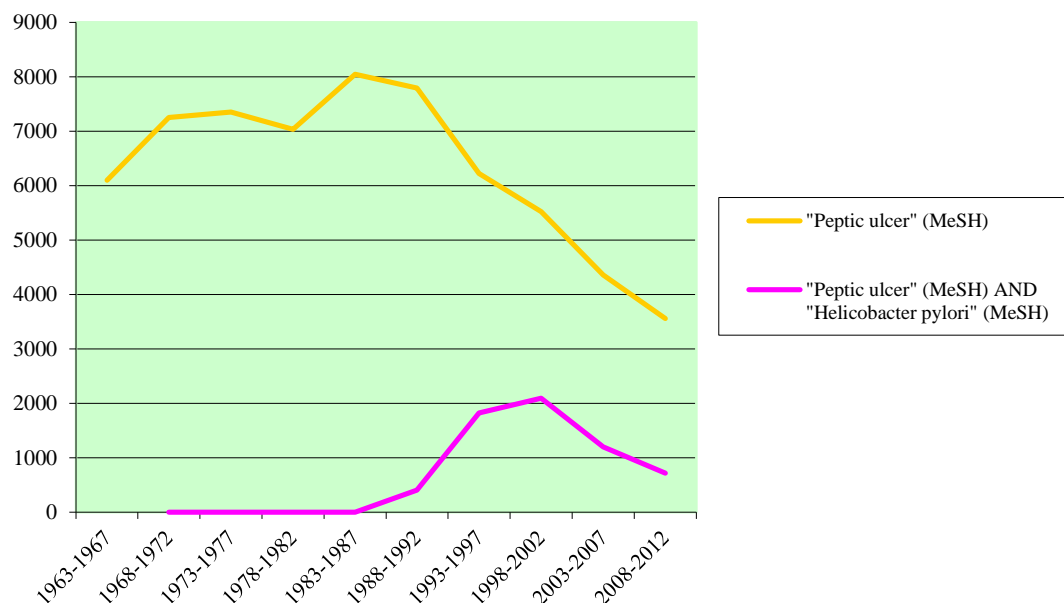


Figura 2- Evolución de las publicaciones sobre la úlcera péptica de 1963 a 2012 en PubMed "Peptic ulcer" (MeSH) respecto a la evolución de las publicaciones en el mismo periodo que relacionan úlcera péptica y *Helicobacter pylori* en PubMed "Peptic ulcer" AND "Helicobacter

La línea anaranjada se corresponde con la línea azul de Figura 5.1, que describe la evolución de las publicaciones relacionadas con la úlcera péptica (según búsqueda del término (MeSH) "peptic ulcer". La línea rosa ilustra las publicaciones en las que el *Helicobacter pylori* aparece relacionado con la úlcera péptica (uniendo el término (MeSH) "*Helicobacter pylori*" con el anterior). Podemos observar claramente como la línea que incluye al *Helicobacter pylori* asciende años después de que la otra haya iniciado su descenso, hasta descender paralelamente a partir de la década de 2000. Conviene mencionar que, a pesar de los cambios de nombre que sufrió el *Helicobacter pylori*, la bibliografía de PubMed ha sido corregida para incluir aquellos artículos que lo denominaban *Campylobacter pylori* o *Campylobacter pyloridis*.

De cualquier forma, esta tendencia que se insinúa al revisar las publicaciones en general se hace más patente al estudiar las revisiones, en las cuales se objetiva un aumento más que llamativo entre 1983 y 1987, mientras que la pendiente ascendente

de la línea que relaciona las revisiones de la úlcera péptica con el *Helicobacter pylori* se dispara en el siguiente tramo quinquenal (Fig. 3).

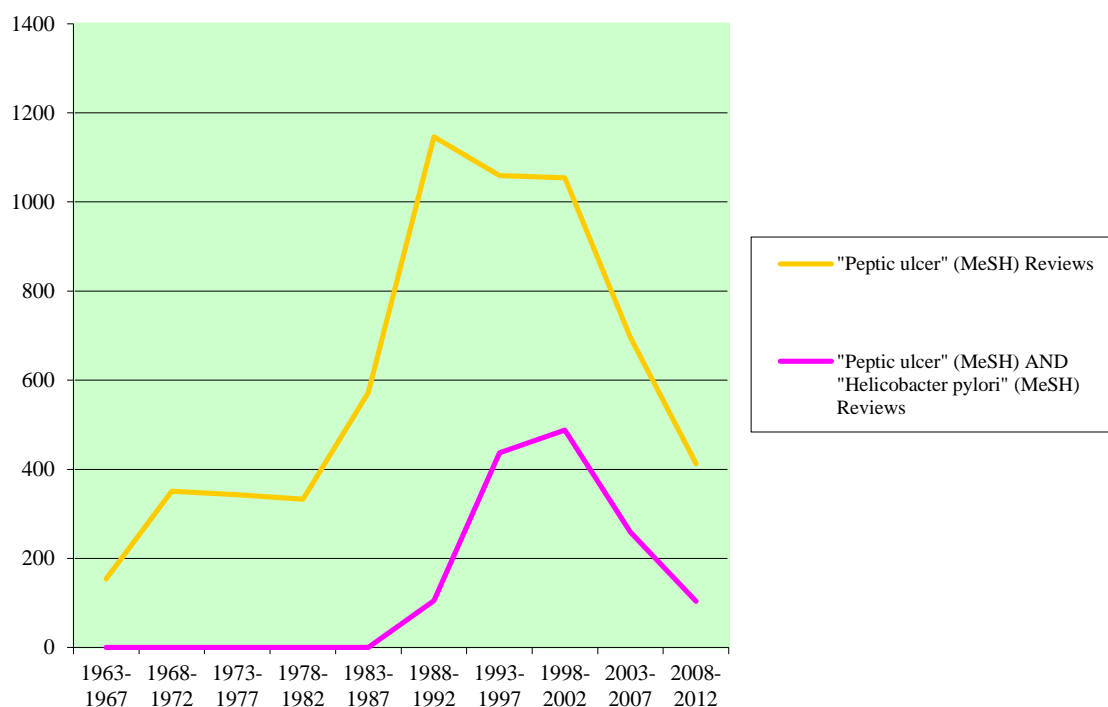


Figura 3- Evolución de las revisiones sobre la úlcera péptica de 1963 a 2012 en PubMed "Peptic ulcer" (MeSH) Reviews respecto a la evolución de las revisiones en el mismo periodo que relacionan úlcera péptica y *Helicobacter pylori* en PubMed "peptic ulcer" AND "Helicobacter pylori" (MeSH) Reviews.

Esto nos lleva a pensar que, indudablemente, la publicación de los artículos de Marshall y Warren suscitó, cuando menos, un interés revisionista por el tema en la comunidad científica, sea entre adeptos a la teoría bacteriana de la úlcera o entre detractores de la misma.

Cuando nos fijamos en los ensayos clínicos (Fig. 4), observamos, al igual que en la primera de las gráficas de este epígrafe, que el aumento del número de publicaciones es algo más tardío que en el caso de los artículos y las revisiones, como,

por otra parte, resulta lógico (es evidente que el conocimiento es necesario antes de su aplicación práctica en humanos).

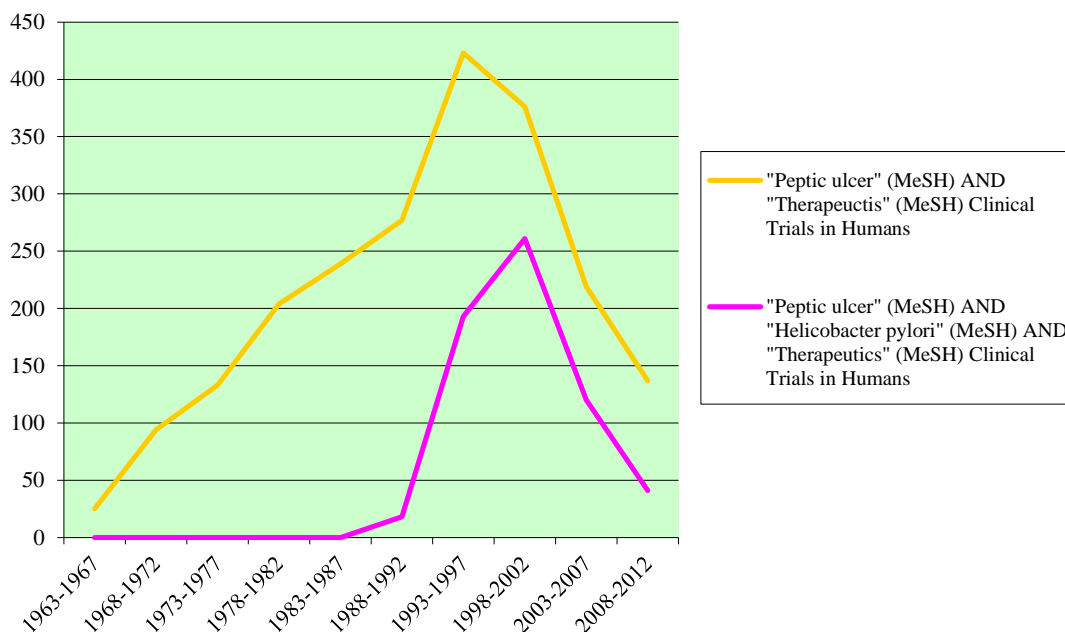


Figura 4- Evolución de los ensayos clínicos en humanos sobre el tratamiento de la úlcera péptica de 1963 a 2012 en PubMed "Peptic ulcer" (MeSH) AND "Therapeutics" (MeSH) Clinical Trials in Humans respecto a la evolución de los ensayos clínicos en el mismo periodo que relacionan el tratamiento de la úlcera péptica con el *Helicobacter pylori* en PubMed "Peptic ulcer" AND "Helicobacter pylori" (MeSH) AND "Therapeutics" (MeSH) Clinical Trials in Humans.

El ascenso inicial de los ensayos sobre la úlcera péptica que no incluyen la mención al *Helicobacter pylori* es, seguramente, asimilable al de la introducción en el mercado de los fármacos antiulcerosos; mientras que en la línea que representa los ensayos clínicos que relacionan úlcera péptica y *Helicobacter pylori* es verdaderamente vertiginoso durante la década de 1990, seguramente instigado por la publicación del último artículo de Marshall y Warren en 1994.

El propósito del presente capítulo no es analizar las reacciones de la comunidad científica a las publicaciones de Warren y Marshall, tema que será discutido más

adelante, sino simplemente su mera repercusión en términos de volumen de publicaciones, que no deja de ser la traducción de su impacto.

Al margen de su trabajo en común Robin Warren, Barry Marshall ha publicado en torno a treinta artículos sobre el tema, en solitario o acompañado de otros colaboradores, varios de ellos entre los años de su colaboración más estrecha con Warren, de 1983 a 1994. Por su parte, Warren ha publicado un único artículo en solitario, fechado en el año 1984¹⁴⁵. De cualquier forma, fue indudablemente la colaboración de ambos lo que llevó al descubrimiento del *Helicobacter pylori* y su repercusión en la Medicina. El Premio Nobel llegaría en 2005.

¹⁴⁵ Warren JR. Spiral bacteria of the gastric antrum. Med J Aust 1984 Sep 29;141(7):477-8.

5.3- De la bacteria espiral a la etiología de la úlcera péptica

En 1979, mientras observaba al microscopio una biopsia gástrica de un paciente aquejado de dispepsia no ulcerosa, descubrió en la mucosa unas bacterias de morfología espiral. El observador y descubridor de las bacterias no era otro que Robin Warren, patólogo del Royal Perth Hospital. Quien relata este inicio es Barry Marshall¹⁴⁶.

5.3.1- La constitución de la sociedad Marshall-Warren

Durante los dos años siguientes a esa primera observación, Warren continuó encontrando bacterias espirales en muchas biopsias que habitualmente pertenecían a pacientes aquejados de gastritis. En realidad, en la época ya existía documentación sobre la observación de bacterias de este tipo en el estómago humano y también en el de otros animales carnívoros, aunque no se le había concedido relevancia desde el punto de vista médico¹⁴⁷. Sin embargo, la observación y registro de Warren continuaba cuando, en 1981, su camino se cruzó con el de Barry Marshall.

Por aquel entonces, Barry Marshall se encontraba en pleno programa de formación en Medicina Interna, y comenzaba una rotación de seis meses en Gastroenterología como parte de dicho programa. A su llegada, el jefe de Gastroenterología le sugirió que podía ayudar al doctor Warren con su nueva bacteria como parte de su formación. Seguramente, no podía saber que esa decisión cambiaría buena parte de los esquemas de su especialidad.

¹⁴⁶Marshall BJ. Campylobacter pylori infection: diagnosis and therapy. Med J Aust 1989 Oct 16;151(8):426-7.

¹⁴⁷Thagard P. op. cit. p.40

5.3.2- El cultivo, el bautismo y el primer ataque

En abril de 1982 se consiguió por primera vez el cultivo de la bacteria. Aunque Warren y Marshall ya habían observado semejanzas entre la bacteria de las biopsias y aquéllas del género *Campylobacter*, el cultivo reveló que se trataba, sin duda, de una especie nueva, que en 1983 recibió el nombre de *Campylobacter pyloridis*¹⁴⁸.

De cualquier modo, ambos eran conscientes de que existía una relación entre la bacteria y la gastritis clínica y/o endoscópica de los pacientes de los que procedían las biopsias, de forma que se imponía el diseño de un estudio a fin de dar sentido y consistencia a tal apreciación. Marshall se encargó de tomar una serie de cien pacientes y estudiar en ellos la correlación entre la presencia de gastritis o úlcera péptica y la de la bacteria. En octubre de 1982 (sólo medio año después de haber conseguido el cultivo), Marshall obtuvo resultados estadísticamente significativos: solamente los pacientes con gastritis presentaban la bacteria en la biopsia, y los trece pacientes de la muestra de cien que sufrían úlcera duodenal también la tenían.

Con la intención de comunicar sus resultados, en enero de 1983 Marshall envió una comunicación al congreso de la Australian Gastroenterology Society, en la que exponía que la bacteria podía ser causante de las úlceras. Aunque la mencionada sociedad recibió sesenta y siete comunicaciones para su reunión de 1983 y aceptó cincuenta y nueve de ellas, la de Marshall fue una de las descartadas¹⁴⁹.

Lejos de desanimarse, Marshall y Warren prepararon un artículo que remitieron a la revista *Lancet*, para, esta vez sí, decir al mundo que: “las bacterias estaban presentes en casi todos los pacientes con gastritis crónica activa, úlcera duodenal, o úlcera gástrica con lo cual puede ser un importante factor en la etiología de esas enfermedades”¹⁵⁰.

El artículo en cuestión, publicado el 16 de Junio de 1984, ocupa las cuatro primeras páginas de dicha edición de *Lancet*. De él han trascendido, fundamentalmente, su propósito y su resultado. El primero pretendía confirmar la

¹⁴⁸ Thagard P. op. cit. p.40

¹⁴⁹ Thagard P. op. cit. p.41.

¹⁵⁰ Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.

asociación entre la gastritis antral y la bacteria, intuida por los investigadores en virtud de las observaciones efectuadas en su mayoría por Warren en los años anteriores, además de descubrir enfermedades gastrointestinales asociadas, cultivar e identificar la bacteria y encontrar factores predisponentes a la infección. Cuando menos, ambicioso. El segundo, como antes decíamos, se resume en que casi todos los pacientes con gastritis crónica activa, úlcera duodenal o úlcera gástrica presentaban la bacteria, por lo que ésta podría ser un importante factor en la etiología de esas enfermedades.

Es precisamente eso, la frase concerniente al resultado que aparece en el resumen del artículo, el extracto que define, en el imaginario científico, el primer hito en el camino del descubrimiento de la bacteria que hoy conocemos como *Helicobacter pylori* y su implicación en la etiología de la gastritis crónica y el ulcus péptico. Sin embargo, no podemos pasar por alto varias consideraciones al respecto del estudio y del propio artículo.

Éste comienza señalando el hecho de que las bacterias espirales habían sido repetidamente observadas en el estómago humano, especialmente en piezas de gastrectomía, si bien nunca habían sido aisladas en las muestras de aspirado gástrico. Aduce, respecto a esto, que las nuevas técnicas endoscópicas ya habían permitido nueve años antes, en 1975, que Steer y Colin-Jones observasen bacilos gramnegativos en el 80% de los pacientes con úlcera gástrica, si bien fueron asimilados al género *Pseudomonas* y dados por contaminantes. Son estos discretos antecedentes, unidos a la observación repetida de los autores de bacilos gramnegativos (sobre los cuales exponen razones microbiológicas que consideran al menos suficientes para asimilarlos al género *Campylobacter*, según los criterios de Bruselas del año anterior en lo respectivo a dicho género)¹⁵¹ en más de la mitad de las biopsias, lo que promovió el diseño de un estudio piloto que originalmente constaba de veinte pacientes y que se extendió hasta conseguir cien casos; para lo cual se hizo necesario estudiar ciento ochenta y cuatro pacientes (todos ellos con síntomas gástricos sugestivos de patología). A este respecto, cabe señalar por una parte que, evidentemente, el número

¹⁵¹ Second International Workshop on Campylobacter Infections. Bruselas, 1983.

de pacientes elegido no deja de ser azaroso (la ausencia de estudios previos impide el cálculo de un tamaño muestral adecuado al propósito perseguido); y por otra, que de los ochenta y cuatro pacientes descartados sólo se menciona que cinco de ellos lo fueron por rechazar el consentimiento y cuatro por contraindicación para la realización de la biopsia. De los setenta y cinco restantes sólo se dice que la mayor parte eran casos no registrados a los que no se les pudo invitar a participar en el estudio, sin detallar razones.

El diseño del estudio, pues, consistía básicamente en una serie de pacientes, tomados correlativamente, a los que se sometía en primer lugar a un cuestionario con el fin de detectar posibles fuentes de infección así como de detectar posibles causas conocidas de gastritis o de infección por *Campylobacter* y posteriormente a una gastroscopia, durante la cual se tomaron las biopsias habituales en los casos pertinentes, así como dos muestras extra en cada paciente (en algunos casos, tres, para exámenes ultraestructurales), una para microbiología y otra para histología.

En lo relativo a la recogida de datos, se señala, en primer lugar, que los informes de gastroscopia fueron realizados sin planificación de un análisis posterior, y redactados por tanto en la forma rutinaria, enfocada al manejo clínico de cada paciente, infradiagnosticando quizá, en palabras de los propios autores, casos que pudieran haber sido tomados de otra manera como de gastritis leve. En cuanto a los análisis histológicos y microbiológicos, el rigor en la clasificación de los resultados es mayor (incluyendo revisión por más de un profesional, con comprobación de la coincidencia de los resultados; así como el “ciego” de los resultados de cada paciente individual hasta la entrega de la información para el análisis estadístico), aunque no deja de sorprender un detalle fundamental que se expone con total sinceridad en el original: el nada despreciable número de los primeros treinta y cuatro cultivos fue dado como negativo tras dos días desde la siembra (los necesarios, en principio, para el crecimiento de las colonias de *Campylobacter*); hasta que, tras seis días no laborables con motivo de las vacaciones de Pascua, los investigadores hallaron el primer positivo olvidado en la estufa, tras lo cual comenzaron a otorgar cuatro días a los cultivos antes de descartarlos.

En el apartado de discusión aparece otro detalle curioso, a tener en cuenta, es que ya en este primer artículo se menciona el primer nombre dado a la bacteria, si bien de un modo más o menos prudente: "...si es prematuro hablar de *Campylobacter pyloridis* quizá el nombre de "*campylobacter pilórico*" sirva para definir el lugar donde esos organismos son frecuentemente encontrados para indicar la similitud a los conocidos *Campylobacter* spp." Mas aun cuando en el mismo párrafo se expone que, aunque las principales características morfológicas y bioquímicas de la bacteria a estudio coinciden con las propias del género propuesto, la morfología flagelar no hace lo propio.

La discusión continúa con la exposición de la falta de evidencia para las hipótesis alternativas como predisponentes a la infección (véanse colonización en pacientes con gastritis previa tratada con antiácidos o cimetidina que pudiesen alterar la barrera ácida gástrica, contacto con animales o boca séptica); estado todo ello basado únicamente en los datos del cuestionario, y partiendo de la asunción del género *Campylobacter* a la bacteria (la mayoría de las alternativas propuestas pasa por factores conocidos de infección por bacterias de ese género).

El artículo concluye señalando que el estudio no puede probar la relación causa-efecto, aunque antes de esto hace mención a dos ideas importantes. La primera de ellas parte del hecho de que úlcera péptica fue el único hallazgo endoscópico asociado con gastritis histológica y con la presencia de la bacteria, aunque la presencia de ésta no era más acusada en los bordes, lo que indujo a los autores a pensar que quizá la capa de moco era deficiente o inestable cerca de los bordes de la úlcera, otorgando así al moco la importancia que posteriormente se demostraría merecida. La segunda, consiste en la mención a que el único agente farmacológico antiulceroso que mejoró las tasas de recidiva fue el dicitrato tripotásico de bismuto, que resultó ser bactericida para el microorganismo a estudio, lo cual no hace sino reforzar la asociación expuesta como resultado.

Sin entrar en detalles más profundos, todo lo anterior se hace patente en la lectura detenida del artículo. Sin embargo, en una primera lectura, la atención se ve inmediatamente atraída por el contenido antes que por la forma. El estilo ágil, anárquico incluso en ocasiones (partes de la información referente al diseño del

estudio, recogida de datos o clasificación de los mismos aparece disgregada a lo largo del artículo, de modo que, en la pretensión de comprender el método, se debe saltar de un párrafo a otro de manera más o menos constante a lo largo de la lectura) transmite inequívocamente la condición de novedosa de la información ofrecida, que es expuesta en un modo conciso, con la premura de quien tiene entre manos el arma con la que romper un esquema establecido; en otras palabras, manifiesta el carácter de lo revolucionario mediante el uso de una narrativa propia de la retórica revolucionaria.¹⁵²

Indudablemente, hoy en día no se puede negar que éste es, como decíamos al principio, el primer hito en la historia del *Helicobacter pylori*. Sin embargo, la lectura detenida del artículo revela fallos de diseño, de recogida de datos y sesgos en general que, sean o no suficientes para invalidarlo, sí permiten que los resultados puedan ser, al menos, cuestionables.

Así las cosas, aunque el conocimiento actual incline hacia la benevolencia, un ejercicio de objetividad permite vislumbrar que, a pesar de lo atractiva que pudiese resultar la proposición del estudio en 1984, éste no ofrece la consistencia necesaria para demostrar férreamente la asociación bacteria – gastritis crónica/úlceras; quizá sea más justo considerarlo un primer acercamiento para continuar la investigación en ese sentido.

En otro sentido, cabe pensar que, tras la no aceptación de su comunicación por parte de la Sociedad Australiana de Gastroenterología, Marshall y Warren podían haber cesado en su empeño. Su convicción, no obstante, de estar ante un descubrimiento importante (como resulta patente a la vista de su entusiasta artículo) les movió a perseverar en su intento de exponer a la comunidad científica el resultado de sus estudios. Sin embargo, había más de lo escrito sobre el papel. Además del estudio observacional de Marshall, existía un primer “experimento” llevado a cabo en 1981, antes del inicio de dicho estudio, antes incluso del cultivo del *Campylobacter*

¹⁵² Galán C y Montero J. El discurso tecnocientífico: la caja de herramientas del lenguaje. Arco Libros. Madrid, 2002,p. 76.

pyloridis, cuando simplemente observaban bacterias semejantes a las de ese género en biopsias de pacientes con gastritis y úlceras pépticas. El susodicho “experimento” consistió en administrar tetraciclinas a un paciente varón aquejado de gastritis con repercusión clínica importante. Tras catorce días del tratamiento antibiótico prescrito, tanto la sintomatología como la gastritis habían desaparecido¹⁵³.

5.3.3- Peligra la vida del artista

Con lo dicho en el anterior epígrafe, resulta evidente la firme creencia de Marshall y Warren en la bacteria como agente causal de gastritis y úlcera péptica. Esto supone, abiertamente, un cambio de paradigma en la concepción de dichas enfermedades, que pasarían a engrosar la lista de enfermedades infecciosas. En este punto, es necesario mencionar que, tradicionalmente, para que un microorganismo pueda ser considerado agente causal de una enfermedad, han de satisfacerse los tres postulados de Koch, originalmente propuestos por éste en 1882 para establecer la relación causal entre el *Mycobacterium tuberculosis* y la tuberculosis; y posteriormente sistematizados y convertidos en generalización por su colega Loeffler¹⁵⁴; a saber:

1- El organismo parásito debe aparecer de manera constante en su forma y disposición característica en el tejido enfermo.

2- El organismo del cual su comportamiento parece ser responsable de la enfermedad debe aislarse y crecer en cultivo puro.

3- El cultivo puro del microorganismo debe demostrar que puede inducir la enfermedad experimentalmente.

¹⁵³ Thagard P. op. cit. p.41.

¹⁵⁴ Kruif P. de, Los cazadores de microbios. Editorial Porrúa, 14 Ed. México 2011.

En 1984, los dos primeros postulados no representaban ningún problema para Marshall y Warren: el primero, de hecho, constituye la observación hecha de forma constante durante años por Warren que llamó la atención de éste y de Marshall y sobre la que surgió la hipótesis del grupo. El segundo postulado se cumplió en abril de 1982, al conseguirse el primer cultivo del microorganismo, tal y como se relata en el primer artículo de Warren y Marshall. El escollo estaba en el tercero.

Los intentos de verificar el tercer postulado utilizando cerdos como animal de experimentación carecieron del éxito esperado. Impaciente, el joven Marshall tomó una determinación audaz: experimentar con su propio organismo.

Tras someterse a una gastroscopia para verificar su estado libre de enfermedad gástrica, se tragó un florido cultivo de la bacteria. Una semana después, se hallaba vomitando y exhalando un aliento pútrido, listo para someterse a una nueva gastroscopia. Las muestras recogidas en esta ocasión mostraron que Marshall padecía gastritis y que la bacteria estaba presente en su mucosa gástrica¹⁵⁵.

Marshall publicó su experiencia en 1985¹⁵⁶. Aunque satisfizo con ella el tercer postulado de Koch para considerar a la bacteria culpable de producirle una gastritis, su infección se resolvió por sí misma, sin darle tiempo a padecer una úlcera, como hubiera sido posible de continuar la bacteria en su mucosa gástrica; impidiéndole satisfacer el tercer postulado de Koch y vincular bacteria y úlcera péptica en una relación de causalidad (esto fue utilizado por John Graham en 1995 como argumento en contra de la declaración de la NIH de 1994 refrendando la relación causal entre bacteria y úlcera y recomendando el tratamiento de ésta con antibióticos, sobre lo cual discutiremos más adelante).

¹⁵⁵ Thagard P. op. cit. p. 59.

¹⁵⁶ Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aus* 1985 Apr 15;142(8):436-9.

Tabla 6- Relación de los postulados de Koch y la sistematización de Loeffler con el *Helicobacter pylori* en lo referente a su papel en la causalidad de la gastritis y la úlcera péptica.

POSTULADOS DE KOCH	SISTEMATIZACIÓN DE LOEFFLER	HELICOBACTER PYLORI-GASTRITIS	HELICOBACTER PYLORI-ÚLCERA PÉPTICA
El agente patógeno debe estar presente en cada caso de la enfermedad en las condiciones apropiadas y ausente en las personas sanas.	El organismo parásito debe aparecer de manera constante en su forma y disposición característica en el tejido enfermo.	Fue precisamente la observación de la bacteria espiral en las biopsias de pacientes aquejados de gastritis crónica y úlcera péptica lo que motivó el inicio de las investigaciones de Marshall y Warren. No obstante, su aparición no es constante, ya que la úlcera péptica es una entidad de etiología multifactorial.	
El agente no debe aparecer en otra enfermedad de manera fortuita o saprófita.			
El agente debe ser aislado del cuerpo en un cultivo puro a partir de las lesiones de la enfermedad.	El organismo del cual su comportamiento parece ser responsable de la enfermedad debe aislarse y crecer en cultivo puro.	Marshall y Warren consiguieron el cultivo de la bacteria en abril de 1982.	
El agente debe provocar la enfermedad en un animal susceptible al ser inoculado.	El cultivo puro del microorganismo debe demostrar que puede inducir la enfermedad experimentalmente.	Tras el fracaso de la inoculación en animales de experimentación, Marshall de autoinoculó un cultivo de la bacteria, padeciendo en consecuencia un cuadro de gastritis demostrado endoscópicamente.	Marshall se curó espontáneamente de su gastritis producida por la inoculación de la bacteria, por lo que no pudo satisfacer este postulado para la úlcera péptica.
El agente debe ser aislado de nuevo de las lesiones producidas en los animales de experimentación.		Se demostró la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica de Marshall en el curso la gastritis producida por la autoinoculación.	

El autoexperimento de Marshall no sirvió para que la comunidad científica aceptase inmediatamente la teoría bacteriana de la úlcera péptica, pero tuvo un gran eco en la prensa popular. Se escribió sobre ello en medios de la talla del *New York Times*, *The Washington Post*, *Consumer Reports* y *The New Yorker*, de modo que meses antes de que el artículo correspondiente llegase a aparecer en el *Medical Journal of Australia*, la hazaña de Marshall ya había traspasado las fronteras de su patria y alcanzado la prensa internacional. Además de ello, se emitieron reportajes mostrando no sólo el experimento en sí, sino también la investigación y los descubrimientos del grupo en canales de televisión de Australia, Inglaterra y Canadá. Y el mundo empezó a hablar de bacterias y úlceras.

5.3.4- La tormenta

“...la cosa más absurda que jamás he oído; pensé, este chico está loco.”

(Martin Blaser¹⁵⁷, en 1983, sobre una charla habida con Marshall)

“una hipótesis totalmente loca”

(David Forman¹⁵⁸, antes de cambiar de idea)

Tras la salida a la luz del primer artículo de Warren y Marshall, las reacciones de los gastroenterólogos, y, por extensión, del resto de la comunidad científica fueron bastante más cercanas a los dos ejemplos de arriba que al aplauso. Sin embargo, esas cuatro páginas del *Lancet* del 16 de Junio de 1984, si bien no convencieron a la Gastroenterología, sí le sirvieron de revulsivo: la curiosidad pudo más que el escepticismo, de modo que varios grupos comenzaron sus propios estudios basados en ése primero diseñado por Marshall.

El segundo artículo de Warren y Marshall como sociedad científica se publicó también en 1984, y era relativo al aislamiento del *Campylobacter pyloridis* en la

¹⁵⁷ Martin Blaser, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine.

¹⁵⁸ David Forman, Imperial Cancer Research Fund.

mucosa gástrica¹⁵⁹. Sin embargo, es necesario esperar casi tres años para el siguiente, en el que se halla un tono diferente. En este tercer artículo, Warren y Marshall aparecen como colaboradores, siendo el primer autor C. Stewart Goodwin, microbiólogo del Royal Perth Hospital que ya había colaborado desde los principios en la caracterización de la bacteria espiral.

Inmediatamente después del resumen, el texto comienza con el relato de un triunfo: la validación para la comunidad científica, a nivel internacional, del nombre de *Campylobacter pyloridis*¹⁶⁰. No es el único. En los dos años que median entre el primer artículo de Marshall y Warren se ha hablado mucho sobre las bacterias espirales de la mucosa gástrica. Entre la bibliografía de este artículo, se cuentan otros publicados por el grupo de trabajo; en 1984 Marshall encabeza un estudio sobre la serología del *Campylobacter pyloridis*¹⁶¹, y, en 1985 una discusión entre la relación de la infección por *Campylobacter pyloridis* y la enfermedad gastroduodenal¹⁶², además de la narración de su autoexperimento. Durante el mismo año 1985, Warren colabora con Goodwin y otros en la evaluación de las técnicas de cultivo de la campylobacteria pilórica¹⁶³, y en 1986 es Marshall el que colabora con Goodwin en una revisión que relaciona la bacteria con la gastritis y la úlcera péptica¹⁶⁴. Éste último, al que es lícito considerar (como a otros más) parte fundamental del equipo descubridor del *Helicobacter pylori*, publicó en el mismo año un artículo más en el que se preguntaba si la antibioterapia sería eficaz para el tratamiento de la gastritis y la úlcera péptica¹⁶⁵.

Sin embargo, no todo lo que se dijo en esos años entre 1984 y 1987 fue dicho por el grupo de Perth (de hecho, el propio Marshall abandonó Australia en 1986, para continuar su investigación desde la Universidad de Virginia). En muchos otros lugares,

¹⁵⁹ Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. *Microbios Letters* 1984;25:33-8.

¹⁶⁰ Validation of the publication of new names and new combinations previously effectively published outside the ISBJ. List n^o17. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1985;35:223-5.

¹⁶¹ Marshall BJ, Mc Gechie DB, Francis GJ, Utley PJ. Pyloric campylobacter serology. *Lancet* 1984;2:281.

¹⁶² Marshall BJ, McGechie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Medical Journal of Australia* 1985; 142:439-44.

¹⁶³ Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:1127-31.

¹⁶⁴ Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Path* 1986;39:353-65.

¹⁶⁵ Goodwin CS, Armstrong JA. Will antibacterial chemotherapy be efficacious for gastritis and peptic ulcer? *J Antimicrob Chemother* 1986;17:1-4.

como ya hemos mencionado, otros grupos, otros científicos, diseñaron sus propios estudios basados en aquel primero de Warren y Marshall que vio la luz en las páginas de *The Lancet*. Para 1987, se habían publicado varios trabajos concordantes que empezaban a hacerse oír por encima de las voces discrepantes.

De este modo, en el artículo de 1987, el tono se aleja de la premura del primero de 1984; se hace más calmado y riguroso. El método, intachable, se sustenta en los estándares de ELISA (enzima inmuno-análisis), en su realización y en la valoración de los resultados, para los cuales se obtiene una marcada significación estadística. Es éste, pues, el artículo que muestra al mundo que existe la posibilidad de realizar una prueba serológica correlacionada con la presencia de la bacteria y el diagnóstico histológico y endoscópico de gastritis crónica, gastritis crónica activa y úlcera péptica; de modo que los pacientes con síntomas de dispepsia con títulos de anticuerpos inferiores a 150 EU (unidades ELISA) son poco susceptibles de estar infectados por la bacteria; mientras que aquéllos con títulos superiores a 300 EU presentan la bacteria con gran probabilidad. Los pacientes con títulos intermedios deberían, según la conclusión del estudio, someterse al examen endoscópico, que constituye el *gold standard* diagnóstico.

Resulta interesante, quizá más que las conclusiones del estudio, la reseña que se hace a los resultados del grupo de Wyatt, que exponen que la presencia de anticuerpos locales en las áreas de gastritis (tipo IgA) en todos los pacientes con gastritis activa, así como la correlación estadísticamente significativa entre la cobertura de IgM e IgG de la bacteria y la actividad de la gastritis demuestran que el llamado *Campylobacter pyloridis* es un patógeno real, y no un mero comensal¹⁶⁶.

Con esto, resulta evidente que, para los autores, y para los grupos afines a su hipótesis, ésta es ya una realidad que seguir apoyando.

¹⁶⁶ Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric campylobacter in non-ulcer dyspepsia. *J Clin pathol* 1986;39:863-70.

5.3.5- El impulso:

A finales de la década de los 80, la comunidad científica no disponía de un consenso en lo que a la etiología de la gastritis y la úlcera péptica se refiere. Mientras que varios grupos se declaraban afines a la bacteria de Marshall y Warren, otros persistían en su posición de detractores de la nueva explicación. En tal tesitura, en la Navidad de 1988 se publicó, nuevamente en *The Lancet*, un nuevo artículo del grupo descubridor de la bacteria. Y no un artículo cualquiera, sino un estudio prospectivo y doble ciego sobre la recidiva de la úlcera duodenal tras la erradicación del *Campylobacter pylori* (en 1987 el nombre de *Campylobacter pyloridis* pasó a ser corregido como *Campylobacter pylori*¹⁶⁷). Lo firman Marshall y Warren, pero también Goodwin y Blincow, microbiólogos del hospital de Perth, Murray y Waters, gastroenterólogos del mismo centro, Blackburn, del servicio de Farmacia (también del hospital de Perth) y Phillips, del Centro de Estudios Avanzados en Ciencias de la Salud, perteneciente a la Universidad de Perth.

Es, en este caso, un estudio bastante diferente de aquel primero. En esta ocasión, el método es intachable, y la exposición del artículo, rigurosa y pragmática, de modo que cualquier grupo podría reproducirlo fácilmente siguiendo su esquema. No hay excepciones, ni errores en el proceso.

A grandes rasgos, el estudio consiste en un grupo de 100 pacientes con úlcera duodenal e infección por *Campylobacter pylori* confirmada que son tratados con cuatro tratamientos diferentes, a saber: cimetidina + tinidazol (CIM/T), cimetidina + placebo (CIM/p), subcitrate de bismuto coloidal + tinidazol (CBS/T) y subcitrate de bismuto coloidal + placebo (CBS/p); en todos los casos durante ocho semanas, para ser posteriormente evaluados mediante gastroscopia, biopsia y cultivo en las semanas 10, 22, 34 y 62, además de en cualquier momento de recurrencia sintomática así expresada por los pacientes.

¹⁶⁷ Goodwin, 1989.

La elección de los tratamientos no es azarosa, sino que se basaba, por una parte, en la cimetidina como el tratamiento estándar del momento frente al subcitrato de bismuto coloidal, del cual se habían publicado estudios que lo describían como un tratamiento que curaba las úlceras con igual efectividad que los antagonistas del receptor tipo 2 de histamina, disminuyendo a su vez la tasa de recurrencia¹⁶⁸; y que resultó ser un inhibidor del crecimiento de la bacteria según las observaciones del grupo. A éstos se añadió el tinidazol, pues, según resultados previos del grupo, se había observado erradicación de la bacteria en pacientes tratados con combinaciones de CBS y antibióticos.

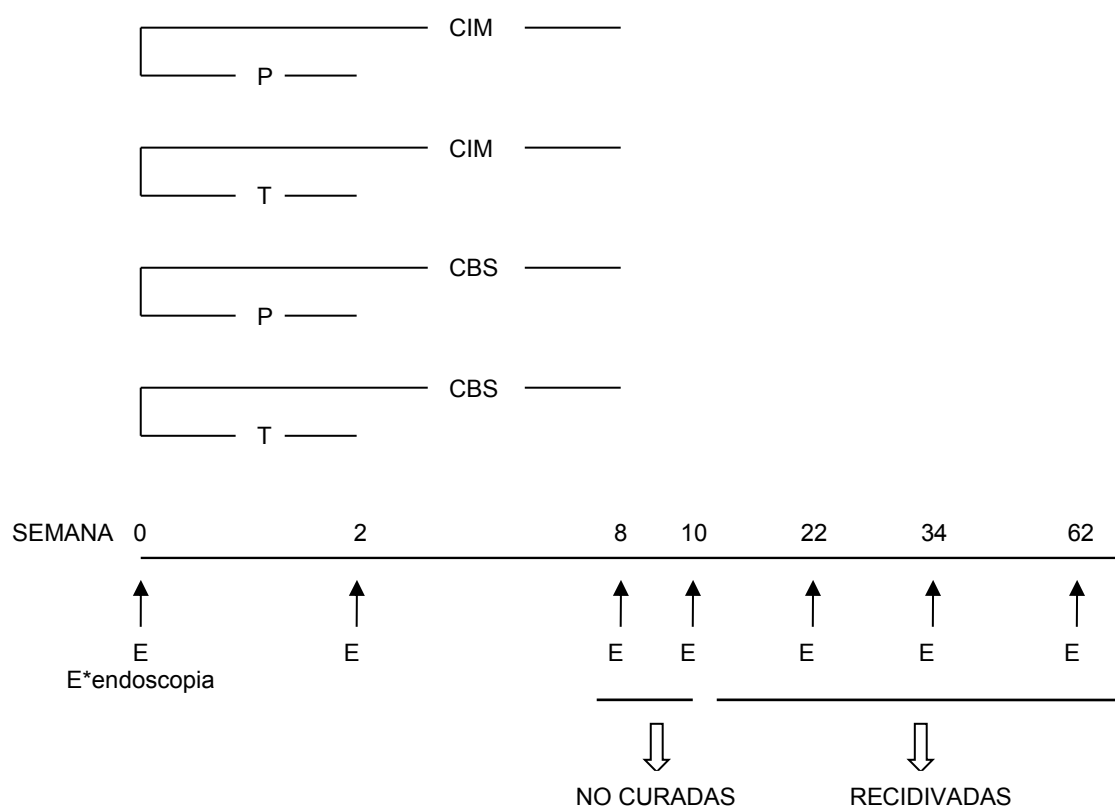


Figura 5- Diseño del estudio, reproducido del original de Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1437-42.

Los resultados (como muestra la Tabla 5) son muy claros: en todos los pacientes tratados con CIM/p y en el 95% de los tratados con CIM/T persistió la infección por *Campylobacter pylori*; mientras que éste fue erradicado en el 27% de los tratados con

¹⁶⁸ Martin DF, My SJ, Tweedle DE, Hollanders D, Ravenscroft MM, Miller JP. Difference in relapse rates of duodenal ulcer healing with cimetidine or tri-potassium dicitrate bismuthate. Lancet 1980;i:7-10.

CBS/p y en un llamativo 70% de los que recibieron CBS/T. En cuanto a las úlceras, en los pacientes con persistencia de la bacteria se curaron un 61%, aunque el 84% de ellas recurrió. Sin embargo, en los casos en los que se erradicó la bacteria, el 92% de las úlceras se curaron, y solamente recidivaron un 21% de ellas a los 12 meses de seguimiento, marcando tanto en la curación como en las cifras de recidiva una diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes que mantenían la infección por *Campylobacter pylori*.

Tabla 7- Resultados del estudio mostrado en la figura anterior, tomada del original de Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackburn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. Lancet 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1437-42.

Grup0 (n)	No curados/curados a la 10ª semana	Recidivas			Bien (%)	
		3 mes	6 mes	12 mes		
<i>CIM/p</i>						
CP+ (22)	9/13	9	2	1	1	5%
CP- (0)	0	0	0	0	0	
<i>CIM/T</i>						
CP+ (28)	7/21	13	2	3	3	14%
CP- (1)	0/1	0	0	0	1	
<i>CBS/p</i>						
CP+ (15)	7/8	5	2	0	1	32%
CP- (5)	0/5	1	0	0	4	
Reactivaciones (1)	0/1	0	0	0	1	
Reinfecciones (1)	0/1	0	0	0	1	
<i>CBS/T</i>						
CP+ (7)	5/2	0	0	0	2	56%
CP- (19)	2/17	2	1	1	13	
Reactivaciones (1)	0/1	0	1	0	0	
Todos los casos CP+ (72)	28/44	27	6	4	7	10%
Todos los casos CP- (25)	2/23	3	1	1	18	72%
Reactivaciones (2)	0/2	0	1	0	1	
Reinfecciones (1)	0/1	0	0	0	1	
Total columnas (100)	30	30	8	5	27	

Sin entrar en profundidad en los detalles del estudio, los resultados apuntan en una dirección muy clara: la bacteria es el factor etiológico más importante en la úlcera duodenal (es más, no se objetivaron diferencias en las recurrencias en cuanto a sexo, edad, tabaco o antecedentes de úlcera una vez que el *Campylobacter pylori* había sido

erradicado); y su detección y erradicación deberían ser incorporados a la práctica clínica rutinaria. Tal y como hacemos 25 años después.

Sin embargo, el estudio fue criticado en el propio *Lancet*, crítica a la que respondieron Warren y Goodwin desde Perth y Marshall desde su nuevo puesto en la Universidad de Virginia, argumentando que no se trataba de un estudio de comparación de fármacos, sino que su objetivo era analizar el efecto de la erradicación de la bacteria. Y lo consiguieron.

5.3.6- La última publicación y la victoria:

Aunque, como ya se ha mencionado, han sido muchos más los artículos publicados por los descubridores de la bacteria que hoy conocemos como *Helicobacter pylori*, el último publicado conjuntamente por Barry J. Marshall y J. Robin Warren data de 1994¹⁶⁹, nuevamente en el soporte de *The Lancet*. En esta ocasión, narra siete años de seguimiento del tratamiento de la úlcera duodenal con erradicación del *Helicobacter pylori*. Porque sí, ya recibe este nombre con el que actualmente se le conoce.

La bacteria espiral de la mucosa gástrica dejó de llamarse *Campylobacter pylori* en 1989, cuando los análisis de su RNA y otros estudios determinaron que se trataba de un espécimen lo suficientemente diferente de las campylobacterias conocidas como para ser considerada como perteneciente a un género diferente¹⁷⁰; por lo que, en honor a su morfología, fue bautizada como *Helicobacter pylori*. Posteriormente, fueron descritas otras especies pertenecientes al mismo género, halladas en animales como hurones, gatos y perros.

¹⁶⁹ En realidad, como ya señalamos previamente, el último artículo en el que colaboran Marshall y Warren data de 1996 (Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, Cullen DJ, Marshall BJ, Collins BJ. Long-term follow-up of gastric histology after *Helicobacter pylori* eradication. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (1996) 11, 670-673); sin embargo, éste último se centra en los aspectos histológicos de las muestras del estudio publicado en 1994, por lo que consideramos que depende de él.

¹⁷⁰ Thagard, op. cit. p. 40.

El estudio publicado en 1994 recoge el seguimiento de pacientes pertenecientes a los anteriores, concretamente los de 1985 y 1986. Resultó que el 92% de aquellos pacientes en los que se había erradicado la bacteria permanecían negativos para la misma siete años después (concretamente, 7,1 años de media de seguimiento); y que los infectados continuaban estándolo (en el mismo tiempo). Entre estos últimos, se halló úlcera duodenal en un 20% de los casos; mientras que la úlcera sólo apareció en el 3% de los *Helicobacter pylori* negativos (en realidad, sólo un paciente de 38). Esto corrobora los resultados anteriores del grupo, añadiéndoles una perspectiva temporal más amplia que la ofrecida por otros grupos de estudio, si bien con estudios igualmente concordantes; aunque obliga a considerar que han de existir otros factores en la patogenia de la úlcera que justifiquen su recurrencia en ausencia de la bacteria.

No se trata de una derrota. En ningún momento pretendió mostrar al *Helicobacter pylori* como única causa de la úlcera duodenal, sino como el más notable de los factores para su ocurrencia (analizaremos esta cuestión en detalle más adelante). Es sabido, como exponen los protocolos de práctica clínica de los que antes hemos hablado, que existen más causas para la úlcera duodenal; el triunfo de Warren, Marshall y sus colaboradores consiste en demostrar que la bacteria es causa de la úlcera gastroduodenal, aunque no sea la única, sí la más importante.

Los resultados publicados en *The Lancet* no constituyen la única victoria de ese año 1994. La más sonada es la que mencionábamos al preguntarnos “¿Por qué la úlcera?” (en el epígrafe 5.1): 1994 es el año en que el panel de consenso del National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos de América concluyó que la infección por *Helicobacter pylori* desarrollaba un papel importante en la patogénesis de la úlcera péptica y recomendó el uso de antibióticos en su tratamiento. Esta declaración marca la aceptación de la nueva teoría por parte de la comunidad científica, aunque, como ya hemos comentado, aun después de ella se alzaron voces discordantes (Graham, 1995). Dado que algunos facultativos continuaban a mediados de la década de los 90 recetando antiácidos y no antibióticos para el tratamiento de la úlcera péptica, la American Gastroenterological Association condujo una campaña mediática para

concienciar a todos los clínicos del nuevo consenso en el tratamiento de las úlceras en 1996¹⁷¹.

Así pues, pasada la primera mitad de la década de los 90, el *Helicobacter pylori* deja de vivir en el limbo de la hipótesis y adquiere el rango de explicación científica.

5.3.7- A tener en consideración

A menudo, a la hora de criticar un ensayo clínico, se esgrime el argumento del conflicto de intereses que puede derivar de la financiación del mismo. Según el estudio de Bradley de 1993, el 89% de los ensayos financiados por la industria farmacéutica hallan resultados a favor del nuevo tratamiento propuesto, mientras que esto sólo sucede en el 61% de los ensayos no financiados por la industria.

En el caso particular del grupo formado por Warren y Marshall, los primeros tiempos de la investigación carecieron de una financiación propia, y ésta hubo de alimentarse de los recursos del hospital de Perth y del cercano de Fremantle (poseedor de un microscopio electrónico del que carecía Perth y del microscopista J.A. Armstrong, colaborador del grupo en varias publicaciones). Entre 1985 y 1987, la financiación procedió mayoritariamente de entidades independientes de la industria farmacéutica, como el *National Health and Medical Research Council of Australia* y la propia fundación de su hospital, la *Royal Perth Hospital General Fund*, aunque también existió la participación de las empresas *Gist Brocades* y *Pfizer*.

Cuando Marshall se trasladó al estado de Virginia, recibió también fondos de *Astra-Merck*, *Abbott*, *Glaxo-Wellcome*, *Eli-Lilly*, *Procter and Gamble* y muchos otros, además de tener intereses en compañías como *Tri-Med Specialties Inc.* y *Meretek*, que desarrollaban tests de aliento para el diagnóstico del *Helicobacter pylori*, según se hizo público a través de la página web de la Universidad de Virginia en 1996.

¹⁷¹ Thagard P. op. cit. p. 91.

De cualquier modo, resulta que, bajo la teoría bacteriana de las úlceras, la curación de las mismas no precisa de ningún fármaco novedoso; sino de la combinación de antibióticos genéricos sobre los cuales ninguna compañía farmacéutica poseía intereses en el momento del desarrollo de la hipótesis. Es más, la venta de antiácidos era especialmente lucrativa para algunas empresas en aquel momento; y la nueva teoría podía suponer una gran pérdida económica si realmente llegaba a demostrarse que la enfermedad podía curarse para siempre con unos simples antibióticos¹⁷².

Así pues, aunque no existió nada similar a un sabotaje de la teoría bacteriana de las úlceras por parte de la industria farmacéutica, tampoco hubo un copioso fluir de fondos privados para la investigación de Marshall y Warren. Éste llegó después, fundamentalmente durante la década de los 90, cuando la balanza empezaba a decantarse a favor de la nueva teoría y se hacían necesarias pruebas diagnósticas y nuevos preparados para el tratamiento.

De este modo, podemos afirmar que el proceso de demostración del *Helicobacter pylori* como agente causal de la úlcera se desarrolló de forma independiente a cualquier interés económico (que más bien suscitó *a posteriori*). De hecho, a la entrega del Premio Nobel de Medicina a Marshall y Warren, se hizo especial mención a la “tenacidad” de ambos, que hubieron de superar la oposición de la comunidad científica y las dificultades de la investigación sin más recursos que los de su medio hospitalario y su propia y férrea voluntad.

En una entrevista recientemente concedida por Warren al diario “El País”¹⁷³, con motivo de su visita a la capital española, éste señala que Marshall y él mismo sólo tuvieron que hacer algo que define como “muy fácil”: “Convencer a todos los demás científicos del mundo de lo que veíamos Barry y yo”, a lo que añade: “no podían negarme que la bacteria estaba porque yo la veía todos los días en mi laboratorio, tan claramente como veo a esas dos personas que están ahí (su propio hijo, que le

¹⁷² Thagard P. op. cit. p.93.

¹⁷³ En Madrid, 19 de diciembre de 2011.

acompañaba, y el fotógrafo que le retrató), *yo, simplemente, me di cuenta de lo que pasaba, porque seguro que no fui el primero en ver tejidos de estómago con la bacteria. Simplemente, me di cuenta de que ahí pasaba algo*".

En el reportaje se menciona su aspecto un tanto excéntrico (sin corbata y con un pendiente), y su magra tendencia a hablar de su descubrimiento, del que sólo defiende que no fue una casualidad: *"Mi descubrimiento no fue una casualidad, como la penicilina de Fleming. Eso no es así. Es verdad que no era algo que estuviera buscando, pero el mérito estuvo en ir más allá y darse cuenta de las implicaciones que eso tenía"*.

Con todo lo anterior, no es de extrañar, como decíamos que el discurso del profesor Staffan Normark al hacer entrega del Premio Nobel de Medicina a los investigadores resaltase su tenacidad y concluyese de la siguiente manera:

Barry Marshall and Robin Warren,

*Against prevailing dogmas, you discovered that one of the most common and important diseases of mankind, peptic ulcer disease, is caused by a bacterial infection of the stomach. Your discovery has meant that this frequently chronic and disabling condition can now be permanently cured by antibiotics to the benefit of millions of patients. Your pioneering work has also stimulated research all around the world to better understand the link between chronic infections and diseases such as cancer. On behalf of the Nobel Assembly at Karolinska Institutet, I wish to convey to you our warmest congratulations, and I now ask you to step forward to receive the Nobel Prize from the hands of His Majesty the King.*¹⁷⁴

¹⁷⁴ The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 - Presentation Speech. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2013. Web. 17 Jul 2013. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/presentation-speech.html
"Barry Marshall y Robin Warren, en contra de los dogmas establecidos, han descubierto que una de las más comunes e importantes enfermedades de la humanidad, la úlcera péptica, es causada por una infección bacteriana del estómago. Su descubrimiento ha significado que esta frecuentemente crónica e incapacitante condición puede ahora ser permanentemente curada con antibióticos para el beneficio de millones de pacientes. Su trabajo pionero ha estimulado también la investigación en todo el mundo para la mejor comprensión de las relaciones entre las infecciones crónicas y enfermedades como el cáncer. En nombre de la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska, deseo expresarles las más cálidas felicitaciones, y ahora les pido que den un paso al frente para recibir el Premio Nobel de manos de Su Majestad el Rey."

6- Discusión

6.1- Sobre cómo sucedió todo

En la introducción de esta Tesis hablábamos sobre la Ciencia. Sobre la explicación en Ciencia, sobre la causalidad y su capital importancia especialmente en el ámbito de las explicaciones en los sistemas biomédicos. Hablábamos, en este sentido, también de sistemas, modelos, esquemas. Seguimos después hablando de la Ciencia y la Sociedad, de la Medicina y de su historia, incluso intentamos, a través de la Filosofía de la Ciencia, hallar en ésta una característica que la hiciese diferente de todo lo que no es Ciencia.

Hablábamos de lo abstracto. Ideas, reflexiones, consideraciones sobre temas cerrados, explicaciones dadas. Buscábamos, entonces, el ejemplo que pudiese ilustrar, si no mejor, al menos adecuadamente, cada razonamiento propuesto.

¿Qué sucedería, entonces, si recorremos el camino inverso e intentamos unir los razonamientos sobre la Ciencia a una situación real, a un nuevo descubrimiento, una nueva explicación que lleva a un nuevo paradigma?

El descubrimiento elegido ha sido del *Helicobacter pylori*, uno de los últimos grandes revulsivos de la Medicina. Aunque esto es ya adelantarse...

6.1.1- Antes de la nueva hipótesis: el paradigma ácido

Por supuesto, antes de la hipótesis de Warren y Marshall existía una teoría sobre la etiopatogenia de la gastritis y la úlcera péptica que era tomada como cierta. Por varias razones.

Antes del *Helicobacter pylori*, la gastritis y la úlcera péptica se entendían como una patología debida a la hipersecreción ácida gástrica, o, más bien, como estadios consecutivos a consecuencia de ella; es decir, un mecanismo fisiológico como es la secreción de jugo ácido por las células parietales gástricas se hallaba incrementado en rangos patológicos y causaba enfermedad.

Esta explicación era perfectamente legítima desde varios puntos de vista. Por una parte, si consideramos la década de 1970 como la última previa a la nueva teoría, en aquel momento los mecanismos fisiológicos de secreción gástrica ya eran bien conocidos. Además, era sabido que la acción de los ácidos provoca daño sobre los tejidos; y que muchas enfermedades se producían por hiperfunción de determinados mecanismos fisiológicos (como es, en cierto modo, el caso de las enfermedades autoinmunes, ampliamente estudiadas durante la década de los 70). Con todo, resultaba bastante plausible pensar en una explicación de la úlcera péptica basada en una relación de causalidad entre un mecanismo fisiológico alterado (hipersecreción ácida) y un resultado patológico de su acción (úlceras pépticas).

Es de resaltar que, de facto, esta teoría estuvo vigente al menos desde el año 74 (fecha de la muerte de Cayo Plinio Segundo, que ya la intuía en su *Historia Natural*), hasta casi nuestros días, en los que, si bien la patogenia de la úlcera ha cambiado sustancialmente, los antiácidos y los medicamentos antisecretores y protectores digestivos que, a través de diferentes mecanismos, se oponen a los efectos del HCl, tienen un papel en la nosología de la enfermedad.

Sucedía, además, que los fármacos antisecretores (inhibidores de la secreción ácida gástrica), como la ranitidina (aparecida también en la década de 1970, de hecho se introdujo en terapéutica en 1977), producían mejorías significativas de la sintomatología; confirmando en cierto modo que la inhibición del mecanismo fisiológico alterado subsanaba su consecuencia patológica.

Por otra parte, los avances en el conocimiento discurrían en el mismo sentido, y no eran incompatibles con la hipótesis del daño ácido. Al estudiar los mecanismos de reparación gástrica, surgió la idea de que la causa de la úlcera podía estar relacionada con una función deficitaria de los mismos, más allá de los estados hipersecretores (de frecuencia escasa). La eficacia de los tratamientos protectores de la mucosa gástrica como el sucralfato y las sales de bismuto, además del misoprostol (análogo de la

prostaglandina E1, que inhibe la secreción de ácido y estimula la de moco y bicarbonato) venían a apoyar este punto. Por último, podemos considerar que las modificaciones en la liberación de HCl y en su neutralización así como las mejoras sintomáticas que producen todos ellos incluidos los protectores de mucosa, cumplen las exigencias de la contraprueba que pedía Claude Bernard para aceptar la relación causal entre dos variables: que al modificar una, se modifique la otra.

De este modo, cada nuevo avance suponía modificaciones sobre la teoría vigente que, en realidad, podían ser perfectamente incorporadas al núcleo de la misma (relación causal ácido - úlcera) sin modificarlo.

Llegados a este punto, procede analizar, aunque sea de modo somero, la relación entre la teoría de la relación causal entre el ácido y la úlcera como lo haría la Filosofía de la Ciencia.

Desde aquel inicial “la ciencia se deriva de los hechos”, la teoría (que llamaremos ácido – úlcera) podría ser cierta. El hecho, la úlcera en sí, se da al observador directamente y por medio de sus sentidos (endoscopio mediante, puede verse. No entraremos en más disquisiciones acerca de instrumentos y sentidos, ya que este aspecto ha sido expuesto en el capítulo 1.5 de la Introducción); la úlcera es anterior a la teoría e independiente de ella (atormenta al ser humano desde antes de que nadie pensase en ella y la existencia de distintas teorías no la ha hecho diferente); y, como hecho que es, constituye un firme fundamento para el conocimiento (la úlcera existe y sobre ella se puede saber). Del mismo modo, la resolución mediante los tratamientos aplicados puede satisfacer la visión del experimentalismo, en tanto en cuanto constituye una suerte de experimento.

Si atendemos a otras posturas en filosofía de la ciencia, resulta que el inductivismo lógico también puede verse satisfecho desde el razonamiento de que, conociendo el caso de un paciente ulceroso A, se puede demostrar su estado patológico B (de hipersecreción ácida, pongamos por caso debida a un gastrinoma), e inferir que el exceso de secreción ácida gástrica puede ser causa de úlcera (en un sentido más amplio, puede adaptarse también al bayesianismo). Del mismo modo, la

teoría ácido-úlcera sería popperianamente falsable, y formaría parte de la *ciencia normal* de Kuhn (aquella en la cual se producen pequeños cambios que no destruyen el paradigma, véase el capítulo 1.5 de la Introducción para refrescar ideas). La relación entre el ácido (por el mecanismo que sea) y la úlcera causada por él sería también el núcleo de Lakatos, rodeado por un cinturón protector conformado por las variaciones sobre el mecanismo ácido (hipersecreción, con sus diversos motivos y déficit de reparación) y sus tratamientos.

Así pues, desde la visión de distintos enfoques en filosofía de la ciencia, la teoría ácido-úlcera resulta, cuando menos, respetable. La propia vinculación de causalidad, en un sentido práctico, también lo es. La úlcera péptica es una patología lo suficientemente frecuente como para poder establecer unas generalizaciones, y lo que resulta es lo siguiente: al tratar al paciente ulceroso con fármacos que inhiben la secreción ácida o estimulan los mecanismos defensivos, ésta mejora. Como ya veíamos al hablar de causalidad, en el capítulo 1.2 de la Introducción, una generalización es *casi* una ley. Es más, dado la enorme población de ulcerosos que mejoraron con los tratamientos disponibles en la década de los 70, la relación ácido-úlcera semeja quizá uno de los pocos casos en los que determinismo y Medicina casi pueden darse la mano. Cierto que podrían existir otras causas (como, en realidad, hoy sabemos que existen), pero en la clínica práctica la realidad era que para una determinada patología existía un tratamiento que resultaba eficaz. Y, desde el pragmatismo de Van Fraassen, también existía una industria interesada en que siguiese funcionando.

La relación ácido-úlcera era entonces tan clara que ni siquiera desde los planteamientos de Salmon, Suppes o Giere resultaba fácil hallar un punto débil, una erosión. Probablemente, el modelo de Lakatos representa de la forma más gráfica posible la realidad de la teoría en aquel momento: un núcleo sólido de conocimiento sobre el cual existían variaciones incapaces de modificarlo.

Hoy en día la comunidad científica acepta sin reservas al *Helicobacter pylori* como agente causal de la úlcera, y los científicos que hemos crecido aprendiéndolo así consideramos inimaginable no reconocerlo. Sin embargo, ante el planteamiento de la

situación en la que se hallaba la teoría ácido–úlcera en el momento en que se publicó el primer artículo de Marshall y Warren no podemos sino, en un ejercicio de sincera empatía (antes del cual deberemos apartar ese pretencioso ¿cómo pudieron no darse cuenta?), comprender que, entonces, la locura era creer en lo que en aquel artículo se decía.

Tabla 8- Fundamentos de la teoría ácida.

ANÁLISIS	CONJETURAS	CONFIRMACIÓN
Hecho Observable	Conjetura sintomática Observación directa Sintomatología específica que sustenta la nosología de la úlcera. Asentada en la historia de la medicina	Sintomatología descriptiva Observable por gastroscopia Anatomía patológica específica Confirmación necropsica y química
Causalidad	La disminución de pH y el aumento de la concentración de HCL aumentan la frecuencia de úlceras digestivas Úlceras experimentales asociadas a estrés Úlceras digestivas asociadas a situaciones estresantes Antiácidos, protectores y antisecretores se oponen a las úlceras por HCL	Inductivismo lógico Falsacionismo Bayesianismo Constituida como ciencia normal Khuniana durante 1900 años al menos. Lakatos

6.1.2- La bacteria que siempre había estado allí

La bacteria siempre había estado allí. Sólo había que verla. Al menos, en estos términos hablaba Warren en la entrevista que concedió hace pocos años en nuestro país. Sabemos que había sido vista antes, como se refleja en los propios artículos de Warren y Marshall, aunque nunca había sido tomada en cuenta como posible agente patógeno, seguramente porque no había razón para buscarlo.

Como veíamos en el epígrafe anterior, existía una explicación para la gastritis y la úlcera péptica que resultaba satisfactoria y congruente en el contexto del conocimiento científico vigente (flaco motivo resultaba un bacilo gram-negativo como para plantearse desestructurar un paradigma aparentemente sólido y funcionante). Por otra parte, también hemos visto que se consideraba que el estómago era un medio demasiado ácido como para permitir la vida bacteriana más allá de la flora transitoria, por lo que razonablemente cabe pensar que, quienquiera que hubiese visto al *Helicobacter pylori* antes de Warren lo hubiera tomado por un transeúnte en la mucosa.

6.1.2.1. Fases de descubrimiento y ámbito de las mismas.

Así pues, tenemos un hecho. Aunque en el capítulo 1.5 de la Introducción decidimos que aquel “*la Ciencia se deriva de los hechos*” no podía darse como válido por lo simplista, sí cabe tener en cuenta en este momento la primera de sus tres aseveraciones: “*los hechos se dan directamente a observadores cuidadosos y desprejuiciados por medio de los sentidos*”. Así pues, hemos de considerar que el doctor Warren fue, seguramente, más cuidadoso y desprejuiciado que sus predecesores (aceptemos el microscopio como instrumento del sentido de la vista). Cuidadoso, porque se fijó en la bacteria y en las muchas veces que ésta aparecía en las biopsias de pacientes aquejados de gastritis, con su característica forma espiral. Desprejuiciado, porque ante el hecho de la existencia de la bacteria no anticipó nada de lo que iba a suceder, sino que se limitó a observarla, a ella y a la correlación que mostraba con unas condiciones anatomopatológicas determinadas.

De esta forma se daría cumplimiento al primero de los pasos de un descubrimiento científico: la observación de un hecho (es decir, la constatación de la presencia de una bacteria en estómagos con gastritis o úlceras) y de una estimación grosera (muy frecuente), no científica, al menos en principio, de su asociación a estas patologías. Un interrogante difícil de contestar, en la creatividad científica como en cualquier otro tipo de creatividad, es cómo se produce esa percepción creativa que

conduce a conferir significado a la observación de un hecho repetida reiteradas veces pero a la que nunca antes se le había otorgado mayor transcendencia.

En el caso que nos ocupa, la presencia de la bacteria había sido tomada como un germen ocasional o flora transitoria, pero nunca asociada a la patogenia de la gastritis y/o de la úlcera gástrica. Si bien no hay una respuesta clara y unívoca a la pregunta, sí que existen una serie de intentos de aproximación ejemplares, que no deben tomarse como recetas para hacer descubrimientos, entre los que se encuentran los siguientes:

- a) La observación creativa de los fenómenos de la naturaleza: supone que el científico debe realizar observaciones analíticas de su entorno (y naturalmente de los detalles de las observaciones de su ocupación profesional) para preguntarse por la naturaleza y las características de las mismas. Esta elemental norma de conducta científica es señalada por los diferentes textos que hemos podido analizar (Azcona, 2000¹⁷⁵, Bohm y Peat, 2010¹⁷⁶; Goleman et al., 2009¹⁷⁷; Monreal, 2000¹⁷⁸; Puente, 1999¹⁷⁹; Romo, 2005¹⁸⁰).

- b) Fomento de pensamiento divergente: Uno de los conceptos de creatividad que puede ayudar a realizar descubrimientos es el pensar de forma divergente. En este sentido, Monreal define la creatividad como la asociación de variables de forma que antes no lo había sido. También se atribuye a Albert Einstein un pensamiento próximo al de Monreal: *para hacer descubrimientos, el científico debe dedicar media hora al día a pensar de forma diferente a como lo hacen los demás científicos*. Mirado globalmente, es posible que Warren pusiera en práctica alguna de estas propuestas para llegar a conjeturar que la presencia de *Helicobacter pylori* no era meramente casual.

¹⁷⁵ Azcona J (dir) Memoria y creatividad. Universidad del País Vasco. San Sebastián, 2000.

¹⁷⁶ Bohm D y Peat FD. Ciencia, Orden y creatividad. Las raíces creativas de la ciencia y la vida. Kairós. Barcelona, 2010.

¹⁷⁷ Goleman D, Kaufman P, Ray M. El espíritu creativo. Ediciones B (Zeta). Barcelona, 2009.

¹⁷⁸ Monreal C. Qué es la creatividad. Biblioteca Nueva. Madrid, 2000.

¹⁷⁹ Puente A. El cerebro creador. Alianza Editorial. Madrid, 1999.

¹⁸⁰ Romo M. Psicología de la creatividad. Paidós. Barcelona, 2005.

- c) El azar: Son muchos los descubrimientos que se deben a la casualidad de la ocurrencia de un fenómeno. Así, por ejemplo, decimos que fue el descubrimiento de Newton y el de muchos medicamentos (Roberts, 2004)¹⁸¹.
- d) El error. Una variedad del descubrimiento por azar es de provocado por un error en algún procedimiento del proceso de investigación. Así, el descubrimiento de la penicilina suele atribuirse al error (descuido) de no cubrir las placas de cultivo que quedaron expuestas a los gérmenes ambientales durante la ausencia de días de Alexander Fleming¹⁸². En alguna medida el descubrimiento del *Helicobacter pylori* se ha querido atribuir a una similar circunstancia azarosa: la permanencia de las placas de Petri en la cámara de cultivo durante un “puente” lo que facilitó una incubación de 5 días en la que creció el *Helicobacter pylori*, lo que no había ocurrido en cultivos de 48 horas. Los autores niegan que se debiera a un error ni que su descubrimiento se deba al azar por esta circunstancia. Estamos de acuerdo. La parte creativa del descubrimiento de Warren es la asociación de variables de forma novedosa (germen y lesión) y no las circunstancias experimentales tan frecuentes en los laboratorios de investigación científica.
- e) El descubrimiento basado en lógica deductiva: Buena parte de los descubrimientos que ocurren en los grupos de investigación consolidados que abordan problemas científicos durante períodos prolongados responden a esta forma de hacer ciencia, la más propia de la denominada ciencia normal en sentido Kuhniano. Es decir, la deducción de problemas o de preguntas extraídas de las leyes y teorías aceptadas universalmente por la comunidad científica. No es este el caso por el que Warren pone el ojo en la bacteria insistentemente presente en sus muestras de gastritis y de úlceras porque no consta un equipo

¹⁸¹ Roberts RM. Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia. 2ª Ed. Alianza Editorial. Madrid, 2004.

¹⁸² Camacho J. La prodigiosa penicilina. Fleming. Nivola. Madrid, 2008; Carranza FA. Héroes de la medicina. Eudema. Buenos Aires. 2008.

consolidado dedicado a este problema ni publicaciones previas del autor que informen de una preocupación por el asunto.

- f) Sueños, ensoñaciones y alteraciones de la percepción. Hay otras posibilidades que no parecen estar presente en el descubrimiento del *Helicobacter pylori* tales como los sueños o la ensoñación en los que se “aparecen” o conciben las condiciones experimentales. Así, Kekulé afirmó que se le ocurrió la estructura del benceno (cuya fórmula desarrollada era ya conocida) mirando las llamas de una fogata en las que “percibió” cómo esas llamas semejaban una serpiente que se muerde la cola y da lugar a una forma cerrada que inspiró la estructura hexagonal del benceno. De forma análoga, Euler soñó por dos veces el experimento que debía realizar para poner de manifiesto la neurotransmisión química. En una de las ocasiones se levantó, fue al laboratorio y realizó un experimento con el corazón de una rana repetido hasta la saciedad. El propio Nikola Tesla ha sostenido que vio en una alucinación el motor eléctrico cuando tenía veintidós años... Por todo esto no resulta extraña la asociación entre las drogas y la creatividad que, entre otros muchos autores, sostiene Brooks en un brillante y esclarecedor libro, *Radicales libres*¹⁸³.

Buscando analogías entre el descubrimiento del *Helicobacter pylori* y otros descubrimientos clínicos, pensamos que, teniendo en cuenta que se produce a partir de una observación clínica, su ámbito de desarrollo, su carácter revolucionario y algunas de las dificultades surgidas; guarda semejanzas importantes con el descubrimiento de la antisepsia por Semmelweis¹⁸⁴ en la Viena de Skoda y Rokitansky en el siglo XIX; más allá del componente de investigación básica (fundamental) que lleva a la caracterización del *Helicobacter pylori* como una nueva cepa patógena a nivel digestivo.

¹⁸³ Brooks M. Radicales libres. Ariel. Barcelona, 2011.

¹⁸⁴ López Cerezo JA. El triunfo de la antisepsia. Un ensayo en filosofía naturalista de la ciencia. Fondo de Cultura Económica. Mexico DF, 2008.

La historia de la conquista de la antisepsia ha sido descrita por muchos autores y es comúnmente admitido que el paso definitivo fue dado por el obstetra húngaro Ignaz Semmelweis gracias a los experimentos realizados en las maternidades de Viena para encontrar el origen de la fiebre puerperal, enfermedad de la que fallecieron miles de mujeres antes del descubrimiento de las sulfamidas y de la penicilina. De su actividad científica se han ocupado el literato francés Céline¹⁸⁵, de vocación médica declarada, los filósofos Hempel y López Cerezo, y el cirujano Nuland¹⁸⁶. Si bien buena parte de los autores considera que el cirujano Joseph Lister fue el verdadero introductor de la antisepsia, en realidad las aportaciones de Semmelweis son metódicamente contundentes, hasta el punto de que Hempel¹⁸⁷ utiliza su experiencia para introducir la metodología científica en su libro *Filosofía de la ciencia natural*.

El estudio de Semmelweis, realizado en condiciones dramáticas¹⁸⁸, puede resumirse brevemente en los siguientes términos: cuando se incorpora a trabajar en la maternidad del Hospital General de Viena es asignado a uno de los dos pabellones de los que consta. Era el año 1844 y Semmelweis observa que la mortalidad en el pabellón de la maternidad donde trabaja es superior a la del otro pabellón, e incluso superior a la mortalidad que se produce en los partos callejeros. Esta observación de una realidad clínica (como para Warren la observación del germen en las úlceras) es la que alerta a nuestro autor de que algo ocurre en uno de los pabellones que no ocurre en el otro. A partir de aquí formula una serie de hipótesis explicativas (los miasmas, la temperatura, la alimentación, las creencias y supersticiones, la postura en que paren las mujeres ...) que va descartando de forma racional, bien de forma deductiva o dialéctica, o después de algunas modificaciones o ensayos. Finalmente, al herirse

¹⁸⁵ Céline LF. Semmelweis. Marbot Ediciones. Barcelona, 2009.

¹⁸⁶ Nuland SB. El enigma del doctor Ignác Semmelweis. Fiebras de parto y gérmenes mortales. Antoni Bosch, Editor. Barcelona, 2005.

¹⁸⁷ Hempel CG. Filosofía de la ciencia natural. Alianza Editorial. Madrid, 1999, pp. 16-38.

¹⁸⁸ Semmelweis era húngaro (es decir, extranjero) en una sociedad, la vienesa, que no se llevaba nada bien con la húngara. Por otra parte, se enfrentó al jefe de servicio de la maternidad donde ejercía lo que le valió la enemistad de los obstetras excepto la de su amigo Kolletsckka que termina muriendo al herirse en una mano en el curso de una autopsia. Por si fuera poco, la salud mental de Semmelweis fue deteriorándose lo que empeoró aún más sus relaciones con el entorno. No obstante, durante un tiempo el clínico Skoda y el patólogo Rokitansky consiguieron que continuara con el estudio, pero no consiguieron que lo publicara, razón por la cual ha permanecido durante muchos tiempo en el olvido ya que únicamente se disponía de un libro escrito por Semmelweis en la época en que estaba ya muy deteriorado y en el que, además, arremetía contra todos los conocidos por no apoyarle y hacerle la vida imposible

Kolletschka con un escalpelo en una autopsia y experimentar los mismos síntomas que las parturientas afectadas de fiebre puerperal, llega a la conclusión de que las muertes las ocasiona la “materia cadavérica” que, como agente transmisor, llevarían los médicos en las manos a las salas de partos, y allí la pasarían a las pacientes al hacer las exploraciones. Piensa entonces que un lavado energético con agua de cal al salir de las salas de autopsias y antes de explorar a las pacientes debería reducir el número de afectadas, lo que así ocurrió. Obtiene, pues una conjetura confirmatoria de causalidad. Es la “materia cadavérica” la responsable de la fiebre puerperal y los médicos los responsables de la misma, lo que, además, permite explicar que en el otro pabellón haya menos muertes dado que no hay médicos residentes (son las monjas quienes hacen las exploraciones) y no se realizan autopsias.

Pero aún realiza una contraprueba, incluso antes de que Claude Bernard formulara su necesidad para aceptar la causalidad. A tal efecto fue explorada una mujer con un cáncer de cérvix ulcerado y luego, después de un lavado superficial sin solución de cal, se exploró a 12 mujeres. El resultado es demoledor: 11 de las 12 mujeres murieron de fiebre puerperal. Quedó demostrado por tanto que el vehículo es el médico. En ausencia de materia cadavérica, Semmelweis formuló que también la “materia pútrida” podía provocar la fiebre puerperal. La teoría bacteriana de la enfermedad confirmaría posteriormente ambas propuestas.

6.1.2.2- El comienzo de la colaboración

Es fácil intuir que la llegada de Marshall no supuso sino un nuevo impulso. Por aquel entonces, Barry Marshall se estaba formando como especialista en Medicina Interna, e iniciando su rotación en Gastroenterología como parte de dicha formación. Difícilmente podemos pensar en una mente más abierta que la de quien está comenzando su andadura en la profesión médica, deseoso de aprender y, por qué no, de descubrir, antes del tedio que pueden suponer los años de oficio y rutina en algunos casos.

De este modo, la propia índole del equipo formado por Marshall y Warren explica en parte su disposición al descubrimiento. La otra parte viene dada, evidentemente, por su formación previa. Hablábamos de ello al referirnos al ejemplo de la manzana de Newton, diciendo que seguramente no era el primer humano en recibir un golpe de fruta bajo un manzano, pero sí que formuló las leyes del movimiento; y lo hizo *porque ya tenía Ciencia*. Del mismo modo, la observación de la bacteria no habría sido nada, quizá ni eso mismo, una bacteria, para quien adoleciese de la formación necesaria para ser consciente de su presencia, de su importancia, de su correlación con una patología presente en las muestras (y en la clínica de los pacientes a los que pertenecían) de la que también era necesario ser consciente.

Con esto, hemos de considerar que el equipo formado por Marshall y Warren disponía no sólo de mentes abiertas y desprejuiciadas, sino del bagaje de conocimientos necesario para comprender lo que observaban, además de, por supuesto, manejar un microscopio, procesar correctamente las muestras e interpretar los resultados sobre el trasfondo de la Medicina, Biología, Bioquímica, Estadística... que ya tenían.

Disponían, además, de una tercera parte sin la cual hubiese sido imposible seguir el camino de la bacteria espiral, y a la que se hizo mención en el discurso a la sazón de la entrega del Premio Nobel a ambos: tenacidad.

Aludimos aquí a dos nuevos aspectos críticos en el proceso de investigación: el primero es conjeturar una relación causal en la observación y el otro es la constitución de un equipo de investigación con miembros de formación complementaria, con edades diferentes y, tal vez, con fuerza y empuje diferentes. Detengámonos en este interesante aspecto que puede conducirnos a contestar preguntas como ¿por qué ocurrió en Australia? ¿Por qué en ese hospital concreto? ¿En qué se fundamentó la colaboración entre los dos investigadores?

Sugiere el físico e historiador de la ciencia José Manuel Sánchez Ron¹⁸⁹, y puede aceptarse que lo documenta razonadamente, que antes de ahora, los grandes avances de la ciencia se producían cuando coincidían muchas capacidades en una misma persona: Galileo tenía capacidades como astrónomo, físico, matemático... Por eso pudo comprender y concebir nuevas explicaciones. Lo mismo Newton. Claude Bernard quería ser dramaturgo, empeño del que desistió sólo cuando un crítico de teatro al que presentó una obra escrita por él le sugirió, después de leerla, que puesto que estaba en París y había trabajado en una farmacia, que aprovechara para estudiar medicina. Afortunadamente le hizo caso. Actualmente, como tenemos mucha prisa para todo y no podemos esperar a que el azar conjugue tantas capacidades en una sola persona, ponemos juntas esas capacidades a través de un conjunto de personas y esperamos que interaccionen y hagan aportaciones creativas. Es el proceso habitual de formar *Clusters* de investigación, de transformar la empresa interdisciplinar en una tarea de grupo, en una tarea social. Es, también, otra forma de decir que la tecnología ha revolucionado la ciencia porque, como es obvio desde los años 50 del siglo pasado, nadie puede dominar ya todos los campos científicos sino que es necesario especializarse. La especialización permite realizar avances en tiempos más cortos, y, si estos se producen en grupos colaborativos, pueden reducirse las limitaciones intrínsecas a la especialización, al menos la más importante: la dificultad para ver el todo¹⁹⁰.

El trabajo que presentamos versa sobre un descubrimiento científico que se produce en un lugar alejado de los centros más importantes de producción de ciencia y, además, surge en un entorno clínico-patológico en el que las preguntas más habituales se relacionan más con la resolución de problemas que con la causalidad de los mismos. Por tanto es pertinente que nos preguntemos por qué esta determinada

¹⁸⁹ Sánchez Ron JM.- La nueva ilustración: ciencia, Tecnología y Humanidades en un mundo interdisciplinar. Ediciones Nobel. Oviedo, 2011.

¹⁹⁰ En el artículo "Vidas al límite" de Juan José Millás, que es una entrevista a Pascual Maragall, enfermo de Alzheimer) publicada en el País semanas nº 1.726 de 2009, se incluye esta observación del entrevistado: "*los especialistas, y el Alzheimer tiene muchos, ponen fronteras en su estudio. La especialización es un sistema de progreso con muchas limitaciones, porque las cosas ocurren a la vez. Yo intento que la especialización no mate el problema. A mí me gustaría que al lado de los físicos hubiera químicos, porque yo tengo, por ejemplo, sensaciones físicas de inmaterialidad, pero si le pregunto a mi médico, no sabe nada de eso, ni le interesa. Con la especialización se avanza, pero se produce una pérdida*".

idea o descubrimiento ha ocurrido en un lugar determinado y no en otro. En la aproximación hemos de tener en cuenta que la respuesta ha de ser multicausal y que una de las causas guarda relación con la historia. A la luz de lo comentado en el párrafo anterior, es entendible que en la antigüedad clásica y en el momento actual las causas hayan sido y sean diferentes, aunque invariablemente tengan elementos comunes como la conjunción de empeños personales y tareas colectivas.

La historiadora de la ciencia Helge Kragh¹⁹¹ considera que *“la tarea histórica de la ciencia consiste en reconstruir los conceptos y principios ejemplares que pueden servir para estructurar el desarrollo de la ciencia de manera significativa. Se construiría así una historia ejemplar, no factual, sin tener que sentirse constreñido por su orden cronológico”* (de hecho, nuestro trabajo de Tesis se ajusta a ese modelo de reconstrucción del descubrimiento del *Helicobacter pylori*). Kragh plantea una pregunta similar a las que formulamos más arriba aunque, en este caso, referida a la difracción de los rayos X, concretamente: *“¿por qué se descubrió en Munich en 1912 la difracción de los rayos X?”*. La respuesta es que el descubrimiento se vio condicionado por dos factores:

- 1) La aceptación de la estructura reticular de los cristales y el interés por ella.
- 2) La aceptación de la naturaleza ondulatoria de los rayos X y el interés por ella.

Naturalmente el descubrimiento se produjo allí donde se cumplían estas condiciones. El motivo de que ese lugar fuera casualmente Munich es que, según Ewald y Laue:

- a) La idea de la estructura reticular de los cristales era una teoría marginal en 1912, rechazada en todas partes menos en Munich; en otros sitios a los físicos no les interesaba la cristalografía ni estaban familiarizados con ella.

¹⁹¹ Kragh H.- Introducción a la historia de la ciencia. Crítica. Barcelona, 2007. P. 158

- b) La idea de que los rayos X eran ondas tenía muchos seguidores en Munich, mientras que en la mayoría de los sitios se consideraba que los rayos eran pulsiones o corrientes de partículas.

Indica también la autora como relevante el hecho de que el descubrimiento no de debió al genio del descubridor sino "que fue el producto de un entorno profesional"¹⁹². Es decir, no fue la percepción de un genio sino la tarea de un grupo que venía trabajando en los mismos problemas y con las mismas teorías. Esto es particularmente importante para la ciencia moderna, en la que el responsable de los descubrimientos no es una persona única sino un grupo y un entorno determinado.

Esto no quiere decir que los líderes científicos no tengan ese papel de "héroe mítico" capaz de vencer las barreras que impiden el avance del conocimiento, ni que esa tarea no sea fruto de mentes excepcionalmente preparadas y cultivadas para ello; como lo fue en tiempos de los grandes descubrimientos del siglo XIX y comienzos del XX, sino que la complejidad de la ciencia moderna exige la colaboración de muchos científicos para producir avances significativos en el conocimiento.

En el caso que nos ocupa, el descubrimiento fue llevado a cabo por un reducido núcleo de investigadores que pusieron las bases del descubrimiento. Un patólogo, un internista, un microbiólogo, todos de un mismo hospital (lo que nos permite hablar de un *Cluster*), colaboran en el descubrimiento. Sin embargo, a diferencia del ejemplo que comenta Kragh más arriba, y teniendo en cuenta el número de investigadores participantes y del equipamiento necesario para el descubrimiento (todo de uso rutinario en el funcionamiento cotidiano de un hospital), nos permite sugerir que el descubrimiento del *Helicobacter pylori* en un hospital de tamaño medio en Perth (Australia) no fue estrictamente debido a un entorno profesional que analiza sistemáticamente con fines científicos las actuaciones profesionales del centro con una planificación consolidada de actuación encaminada a la conquista de nuevos hitos científicos. Antes bien, podemos afirmar que el descubrimiento fue fruto del "genio

¹⁹² Kragh H. op. cit. P. 159

descubridor” de Warren que, como otros pioneros realizó una asociación causal entre la observación del germen y la patología gástrica. Puede incluso considerarse que Warren documentó el descubrimiento aludiendo a que otros ya lo habían observado, a comunicaciones previas y a la repetición de las observaciones. Por tanto, podemos imaginar la formulación de una pregunta tentativa: ¿es esta bacteria –luego llamada *Helicobacter pylori*- la causante responsable de las gastritis y las úlceras que observo en los pacientes? La colaboración multidisciplinaria daría su fruto y terminó en la identificación del germen y en la demostración epidemiológica de la asociación, y en el ensayo de causalidad que se llevó a cabo.

Así pues, podemos decir que el descubrimiento tuvo lugar en un hospital de Australia porque se dieron algunas circunstancias:

a) Un patólogo de ese hospital se “obsesionó” con la observación de la bacteria en las lesiones y realizó una observación científica del fenómeno.

b) Las necesidades de equipamiento para el descubrimiento se desvelaron poco exigentes y presentes en un hospital de tamaño medio para su actividad habitual.

c) La posibilidad de constituir un equipo de investigación con colaboraciones puntuales de los médicos del hospital que pueden entenderse como un *Cluster* científico interdisciplinar, en el que los diferentes miembros tienen formación complementaria y colaboran al mismo fin interdisciplinar.

d) La metodología y técnicas necesarias también son de uso rutinario en la investigación y en la práctica clínica.

e) El aspecto conceptual de ruptura de un paradigma, como en todos los casos, estuvo sujeto a legitimaciones externas.

Bettalanffy en su *Teoría general de los sistemas*¹⁹³ escribe que *“Están ingresando en la esfera del pensamiento científico entidades de naturaleza esencialmente nueva. En sus diversas disciplinas –ya fuera la química, la biología, la psicología o las ciencias sociales-, la ciencia clásica procuraba aislar los elementos del universo observado –compuestos químicos, enzimas, células, sensaciones elementales, individuos en libre competencia y tantas cosas más -, con la esperanza de que volviéndolos a juntar, conceptual o experimentalmente, resultaría el sistema o totalidad –célula, mente, sociedad- y sería inteligible. Ahora hemos aprendido que para comprender no se requieren sólo los elementos sino las relaciones entre ellos –digamos la interacción enzimática en una célula, el juego de muchos procesos mentales conscientes e inconscientes, la estructura y dinámica de los sistemas sociales, etc”*.

También resalta dos aspectos importantes en la elaboración de la ciencia, la colaboración interdisciplinar (interdisciplinariedad) y la reivindicación de los aspectos funcionales de las interacciones entre los elementos, algo que ya está instaurado en la investigación en biología y medicina desde el siglo XIX y explicitado en la obra de Claude Bernard cuando reivindica la coordinación homeostática de los sistemas fisiológicos. Volvemos pues a la fisiología y a la homeostasis que nunca deberíamos haber abandonado.

Tan relevante se considera actualmente el fomento de la interdisciplinariedad que la Fundación Nacional para la Ciencia de Estados Unidos dedicó, según relata Sánchez Ron¹⁹⁴, una parte de su presupuesto de 2006 a un programa interdisciplinar para Graduados al que se unieron los Institutos Nacionales de Salud al año siguiente.

Aludiendo a tiempos más pretéritos, también cita Sánchez Ron que D’Alambert, en la presentación de la Enciclopedia escribió *“Por poco que se haya reflexionado sobre el enlace que los descubrimientos tienen entre sí, es fácil reparar en que las ciencias y las artes se prestan ayuda mutuamente, y que existe, por consiguiente, una cadena que las une”*. Por otra parte, en los descubrimientos, a veces se encuentran “nichos comunes” a más de una de las ciencias, lugares de encuentro, aportaciones que una

¹⁹³ Bettalanffy Lv.- *Teoría general de los sistemas*. Fondo de Cultura Económica. México, 2006. pp 15-17.

¹⁹⁴ Sánchez Ron JM (2011). op cit. p. 17.

disciplina ha hecho a otra, así como la presencia de factores procedentes de la tecnología, de los que han brotado frutos que no debemos olvidar. Estos “nichos comunes” son áreas de interdisciplinariedad.

En España se han dado pasos en el fomento de la investigación colaborativa e interdisciplinar con la aprobación y financiación de los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER), las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (RETICs) y los Institutos de Investigación Biomédica dependientes del Instituto de Salud Carlos III. Estas estructuras deben estar asociadas a centros hospitalarios e integrar a varias unidades de investigación, de las que al menos el 60% deben tener su localización a nivel hospitalario. Razonablemente debemos considerar correcta la propuesta dado que un hospital puede ser concebido, más allá de como un centro asistencial, como un *Cluster* de biomedicina en el que confluyen profesionales con capacitación para la atención a la salud y la enfermedad con otros profesionales con capacitación en ciencias básicas y aplicadas, y con profesionales con capacitación técnica que contribuyen a un buen servicio médico y al fomento de la investigación sanitaria en varios ámbitos: fundamental, diagnóstico, traslacional, terapéutico, preventivo y de desarrollo tecnológico.

El empeño no es nuevo, sino que ya estaba latente en las universidades alemanas diseñadas según la idea de von Humbolt de asociar estructuras docentes y de investigación a los hospitales. En ese mismo país se marcó otro hito con la creación del Instituto Kaiser Guillermo a principios del siglo XX, con su innovador laboratorio de metrología. Estos diseños se fueron incorporando a las universidades norteamericanas y europeas posteriormente, y han dado lugar a diferentes estructuras colaborativas como las iniciativas en España de las que más arriba se ha dado cuenta.

6.1.3- Carcoma en los pilotes de Popper

Personalmente, siento debilidad por el símil que hace Popper de la Ciencia como un edificio sólido construido sobre pilotes hendidos en un pantano hasta el punto suficiente para soportar la estructura. Constituye una representación gráfica del

cambio de paradigma, que podemos imaginar como un derrumbe de esos pilotes que hunde el edificio en el pantano.

Pero, ¿cómo pasamos de la observación de la bacteria y de su correlación con los diagnósticos de gastritis y úlcera péptica a la explicación de la relación de causalidad, el verdadero cambio de paradigma?

En este caso, como en otros antes, la clave viene dada por el experimento. La observación del hecho produjo una teoría, la de la relación entre la presencia de la bacteria espiral y la gastritis/úlcera, y de ella, una tímida hipótesis de causalidad.

Remitámonos a 1981, al caso del paciente aquejado de gastritis clínicamente florida, con presencia de la bacteria espiral en la biopsia de su mucosa gástrica, que se curó tras catorce días de tratamiento con tetraciclinas. Ese primer caso de 1981 no deja de ser eso, un caso, pero supone un inmenso apoyo a la idea de Marshall y Warren, en tanto en cuanto es un experimento: sobre la noción de la presencia de bacterias asimilables morfológicamente al género *Campylobacter* en la mucosa gástrica de pacientes con gastritis, surge, como decíamos, la idea de correlación entre estos dos hechos observados. El conocimiento científico vigente en aquel momento permitía a los investigadores saber que los microorganismos del género *Campylobacter* eran sensibles a la tetraciclina¹⁹⁵, por lo que, de un modo pragmático, Warren y Marshall se plantearon una hipótesis del tipo: ¿son las bacterias probablemente del género *Campylobacter* presentes en la mucosa del estómago de pacientes con gastritis las causantes de la enfermedad? La respuesta vendría dada por la reacción al antibiótico: la curación del paciente apoya una respuesta afirmativa a la hipótesis, en tanto en cuanto demuestra que, por una parte, la bacteria es sensible a la tetraciclina, como lo sería una del género propuesto y, por otra, que con su erradicación ha desaparecido la enfermedad.

En el momento del experimento que supuso ese primer caso de gastritis tratada exitosamente con tetraciclinas, Marshall y Warren se hallaban en el curso de un experimento un poco más consistente, sobre el cual publicaron ése su primer

¹⁹⁵ Según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

artículo de 1982. Sobre el diseño del experimento pueden hacerse críticas, como se expone en el capítulo de Resultados¹⁹⁶, pero sus resultados dejan clara, al menos, la existencia de una correlación entre la presencia de la bacteria y la de gastritis o úlcera péptica en términos estadísticos.

La certeza de dicha correlación se suma a ése primer experimento de 1981, al que se une el del propio Marshall en 1984, al ingerir un cultivo de la bacteria, deseoso de probar el tercer postulado de Koch. Veíamos que, en su momento, no sirvió para probar la relación de causalidad bacteria-gastritis/úlcera ante la comunidad científica, pero sí para que durante los años siguientes se asumiese la existencia de la bacteria, se aceptase su nomenclatura (que, como ya sabemos fue posteriormente modificada al probarse que se trataba de un género nuevo, si bien similar al *Campylobacter spp.*) y su correlación con la gastritis y la úlcera péptica. Pero sobre todo, sirvió para que se hablase de ello.

La iniciativa de Marshall de ingerir un cultivo de *Helicobacter pylori* para observar los efectos en sí mismo, es un hecho documentado a lo largo de la historia de la medicina como consta en la compilación de Pickover (2013)¹⁹⁷:

“En 1586, durante una autopsia, el médico italiano Marcelo Donato de Mantua fue uno de los primeros en documentar llagas abiertas en el revestimiento interno del estómago. Hasta hace muy poco se pensaba que las úlceras del estómago y del duodeno eran resultado del estrés y la alimentación”

En 1958, el médico griego John Lykoudis creó su propio tratamiento antibiótico para las úlceras, pero su obra fue ignorada por sus colegas.

*“La autoexperimentación médica tiene una larga historia; el descubrimiento de que las bacterias causan las úlceras estomacales se debe a los esfuerzos de los investigadores australianos Robin Warren y Barry Marshall. Para convencer a sus escépticos colegas, en 1984 Marshall ingirió el contenido de una placa de Petri con la bacteria *Helicobacter pylori* y a los cinco días desarrolló una gastritis”.*

Uno de los casos más célebres de autoexperimentación es del médico alemán Werner Forssmann, convencido de que era posible insertar un catéter en el corazón para administrar

¹⁹⁶ Véase la sección 5.3.2.

¹⁹⁷ Pickover CA (2013). El libro de la medicina. Librero. Madrid, 2013. pp 364 y 490.

fármacos y contrastes para los rayos X. Nadie sabía si esto era posible por lo que en 1929 se insertó una cánula en el brazo y por ella hizo pasar un catéter hasta llegar al corazón”.

En 1900, los médicos del equipo del cirujano militar Walter Reed aceptaron dejarse picar por mosquitos para demostrar que transmitían la fiebre amarilla. Uno de los médicos falleció en el experimento.

El Médico David L.J. Freed explica con claridad la experimentación médica con el propio cuerpo: “¿Por qué lo hacemos? Porque somos [...] más representativos de los seres humanos que cien ratas de laboratorio; porque estamos mejor informados que nadie en el mundo sobre los riesgos y los posibles beneficios, porque nos impacientan los retrasos burocráticos y nos apremia la necesidad de obtener respuestas; porque creemos que los posibles beneficios para la humanidad son enormes”

La Ciencia tiene, seguramente algo de espectáculo. Llevarlo a un cierto grado de paroxismo puede llegar a tener buenos resultados. En el caso que nos ocupa, el “autoexperimento” de Marshall tuvo una repercusión mediática de alcance internacional. No sólo la comunidad científica, toda la sociedad podía saber de la existencia de bacterias espirales en las biopsias de los pacientes diagnosticados de gastritis y úlcera péptica.

En este punto, no podemos sino recordar aquello sobre lo que hablábamos en el capítulo cuarto de la Introducción: la sociedad necesita ciencia del mismo modo que la ciencia necesita de la sociedad; para transmitirse, divulgarse, ampliarse y crecer. El interés de la sociedad, en el caso que nos ocupa, tuvo mucho que ver en el interés de otros grupos científicos que iniciaron sus propios estudios sobre el *Helicobacter pylori* (además de su propio interés científico, valga la redundancia); la demanda social de conocimiento, de aclarar la cuestión de la que se está hablando, de que la ciencia halle la explicación que la sociedad reclama.

En paralelo, el *Helicobacter pylori* pasó por varias denominaciones hasta llegar a éste su nombre actual. Si nos remitimos a la primera publicación de Marshall y Warren¹⁹⁸, observamos que, en ese momento, fue bautizada como *Campylobacter*

¹⁹⁸ Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.

pyloridis. La razón de asignarla a tal género fue, en realidad, anterior (al menos en un modo extraoficial), si atendemos al hecho de que Warren y Marshall ya habían observado semejanzas entre la bacteria que observaban en las biopsias y aquéllas del género *Campylobacter*; sin poder, sin embargo, asimilarla a ninguna de las especies hasta entonces conocidas en tal género; recibiendo por ello el apelativo de “*pyloridis*” en orden a su hábitat anatómico. Solamente un año después de la consecución del primer cultivo (1982), se había celebrado en Bruselas el Segundo Taller Internacional sobre Infecciones por *Campylobacter*, que actualizó para la comunidad científica los criterios de género, con lo que Marshall y Warren pudieron contar con el soporte suficiente como para bautizar a su bacteria con el *nomen* de *Campylobacter* ante la comunidad científica (la morfología y la bioquímica de la bacteria así lo refrendaban); reseñando además que poseía las características definitorias de especie suficientes (en este caso, la morfología del flagelo) como para ser considerada una nueva. Éste último punto, el de la nomenclatura de especie, se redactó en aquel primer artículo de forma prudente, recordemos: “...si es prematuro hablar de *Campylobacter pyloridis* quizá el nombre de “*campylobacter pilórico*” sirva para definir el lugar donde esos organismos son frecuentemente encontrados para indicar la similitud a los conocidos *Campylobacter* spp.” En 1987 se conmutó el nombre, ya aceptado, de *Campylobacter pyloridis* por el de *Campylobacter pylori* por una mera cuestión semántica latina¹⁹⁹; para, dos años después, sustituirlo por el de *Helicobacter pylori*. Ello sucedió en el momento en que se secuenció su RNA (amén de otros estudios), y éste demostró ser lo suficientemente diferente del de las campilobacterias como para merecer un género propio, conservando, no obstante, el apelativo de especie.

Como podemos apreciar, es el apoyo de lo considerado cierto a nivel de la comunidad científica (en este caso, los criterios para considerar campilobacteria a una bacteria) lo que sostiene el bautismo del nuevo espécimen como *Campylobacter pyloridis*. Esto correlaciona perfectamente con la idea de Popper de la ciencia como una estructura asentada sobre pilotes anclados en un pantano: la denominación de

¹⁹⁹ El sufijo -idis, en realidad, sería una deformación de -idus, que expresa una cualidad propia, perdurable y perceptible por los sentidos, por lo que el “*Campylobacter pyloridus*” sería una suerte de bacteria del género *Campylobacter* de características “pilóricas”, lo cual no resulta muy exacto desde un punto de vista semántico, ya que la cualidad de “pilórico” no es inherente a la bacteria, que sigue siendo tal e igual aún fuera del píloro.

Campylobacter sirvió hasta que la propia ciencia sirvió de recurso para cambiarse a sí misma, reflejado esto en el análisis de RNA que determinó el cambio en la consideración de especie. El periodo de validez de la denominación de campilobacteria se corresponde también en cierto modo con la ciencia normal Kuhniana, y la modificación, de manera que el análisis de RNA viene a significar una “pequeña revolución” en tanto en cuanto sirvió para oficiar un cambio en la taxonomía bacteriana.

El mero detalle del cambio de la denominación de *Campylobacter pyloridis* a *Campylobacter pylori*, más literario que científico en apariencia, revela el importante cometido de la cohesividad en la explicación científica, que debe ser coherente con el conocimiento vigente, aunque éste no sea totalmente propio de la ciencia como tal.

Volviendo sobre el *Helicobacter pylori* y los postulados de Koch (en principio de necesario cumplimiento para considerar a un microorganismo como agente causal de una determinada enfermedad), el escollo fundamental parecía hallarse en el tercero de ellos²⁰⁰, que expresa que la inoculación del germen ha de producir la enfermedad en un sujeto de experimentación sano. En los trabajos de Marshall y Warren, podemos objetivar, sin embargo, que sólo el segundo de ellos se cumple de forma indiscutible: la bacteria pudo aislarse y cultivarse en abril de 1982. El primer postulado, por su parte, se cumple sólo en cierto modo: la bacteria fue observada en su forma y disposición en el tejido enfermo, aunque no de forma absolutamente constante, como requiere el postulado. Hoy sabemos que la úlcera péptica es una enfermedad multifactorial, es decir, que puede ser causada por diversos agentes y mecanismos. La pretensión de Marshall y Warren no fue nunca erradicar por completo la teoría hasta entonces vigente, sino derrumbar su preponderancia en favor de un nuevo agente causal que se perfilaba como principal. Esto fue posible al amparo del nuevo experimentalismo: el diseño de los estudios y el análisis de sus resultados fue el apoyo preciso para sustentar al *Helicobacter pylori* como potencial agente causal de úlcera péptica y gastritis aun cuando no cumplía el criterio de constancia del primer postulado.

²⁰⁰ En realidad, el tercer postulado de Koch al que nos referimos es tal en la sistematización de su colega Loeffler, posterior a los postulados originales de Koch, que eran cinco y se hallaban más bien implícitos en su trabajo que expresados como tales. Los tres postulados a los que nos referimos actualmente como postulados de Koch corresponden a esta sistematización (véase Tabla 6).

No obstante, el mayor problema radicaba en el tercero de los postulados (el agente debe provocar la enfermedad en un animal susceptible al ser inoculado). Ya hemos concluido que la autoinoculación de Marshall sirvió para confirmarlo en el caso de la gastritis, pero la eficacia de su sistema inmunitario le impidió hacer lo propio con la úlcera. Una vez más, es el experimento el que salva la teoría: los estudios publicados (por el grupo de Marshall y Warren y por otros afines) demuestran una fuerte asociación entre la presencia de la bacteria y la úlcera y, sobre todo, entre la erradicación de la primera y la curación de la segunda. Es este hecho el que sirve, ante la comunidad científica, para suplir la ausencia de cumplimiento estricto del tercer postulado de Koch.

Es evidente que el nuevo planteamiento de la etiología de la úlcera no había de ser inmediatamente aceptado. Son numerosos los ejemplos a través de la historia de la Medicina, y de la propia ciencia, en los cuales sucedió como en este caso en el que la primera comunicación a un congreso nacional es rechazada. La comunidad científica y la médica es conservadora y respetuosa con sus teorías, de ahí la resistencia al cambio. No es fácil derribar un paradigma establecido, más aún cuando éste resulta coherente con el cuerpo del conocimiento vigente. Sin embargo, a través del proceso ordenado de experimentación, análisis y divulgación, con la consiguiente repetición del experimento, y de otros nuevos encaminados al mismo propósito con resultados asimilables, su aceptación es cuestión del tiempo necesario para que la comunidad científica reestructure el conocimiento nuevo y lo integre en el cuerpo completo del conocimiento, derribando parte del antiguo cuando es preciso. En todo caso su aceptación universal se consiguió en 12 años, cuando en 1994 la Academia de Ciencias de EEUU lo aceptó y promulgó como verdadero; doce años no son muchos para la aceptación universal de una nueva teoría científica, como tampoco 23 lo son para recibir la mayor distinción en ciencia, el Premio Nobel. En el tiempo que muchas teorías y prácticas tardan en conceptualizarse y traducirse en un comportamiento práctico en la clínica, en el caso del *Helicobacter pylori* se ha transitado un inmenso espacio entre la primera comunicación y la recepción del Premio Nobel de Fisiología y Medicina.

6.1.4- La balanza se inclina

Con el repaso histórico de la secuencia de hechos que llevaron a la aceptación de la teoría bacteriana de la úlcera péptica marcábamos como punto de inflexión el consenso de 1994 del National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos de América, anunciando que la infección por *Helicobacter pylori* desarrolla un papel importante en la patogénesis de la úlcera péptica y recomendando el uso de antibióticos en su tratamiento.

Decididamente, éste es el momento en el que la comunidad científica expresa finalmente su apoyo a la teoría, si bien aún se levantaron voces en contra con posterioridad. En cualquier caso, es el estudio prospectivo doble ciego sobre la recidiva de la úlcera péptica tras la erradicación de la bacteria publicado en *The Lancet* en 1988²⁰¹ el que despeja las dudas de la inmensa mayoría de la comunidad. De hecho, en las gráficas que ilustran la evolución de las publicaciones sobre el tema en cuestión²⁰², puede apreciarse un llamativo aumento de las que relacionan los conceptos de *Helicobacter pylori* y úlcera péptica, muestra indudable del interés suscitado por el susodicho estudio.

De él, como ya hemos mencionado, cabe destacar su riguroso método en diseño y aleatorización, el doble ciego, el diseño en su conjunto; pero aún más sus aplastantes resultados. Con todo ello, es perfectamente comprensible la comunidad científica hubiera de rendirse a lo que no podía ser sino evidente; y que fue definitivamente respaldado por la publicación en 1994 del último trabajo de Marshall y Warren en conjunto, versando sobre el seguimiento a siete años de pacientes ulcerosos tratados mediante erradicación del *Helicobacter pylori*²⁰³.

Con esto, no podemos sino reconocer que la Ciencia, o al menos la Medicina, se

²⁰¹ Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1437-42.

²⁰² Las gráficas se muestran en el apartado 5.2.

²⁰³ Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ, Collins BJ. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow up. *Lancet* 1994 Jan 29;343(8892):258-60.

rinde a los argumentos proporcionados por el experimento, en los términos en los que hablábamos al intentar encontrar una particularidad que caracterizase la Ciencia. En aquel capítulo concluíamos que, aun sin hallar tal particularidad, los científicos somos capaces de continuar progresando. Así pues, desde un punto de vista pragmático, lo que resulta es que a través del experimento, la comunidad científica ha adoptado un nuevo paradigma que explica una realidad, un nuevo constructo que se adapta mejor al conjunto de conocimientos de los que hoy dispone, un nuevo edificio, construido sobre pilotes.

6.2- Sobre el modelo de la explicación

En el tercer capítulo de la Introducción hablábamos sobre los modelos de explicación en Ciencia: deductivo-nomológico, deductivo-estadístico, inductivo-estadístico y de relevancia estadística. Aunque en una primera aproximación puedan parecer áridos y poco prácticos, no son sino el mecanismo por el cual se construyen las explicaciones en Ciencia.

Así pues, el paso siguiente no ha de ser otro que dilucidar cuál es el modelo que sustenta la explicación de la patogénesis de la úlcera péptica que ofrece la teoría bacteriana.

Sobre el primero de los modelos, el deductivo-nomológico, decíamos que a menudo ha sido visto como el modelo “ideal” de explicación en Ciencia; pero también que resulta muy poco operativo en las explicaciones referidas a los sistemas biomédicos (aunque en Medicina puedan existir explicaciones de causalidad determinística, evidentemente éste no es el caso; no existe una ley general sobre la que se apoye la teoría bacteriana de la úlcera péptica); puesto que las condiciones en las que ocurren los hechos son altamente variables, lo que implica procesos total o, al menos, parcialmente estocásticos, requiriendo así de la estadística y sus leyes para la construcción de la explicación.

Son prácticamente las mismas razones las que pueden invocarse para rechazar el modelo deductivo-estadístico. A pesar de la incorporación de la estadística, la lógica deductiva no resulta adecuada en la construcción de una explicación en el momento que no existen leyes generales que rijan la ocurrencia de los fenómenos a explicar, como antes decíamos. De este modo, hemos de ir a buscar otro modelo que funcione en otro sentido.

Conviene recordar que la teoría bacteriana de la úlcera péptica comienza en una observación, la de bacterias espirales en la mucosa gástrica de las biopsias de pacientes aquejados de gastritis y úlcera gastroduodenal; lo cual puede asimilarse a la ocurrencia de una serie de fenómenos de tipo individual, sobre los cuales la explicación de lo que ocurre se hará “con probabilidad” (porque no constituye una ley y porque no dejan de contemplarse las posibles explicaciones alternativas). Esto nos remite inmediatamente a la lógica inductiva, en la cual, si no la ley, la generalización se infiere de los hechos. En el caso de la teoría bacteriana de la úlcera, las condiciones iniciales dadas serían las de la presencia de bacterias espirales en las biopsias de la mucosa gástrica de pacientes en los cuales se conoce la existencia de úlcera péptica. El hecho es que, administrado el tratamiento antibiótico, se produciría la curación; y la explicación causal sería la siguiente: *“es probable que la úlcera péptica esté causada por las bacterias espirales, puesto que al administrar un antibiótico de constatada eficacia frente a ese tipo bacteriano se produjo la curación”*, ilustrando el modelo inductivo-estadístico de la explicación científica.

Veámos, no obstante, al hablar del modelo inductivo-estadístico, que sufre de una limitación que resulta fatal especialmente en el ámbito de los sistemas biomédicos: no podemos realizar un número infinito de observaciones. Es más, en el finito número de observaciones realizadas, no todas resultaron coincidentes: había úlceras sin bacteria. Sería posible, entonces, que la explicación causal para la úlcera fuese otra, que existiesen más circunstancias que se asociasen a la presencia de la bacteria en la causalidad, que la causa de la úlcera fuese la misma que la de la presencia de la bacteria, incluso que la asociación de úlcera y bacteria fuese, simplemente, espúrea.

Con esto, lo que es seguro es que no es el modelo inductivo-estadístico de explicación científica el que sustenta la teoría bacteriana de la úlcera.

Llegados a este punto, de los cuatro modelos de explicación científica que hemos diferenciado sólo nos queda uno, que no es otro que el modelo de relevancia estadística propuesto por Salmon. Veíamos que en su exposición comenzaba diciendo que una explicación no es un argumento, por lo que no requiere necesariamente de la lógica inductiva o deductiva para analizar la relación entre las premisas y la conclusión; de modo que la explicación se construiría a partir de un conjunto de declaraciones de probabilidad, que representan la probabilidad de los miembros de varias subclases epistemológicamente homogéneas poseedores de una propiedad particular y que además poseen otra (por lo que sería necesario incorporar a la explicación un apartado que especifique el compartimento de clase al que pertenece el evento a explicar). Veíamos, en definitiva, que el modelo de relevancia estadística consiste en la partición de la clase en subclases (o compartimentos) epistemológicamente homogéneas sobre la base de cualquier información estadísticamente relevante. Y esto es precisamente la clave de la teoría bacteriana de las úlceras.

Según este modelo, asumimos que los pacientes ulcerosos constituyen una clase. Los pacientes ulcerosos que presentan *Helicobacter pylori* en sus biopsias serían una subclase dentro de la anterior, así como los ulcerosos fumadores, los ulcerosos de determinado sexo o edad, y así sucesivamente, conformando todas las variables que Marshall y Warren incluyeron en su estudio doble-ciego de 1988.

La explicación que resulta es que los pacientes poseedores de una propiedad particular (úlcera) que además poseen otra (presencia de *Helicobacter pylori*) se curan de la primera con el tratamiento erradicador de la segunda; es decir, se curan en función de que exista la segunda; lo que significa que ése compartimento de clase obedece a una explicación causal de la segunda propiedad hacia la primera. Además, resulta que no existen diferencias en la curación en función de otras propiedades que conforman otras subclases (sexo, edad, tabaco...). De este modo, siguiendo los

enunciados de Salmon²⁰⁴, para un caso obtendríamos una explicación como ésta: “La úlcera de A pudo ser causada por el *Helicobacter pylori*, ya que A se curó de su úlcera tras tomar subcitrato de bismuto coloidal y tinidazol, y es sabido que el *Helicobacter pylori* es sensible a tal tratamiento”.

Sobre el estudio de Warren y Marshall, la acumulación de casos que obedecen a la explicación de arriba permite establecer que esa circunstancia (la curación mediante erradicación de la bacteria) es relevante estadísticamente frente a otras circunstancias (el resto de los compartimentos de clase) que resultan no serlo. Eureka.

6.3- Sobre el cambio de paradigma

Tras analizar cómo sucedió todo, y hallar que existe un modelo de explicación científica correcto bajo la teoría bacteriana de la úlcera péptica; aún queda un punto por resolver. Y éste no es otro que el modo en que se operó el cambio de paradigma, desde la teoría antes vigente (que hemos llamado ácido-úlcera) hasta la nueva propuesta por Marshall y Warren.

En el capítulo tercero de la Introducción, además de hablar de los modelos de la explicación científica, hablábamos también de los esquemas de la misma. Aunque semánticamente ambas calificaciones pudiese parecer lo mismo, veíamos al hablar de cada una de ellas que los esquemas expuestos se referían a la explicación en un sentido, por así decirlo, más amplio; en tanto en cuanto abarcan el mecanismo de razonamiento desde la perspectiva de la mente humana. Dicho de otro modo, el modelo responde a la pregunta de cómo se construye la explicación científica; el esquema, a la de cómo la construye el ser humano que es el científico.

Veíamos, al hablar de ellos, que el esquema de la explicación lógica concordaba casi perfectamente con los modelos de explicación deductivo-nomológico, deductivo-

²⁰⁴ Salmon sugirió estos planteamientos a finales de la década de 1960, aparecen desarrollados en su obra de 1984 *Scientific Explanation and the Causal Structure of the World*; y reiterados en el ensayo de 1990 *Four Decades of Scientific Explanation*.

estadístico e inductivo estadístico, precisamente por la vinculación a la lógica que existe en todos ellos, razón invocada por el esquema para justificar el interés del científico por la cuestión a explicar, el mecanismo de explicación y la aceptación de la comunidad científica.

Sin embargo, al discutir sobre los modelos, recurrimos a la tesis de Salmon, arguyendo que una explicación no es un argumento, por lo que no requiere necesariamente de la lógica. Ni siquiera es necesario ir tan lejos, ya que, aun aceptando que la lógica pueda ser parte importante (incluso la que más) de la constitución de una explicación, no podemos conformarnos con darla, simplemente, por única. El científico posee, además de su condición de tal, una dimensión humana, y además, no vive aislado, sino en una sociedad, con todo lo que ello supone²⁰⁵.

Sobre el componente humano de la explicación científica versa fundamentalmente el esquema cognitivo, incluyendo además el concepto de coherencia de la explicación con el resto del conocimiento disponible en un momento dado, necesario para satisfacer el componente unificador de la explicación científica²⁰⁶. Añade, pues, motivación a la lógica: no es ella la que mueve al científico a descubrir algo, a buscar nuevas explicaciones; lo son su propia curiosidad, sus intereses, sus ansias de aprender algo nuevo, las características, en definitiva, propias de la mente humana.

El peso de la sociedad se ve representado en el esquema de la explicación social. Sobre él, decíamos que incurría en el exceso de considerar a la ciencia un mero instrumento productor de conocimiento en respuesta a la demanda social. Evidentemente, está claro que las motivaciones sociales han de tener cierta importancia en la ciencia, pero no toda. Por lo tanto, lo justo es tener a la sociedad en cuenta como un factor más, no el único.

Por tanto, en un intento de concilio, hemos de hallar la forma de reunir la lógica con los aspectos cognitivos de la mente humana y las circunstancias de la sociedad.

²⁰⁵ Tal y como se expone en los capítulos cuarto y sexto de la Introducción.

²⁰⁶ Véase el primer capítulo de la Introducción para recordar los componentes de la explicación científica. Puede consultarse Schaffner KF, *Discovery and Explanation in Biology and Medicine*. The University Chicago Press; 1993. p. 263-5.

Ésta es la pretensión del último de los esquemas que presentábamos; el de la explicación cognitivo-social integrada²⁰⁷. De él decíamos que reúne a los anteriores, aunque la importancia de cada uno sea variable según el caso. Nuestro objetivo ha de ser, pues, dilucidar qué motivos han tenido más o menos peso en el desarrollo del nuevo paradigma en la explicación causal de la úlcera péptica.

Para determinar cómo llegaron Marshall y Warren a elaborar la teoría bacteriana de la úlcera, debemos empezar por el principio. Y éste no es otro que la observación del *Helicobacter pylori*.

Aunque en la entrevista que Warren concedió al diario “El País” en 2011 aseverase aquello de “*Mi descubrimiento no fue una casualidad, como la penicilina de Fleming. Eso no es así. Es verdad que no era algo que estuviera buscando, pero el mérito estuvo en ir más allá y darse cuenta de las implicaciones que eso tenía*”, implícitamente reconoce que la casualidad tuvo algo que ver, a menos en su encuentro microscópico con la bacteria espiral. La *serendipia*, si se quiere aceptar el anglicismo. Porque Warren no estaba buscando una respuesta a una pregunta, ni, en realidad, necesitaba cuestionarse la teoría patogénica de la gastritis y la úlcera péptica entonces vigente. Así pues, la casualidad aparece en el descubrimiento de la úlcera, como lo hace más adelante, cuando se logra el cultivo gracias al olvido de unas placas en la estufa durante las vacaciones de Pascua de 1982; sin embargo no es, evidentemente, el único factor para Warren y Marshall (a los que, por otra parte, de algún modo la casualidad hizo coincidir).

Como propone el esquema cognitivo de la explicación, Marshall y Warren disponían de unas representaciones mentales, que incluyen un conjunto de creencias, y un conjunto de procedimientos mentales. Podemos decir que poseían un conocimiento previo relacionado con la observación que estaban realizando, y la capacidad de analizarla. El conocimiento suficiente para reconocer que estaban viendo una bacteria en la mucosa gástrica (un lugar en el que, en teoría, no debería estar). La curiosidad, al reparar en la repetición de la observación. La lógica, al procesar el hecho de que dos fenómenos asociados pueden mostrar una relación de causalidad (más aun

²⁰⁷ Recordemos que este esquema no deja fuera a la lógica, sino que la incluye en el componente cognitivo, al tratarse de una capacidad de la mente humana.

cuando repararon en el hecho de que las células de la mucosa gástrica se hallaban dañadas, mientras que las que estaban lejos de las bacterias no lo estaban). El conocimiento de que las bacterias pueden producir enfermedades, y que en estos casos pueden ser eliminadas mediante antibióticos hizo el resto. Y procedimientos como la capacidad de análisis estadístico, de diseño de un experimento fueron capaces de producir un nuevo conocimiento.

Sobre el papel de lo social en la teoría de Marshall y Warren también podemos decir algo. Quizá el grupo formado por ellos no exhiba abiertamente nada similar a las “conexiones sociales y relaciones de poder” de las que hablábamos al describir el esquema, pero sí lo hace en cuanto a su pertenencia a la comunidad científica, en lo referente a la aceptación del nuevo conocimiento no sólo por ellos, sino por el resto de esa comunidad y, por extensión, de la sociedad. Buscan, necesitan razones para convencerlos, para convencer al mundo, he ahí una buena motivación. Y lo necesitan por su propio ímpetu científico, pero también, por qué no, por el reconocimiento a su trabajo.

Si bien en la mencionada entrevista en nuestro país se mostraba un Warren ciertamente esquivo con la fama, Marshall se catapultó de Perth a la Universidad de Virginia, donde reconoció múltiples colaboraciones con la industria farmacéutica. Porque sí, el económico es un acicate más para la búsqueda del conocimiento científico, lo que, siempre en su medida, no necesariamente ha de desvirtuarla.

Por otra parte, la publicación de las investigaciones de Marshall y Warren, la difusión en los medios de sus experimentos (especialmente el autoexperimento de Marshall); los convierten en un hecho social, que les hace establecer conexiones con otros grupos, que comienzan a realizar y publicar sus propios experimentos, a producir su propio conocimiento. Los “conversos” a la teoría bacteriana de la úlcera crecen en número, y ejercen en la comunidad científica esa relación de poder que acaba por volcar la balanza social a su favor.

Todo lo anterior puede resultar recurrente respecto a la narración de los hechos. Sin embargo, ha de servir para reflexionar en un sentido muy concreto: el cambio de paradigma de la patogenia de la úlcera péptica no es un proceso azaroso, ni

siquiera necesario, como podemos pensar los que hemos aprendido lo que sabemos de la úlcera después de que se hubiese aceptado esta teoría. Es una secuencia de cambio que obedece a los patrones descritos por la filosofía de la ciencia, que reúne, en definitiva, los valores epistémicos para que podamos tomarla como cierta. O al menos, útil. De momento.

A modo de epílogo podemos decir que la aceptación de la teoría bacteriana de las úlceras de Warren y Marshall sólo desplaza a las causas consideradas en la concepción anterior de la úlcera en cuanto a importancia. Supone una incorporación a la causalidad conocida de la úlcera, situándose como primer factor sin anular completamente por ello a los anteriores, que deber seguir siendo tenidos en cuenta en los casos de úlcera sin infección por *Helicobacter pylori*.

Con la bacteria espiral, la úlcera péptica pasa a ser considerada una enfermedad de etiología multifactorial, con un factor causal principal capaz de situarla entre las enfermedades infecciosas, algo completamente impensable en la década de los 70 y principios de los 80. Unos pocos años, algo insignificante en la Historia de la Medicina, han bastado para derribar un paradigma y construir uno nuevo. Es por ello que no estamos sino ante una auténtica revolución científica, una de las últimas que ha habido en el campo de la medicina, conseguida a través de la observación del mundo (en este caso microscópico), y del desarrollo de una nueva explicación científica a través del experimento, construido fundamentalmente en forma de ensayo clínico.

Para ser más exactos, más que estar ante una revolución científica que afecta a todos los ámbitos del conocimiento, estamos ante una revolución médica, también de las más recientes, entre las más importantes, pues ha cambiado radicalmente el tratamiento de la enfermedad, haciéndolo, apoyado en la nueva teoría, más seguro y eficaz; distinto, porque consigue evitar en la mayoría de los casos la cirugía que antes con relativa frecuencia no podía eludirse.

En medicina, por la diversidad heterogénea de los distintos componentes disciplinarios de naturaleza teórica y práctica que componen su cuerpo doctrinal, una

revolución no tiene habitualmente el formato kuhniano de cambio total de paradigma, sino que suele afectar a algún aspecto de la nosología, piedra angular de la teoría y la práctica médicas; sus cambios sustantivos implican consecuentemente cambios importantes en la teoría y prácticas de la medicina (en fisiología, en clínica, en terapéutica, etc.) pero no su total derrocamiento y sustitución. E incluso los cambios en la arquitectura del saber médico (el árbol conceptual) no tienen por qué afectar sustantivamente a algunos elementos que pasan a desempeñar otros roles en dicha estructura, como ha ocurrido con la teoría ácida en la patogenia de la úlcera.

Hoy en día la úlcera péptica es considerada una enfermedad multifactorial, cuya primera causa es la infecciosa. Los estados hipersecretorios existen, los déficits en los mecanismos de reparación también, no eran, en su existencia, conceptos erróneos. La verdadera diferencia radica en la gran diferencia en la frecuencia relativa de la bacteria espiral en su patogenia, que obliga en clínica a su despistaje antes de cualquier otro procedimiento, y a su erradicación antes de cualquier otra maniobra. Y a la cura del paciente con ello en la mayoría de los casos.

La reflexión ante la teoría bacteriana de las úlceras es obligada, pues, para el médico. La observación de una bacteria de forma espiral, el desarrollo de una explicación para ese hecho, la demostración experimental, han cambiado un paradigma de la Ciencia y una concepción de la Medicina; y, con ello, la vida de los enfermos. Una bacteria, cómo algo tan pequeño puede cambiar el mundo.

7- Conclusiones

1- La teoría ácida de la úlcera estuvo fuertemente consolidada hasta los años ochenta del siglo XX. Las conjeturas sintomatológicas, las evidencias observacionales, la respuesta a los tratamientos y los ajustes a la explicación según diferentes teorías biológicas y de filosofía de la ciencia, la consolidó como una explicación causal aunque no lo era.

2- La investigación generada por la observación del doctor Warren conduce a dos hechos relevantes:

a) La descripción taxonómica de una nueva variedad patogénica de germen digestivo –el *Helicobacter pylori*.

b) La demostración de la asociación causal ente su presencia y la gastritis y la úlcera.

3- El cumplimiento de la sistematización de Loeffler de los postulados de Koch confirma la hipótesis de causalidad del *Helicobacter pylori* para la gastritis. Si bien no se cumplen en el caso de la úlcera, los ensayos clínicos que muestran una fuerte asociación entre el tratamiento antibiótico-erradicador y la curación de la úlcera fueron suficientes para la aceptación de la hipótesis de causalidad para la comunidad científica; en el marco de la corriente del nuevo experimentalismo.

4- El descubrimiento del *Helicobacter pylori* se ajusta al modelo de “descubrimiento genial”, pero requirió la construcción de un *Cluster* interdisciplinar para llevar a cabo diferentes fases del estudio. Puede considerarse un ejemplo de fecundidad de la colaboración científica.

5- El descubrimiento fue posible en un Hospital de Australia por las siguientes razones:

a) Un patólogo experimentado de plantilla realiza una observación que refrenda en observaciones repetidas y le otorga significado.

b) Ocurre en un hospital docente adscrito a la Western University, una de las 8 mejores de Australia con una organización de fomento de la investigación.

c) La actividad de formación de residentes facilita la colaboración de Warren y Marshall y el impulso de investigaciones más amplias.

d) La disponibilidad de metodología de ensayo clínico doble ciego bien establecida otorga a la investigación clínica la mayor capacidad explicativa.

6- El modelo de explicación que mejor se ajusta a la relación úlcera-*Helicobacter pylori* es el de relevancia estadística de Salmon, según el cual la asociación guarda relación causal en el subtipo de úlceras que responden a tratamiento. Esta causalidad no se propone como explicación única de la producción de úlcera y gastritis, ni objeta en contra de que existan otras causas ulcerogénicas.

7- El ejemplo analizado aporta también información sobre aspectos sociológicos de la ciencia, tanto por las legitimaciones externas de las investigaciones como por la repercusión mediática de la exposición de Marshall al *Helicobacter pylori* y la resistencia a la nueva teoría de los científicos más conservadores.

8- Limitaciones

Al final de todo, ha de ser la reflexión. Y fruto de ella hallo, siendo objetiva, que estas líneas han de servir para disculparme por, seguramente, haber cometido más de un error desde el punto de vista de la Filosofía, de la Epistemología, de la Lógica, de la propia Matemática. Los aspectos vinculados, pues, a la Estadística, la Lógica, la Epistemología, y otras más, han precisado de un estudio con algo de recuerdo y mucho de novedad, que seguramente no ha sido lo bastante profundo como para considerarse óptimo.

Seguramente me excuse, si no en todo, al menos en parte, mi condición de científica práctica. Soy, en esta medida, el sujeto que hace uso de lo anteriormente expuesto, el que busca explicaciones a fenómenos que suceden continuamente en su entorno. Soy pues, uno de los que buscan la causa, la explicación, la propia Ciencia aun sin saber demasiado sobre ella. Así pues, la pretensión de estas reflexiones no es, evidentemente, postular sobre Filosofía, ni sobre Lógica; ni siquiera sobre Ciencia o la propia Medicina; sino una vocación de servicio encaminada a la praxis de la penúltima con especial hincapié en lo que de ella le toca a la última: sirva todo lo anterior para que ser conscientes de lo difícil que es poder decir, al menos en Biología y Medicina que un fenómeno es causa de otro; condición necesaria para comenzar el proceso de construcción de una explicación capaz de cambiar la Ciencia, la Medicina y su práctica.

En lo referente al segundo componente de la hipótesis, que versa sobre si el descubrimiento del *Helicobacter pylori* supuso cambio revolucionario en la Medicina y su praxis y las razones para considerarlo tal; las limitaciones vienen dadas por la propia naturaleza del estudio: en todo análisis retrospectivo existe necesariamente una pérdida de información relativa al propio paso del tiempo.

Por otra parte, entra dentro del terreno cercano a lo imposible leer todas las publicaciones existentes a tenor del *Helicobacter pylori*, lo que supone, indudablemente, una pérdida de información añadida. Por ello, nos remitimos al

análisis de los artículos del grupo y aquellas publicaciones de otros que fueron relevantes para ellos, dejando un poco al margen las publicaciones de otros grupos afines y de sus detractores, cuya opinión se halla recogida en conjunto.

Así pues, debe entenderse que la presente tesis recoge aquello de la Filosofía de la Ciencia que resulta imprescindible para la comprensión de la explicación científica, el cambio de paradigma en Ciencia y su repercusión en la misma y en la Medicina, en su praxis y en la propia sociedad. Del mismo modo, recorre la historia de la teoría bacteriana de la úlcera péptica remitiéndose a los hechos necesarios para comprender el alcance de la revolución que supuso para Ciencia y Medicina.

The Lancet · Saturday 16 June 1984

UNIDENTIFIED CURVED BACILLI IN THE STOMACH OF PATIENTS WITH GASTRITIS AND PEPTIC ULCERATION*

BARRY J. MARSHALL J. ROBIN WARREN

*Departments of Gastroenterology and Pathology,
Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia*

Summary Biopsy specimens were taken from intact areas of antral mucosa in 100 consecutive consenting patients presenting for gastroscopy. Spiral or curved bacilli were demonstrated in specimens from 58 patients. Bacilli cultured from 11 of these biopsies were gram-negative, flagellate, and microaerophilic and appeared to be a new species related to the genus *Campylobacter*. The bacteria were present in almost all patients with active chronic gastritis, duodenal ulcer, or gastric ulcer and thus may be an important factor in the aetiology of these diseases.

Introduction

GASTRIC spiral bacteria have been repeatedly observed, reported, and then forgotten for at least 45 years.¹⁻³ In 1940 Freedburg and Barron stated that "spirochaetes" could be found in up to 37% of gastrectomy specimens,⁴ but examination of gastric suction biopsy material failed to confirm these findings.⁵ The advent of fiberoptic biopsy techniques permitted biopsy of the antrum, and in 1975 Steer and Cohn-Jones observed gram-negative bacilli in 80% of patients with gastric ulcer.⁶ The curved bacilli they illustrated were said to be *Pseudomonas*, possibly a contaminant, and the bacteria were once more forgotten. The repeated demonstration of these bacteria in inflamed gastric antral mucosa prompted us to do a pilot study in twenty patients. Typical curved bacilli were present in over half the biopsy specimens and the number of bacteria was closely related to the severity of the gastritis. The present study was designed to confirm the association between antral gastritis and the bacteria, to discover associated gastrointestinal diseases, to culture and identify the bacteria, and to find factors predisposing to infection.

*Based on paper read at Second International Workshop on Campylobacter Infections (Brussels, 1983).

Patients and Methods

Patients

All patients referred for gastroscopy on clinical grounds were eligible for the study which continued until there were 100 participants who gave informed consent and in whom biopsy was considered to be safe. The study was approved by our hospital's human rights committee.

Questionnaire

Where possible patients completed a clinical questionnaire designed to detect a source of infection or show any relationship with "known" causes of gastritis or *Campylobacter* infection, rather than give a detailed account of each patient's history. The emphasis was on animal contact, travel, diet, dental hygiene, and drugs, rather than symptoms.

Endoscopy

The gastroscopies were done by colleagues at the Royal Perth Hospital. Participants fasted for at least 4 h before endoscopy. An Olympus GIF-K fiberoptic gastroduodenoscope was used. Routine biopsies were done when indicated. For the study two extra specimens were taken from an area of intact antral mucosa, at a distance from any focal lesion such as an antral ulcer. When the mucosa appeared inflamed the specimens were taken from a red area, otherwise any part of the antrum was used. One biopsy was immediately fixed in phosphate-buffered formalin for histological examination, the other was placed in chilled anaerobic transport medium and taken to the microbiology laboratory within 1 h. In a few cases an extra specimen was taken for ultrastructural examination.

The gastroenterologist dictated his report soon after the endoscopy. We had not planned to analyse these reports so a standard terminology was not used and no special attention was paid to minor endoscopic lesions. Findings of doubtful clinical significance, such as mild endoscopic gastritis or duodenogastric bile reflux, may thus have been under-reported. (Hereafter the term "gastritis" refers to a histological grade of chronic gastritis unless stated otherwise.) Before we analysed the data, the endoscopy reports were coded for the major diagnoses.

Histopathology

Sections were stained with haematoxylin and eosin (H & E) and graded for gastritis (by J. R. W.) as 0 (normal), inflammatory cells rarely seen; 1 (normal), lymphoid cells present but within normal limits and with no other evidence of inflammation (see below); 2 (chronic), chronic gastritis; or 3 (active), active chronic gastritis.

Gradings were based solely on the type of inflammatory cells. Other types of mucosal change, such as gland atrophy or intestinal metaplasia, were noted separately, but were not used as evidence of inflammation. "Chronic gastritis" indicated inflammation with no increase in polymorphonuclear leucocytes (PMNs). There were either increased numbers of lymphoid cells or normal cell numbers with other evidence of inflammation such as oedema, congestion, or cell damage. The term "active" was used to indicate an increase in PMNs.⁸ The gastritis was considered active if a few PMNs infiltrated one gland neck or pit, if occasional PMNs were scattered throughout the superficial epithelium, or if there was an obvious increase in PMNs in the lamina propria.

Later, sections stained with Warthin-Starry silver stain were examined for small curved bacilli on the surface epithelium. Numbers of bacteria were graded as 0, no characteristic bacteria; 1, occasional spiral bacteria found after searching; 2, scattered bacteria in most high-power fields or occasional groups of numerous bacteria; or 3, numerous bacteria in most high-power fields.

Microbiology

Tissue smears were Gram stained and examined for curved bacilli resembling *Campylobacter*. The remaining tissue was minced, plated on non-selective blood and chocolate agar, and cultured at 37°C under microaerophilic conditions as used for *Campylobacter* isolation.⁹ At first plates were discarded after 2 days but when the first positive plate was noted after it had been left in the incubator for 6 days during the Easter holiday, cultures were done for 4 days.

Analysis of Results

Questionnaires, gastroscopy reports, and histopathology and microbiology results were coded independently in separate departments. Complete results for individual patients were not known until the statistician had received all the data. The findings were tested for positive correlation with the presence of either bacteria or gastritis, by the chi-squared method. Fisher's exact test of significance was used for all the 2 x 2 tables in this paper.

Results

In 12 weeks 184 patients were examined by the gastroenterology unit. Of the 84 patients excluded, 5 refused consent, 4 had contraindications to biopsy, and 75 patients, mostly unbooked cases, could not be invited to participate. These patients closely matched the study group for age, sex, and incidence of peptic ulcers (table I).

Questionnaires

99 patients completed the questionnaires. The only symptom which correlated with gastritis or bacteria was "burping" which was more common in patients with bacteria ($p=0.03$) or gastritis ($p=0.007$). This association remained when patients with peptic ulcer were excluded. None of the other questionnaire responses showed any relationship to the presence of gastric bacteria or gastritis.

Endoscopy

There was a very close correlation between both gastric ulcer and duodenal ulcer and the presence of the bacteria (table II). Most patients with peptic ulcer also had gastritis (29/31; $p=0.0002$).

TABLE I—COMPARISON OF PARTICIPANT'S WITH EXCLUDED PATIENTS

	Study group (n=100)	Exclusions (n=84)
Mean age (range)	55 (20-88) yr	57 (18-88) yr
Males	63 (63%)	55 (65%)
Females	37 (37%)	29 (35%)
Gastric ulcer	22 (22%)	19 (23%)
Duodenal ulcer	13 (13%)	8 (10%)

TABLE II—ASSOCIATION OF BACTERIA WITH ENDOSCOPIC DIAGNOSIS

Endoscopic appearance*	Total	With bacteria	p
Gastric ulcer	22	18 (77%)	0.0086
Duodenal ulcer	13	13 (100%)	0.0004
All ulcers	31	27 (87%)	0.0005
Oesophagus abnormal	34	14 (41%)	0.996
Gastritis†	42	23 (55%)	0.78
Duodenitis†	17	9 (53%)	0.77
Bile in stomach	12	7 (58%)	0.62
Normal	16	8 (50%)	0.84
Total	100	58 (58%)	

*More than one description applies to several patients (eg, 4 patients had both gastric and duodenal ulcers).

†Refers to endoscopic appearance, not histological inflammation.

TABLE III—HISTOLOGICAL GRADING OF GASTRITIS AND BACTERIA

Gastritis	Bacterial grade				Total
	Nil	1+	2+	3+	
Normal*	29	2	0	0	31
Chronic	12†	9	7	1	29
Active	2	5	15	18	40
Total	43	16	22	19	100

*Gastritis grades 0 and 1 normal.

†1 case showed bacteria on gram stained smear.

TABLE IV—RELATION BETWEEN GASTRITIS AND BACTERIA IN PATIENTS WITHOUT PEPTIC ULCER

Gastritis	Bacteria		Total
	No	Yes	
Normal	28	1	29
Chronic	8	12	20
Active	2	18	20
Total	38	31	69

Histopathology

Gastritis could usually be graded with confidence at 10x magnification. There was some difficulty with about 25 cases where the changes were mild or the specimens were small, superficial, or distorted. To ensure that gradings were reliable, single H & E sections from the last 40 cases were examined "blind" by another pathologist who agreed with the presence or absence of gastritis in 36 cases (90%), and gave an identical grading in 32.

Gradings for bacteria by silver staining were more straightforward. The bacteria stained well and were easily differentiated from contaminant bacteria or debris. Silver staining was the most sensitive method of detecting the spiral bacteria. Silver stained sections and Gram stained smears were both done in 96 cases and spiral bacteria were seen in 56 of them; 32 with both stains, 23 with silver alone, and 1 with the Gram stain alone.

The correlation between gastritis and bacteria, defined by Gram and/or by silver staining, was remarkable (table III). Gastritis was present in 55/57 biopsy specimens with bacteria ($p=2 \times 10^{-12}$). When the 31 patients with peptic ulcer were excluded, the correlation persisted, implying that the presence of bacteria was not secondary to an ulcer crater (table IV).

Microbiology

Specimens for culture were received from 96 patients, all of whom were culture positive, all being seen with Gram and silver staining also. No spiral bacteria were grown from the 11 cases, probably because the cultures were discarded for



Electron micrograph from a mucosal biopsy with active chronic gastritis.

Upper: many profiles of sectioned pyloric campylobacter are located on the luminal aspect of mucin-secreting epithelial cells; plasma membranes are intact, but indented and almost devoid of microvilli (bar = 1 μ m).

Lower: at higher magnification groups of transversely and longitudinally cut sheathed flagella are visible (arrows; bar = 100 nm).

The bacteria were S-shaped or curved gram-negative rods, 3 μ m \times 0.5 μ m, with up to 1½ wavelengths. In electron micrographs they had smooth coats and there were usually four sheathed flagella arising from one end of the cell. They grew best in a microaerophilic atmosphere at 37°C, a campylobacter gas-generating kit was sufficient (Oxoid, BR56). Moist chocolate or blood agar was the preferred medium. Growth was evident in 3 days as 1 mm diameter non-pigmented colonies. In artificial media the bacteria were usually larger and less curved than those seen on Gram stains of fresh tissue. They formed coccoid bodies in old cultures. The bacteria were oxidase +, catalase +, H₂S +, indole -, urease -, nitrate -, and did not ferment glucose. They were sensitive to tetracycline, erythromycin, kanamycin, gentamicin and penicillin, and resistant to nalidixic acid. DNA base analysis gave a guanine + cytosine content of 36 mol%, a value in the range for campylobacters.

Sources of Bias

The patient sample was from a defined population with gastric symptoms expected to have some gastroenterological abnormality. The biopsy tissue studied was from apparently intact mucosa—ie, not the sort of specimen a pathologist usually sees. We attempted to limit bias by making the study consecutive and blind, and were partly successful. The study was not strictly consecutive since 84 patients had to be excluded. However, gastroscopy reports and laboratory investigations were completed serially and usually independently ("blind") except that clinically relevant

material was sent (to J. R. W.) with study biopsies, mainly from casts of gastric ulcer. However, an independent blind assessment of gastritis in 40 cases matched the study results well.

Discussion

The spiral bacteria of the human gastric antrum have never been cultured before, and their association with active chronic gastritis has not been described. They are a new species closely resembling campylobacters morphologically and in respect of atmospheric requirements and DNA base composition, but their flagellar morphology is not that of the genus *Campylobacter*.⁷ Campylobacters have a single unsheathed flagellum at one or both ends of the cell whereas the new organism has four sheathed flagella at one end.^{7,10} If it is premature to talk of '*Campylobacter pyloridis*'¹¹ perhaps the name '*pyloric campylobacter*' will do to define the site where these organisms are commonly found and to indicate the similarity to known *Campylobacter* spp.

There was no well-defined clinical syndrome associated with pyloric campylobacter. Only "burping" was significantly associated. Others have described this symptom in patients with non-ulcer dyspepsia and PMN infiltration of the antrum is also common in such patients.^{12,13} We expected abdominal pain to correlate with pyloric campylobacter or gastritis, but it did not. Perhaps, since most patients undergoing gastroscopy have pain (75% in our study) the question "Do you have abdominal pain—yes or no?" was too general.

Much of the questionnaire was designed to select likely sources or causes of pyloric campylobacter infection. For example, bacteria might have colonised patients who already had gastritis and were taking antacids, milk, or cimetidine, thus impairing their "gastric acid barrier" and predisposing them to infection.¹⁴ Animal contact and carious teeth were also considered as sources of infection. Campylobacters are commensals of domestic and farm animals (*C. coli*, *C. jejuni*), and they also inhabit the human mouth (*C. sputorum* ss *sputorum*).¹⁵ We found no evidence that any of these factors predisposed to the infection.

The absence of a relation between "known causes" of gastritis and the presence of histological gastritis has been noted by others. For example, analgesic abusers often have no gastritis, even when a gastric ulcer is present;¹⁶ alcohol consumption is not clearly related to gastritis;¹⁷ the quantity of bile in the stomach (duodenogastric reflux) is not obviously related to the state of gastric mucosa;¹⁸ autoimmune disease is an unlikely cause, since gastric autoantibodies are uncommon except in pernicious anaemia, where the main histological changes are in the body of the stomach, not the antrum.¹⁹ Gastric ulcer seems an unlikely primary cause of antral gastritis because the gastritis remains after successful treatment of the ulcer with cimetidine or carbenoxolone, and gastritis is just as common in patients with duodenal ulcer as with gastric ulcer.^{5,20-23} Thus, the aetiology of chronic gastritis remains uncertain.

We have found a close association between pyloric campylobacter and antral gastritis. When PMN infiltrated the mucosa the bacteria were almost always present (38/40). In the absence of inflammation they were rare (2/31), suggesting that they are not commensals. The bacteria were not cultured unless the patient had histological evidence of both gastritis and pyloric campylobacter. We know of no other disease state where, in the absence of complicating factors such as ulceration (table IV), bacteria and PMNs are so intimately related without the bacteria being pathogenic.

How does pyloric campylobacter survive? The bacteria were usually in close contact with the mucosa, often in grooves between cells, within acinus-like infoldings of the epithelium or within the mucosal pits (figure). The surface mucus coating was superficial to the bacteria and any foreign material or organisms from the oral flora were present above the mucus, rarely mixed with it, and not beneath it: the mucus appeared to form a stable layer over the spiral bacteria. The antrum secretes mainly mucus, and the deeper levels of the surface mucus coating are slightly alkaline.²⁴ Thus pyloric campylobacter grows in a near-neutral environment, in close contact with the mucosa and protected from the bactericidal gastric juice. The absence of these bacteria from past reports of gastric microbiology may be because only gastric juice was cultured.^{25,26} Even salmonellae cannot survive the low intragastric pH for more than a few minutes.¹⁴ Where gastric biopsy material has been cultured,^{5,27,28} microaerophilic techniques were not used and pyloric campylobacter did not grow.

Peptic ulcer was the only endoscopic finding associated with histological gastritis and pyloric campylobacter. This was surprising since the bacteria were not prominent on gastric ulcer borders and in duodenal ulcer no correlation would be expected. Perhaps the mucus coating is deficient or unstable near ulcer borders, thus allowing damage to the bacteria as well as the mucosa. Within a few millimetres of an ulcer, both pyloric campylobacter and gastritis were usually present. Other studies have shown continuing gastritis after ulcer healing with cimetidine and we have observed the persistence of pyloric campylobacter colonisation in such

patients. The failure of the H₂ receptor antagonists to stop ulcer relapse is attributed to an underlying ulcer drain which is unaffected by therapy. A bacterial aetiology of continuing gastritis, could be the explanation. The drain may be a myth. Of ulcer-healing agents the only one thought to improve relapse rates is tripotassium dicitrate bismuthate.²⁹ This compound is bactericidal to pyloric campylobacter and in patients treated with it the gastritis improved and the bacteria disappeared.²⁰

The aetiology of peptic ulceration is unknown but until now a bacterial cause has not really been considered. We have found colonisation of the gastric antrum with pyloric campylobacter in over half of a series of cases at routine endoscopy. The bacteria were present almost exclusively in patients with chronic antral gastritis and were also common in those with peptic ulceration of the stomach or duodenum. Although cause-and-effect cannot be proved in a study of this kind, we believe that pyloric campylobacter is aetiological related to chronic antral gastritis and, probably, to peptic ulceration also.

We thank Dr T. E. Waters, Dr C. R. Sanderson, and the gastroenterology unit staff for the biopsies, Miss Helen Royce and Dr D. I. Anon for microbiological studies, Mr Peter Rogers and Dr L. Sly for supplying the C data, Dr J. A. Armstrong for the electron microscopy, Dr R. Chan for reviewing slides, Miss Joan Bot for the silver stains, Mrs Rose Rendell of the Medical Statistics Unit UWA, and Ma Maureen Humphries, secretary, for travel support, Fremantle Hospital.

Correspondence should be addressed to B. M., Department of Microbiology, Fremantle Hospital, PO Box 480, Fremantle 6160, Western Australia.

REFERENCES

- Doenges JL. Spirochaetes in gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938; 38: 516-38.
- de S. Anatomic structure of the gastric mucosa. In: Heidel US, Cady CP, eds. *Handbook of physiology*, section 6: Alimentary canal, vol II, section 1. Washington DC: American Physiological Society, 1967: 705-41.
- Fung WP, Papadimitriou JM, Metz LR. Endoscopic, histological and ultrastructural correlations in chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1978; 71: 269-79.
- Freedburg AS, Barron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am J Dig Dis* 1940; 7: 443-45.
- Palmer ED. Investigation of the gastric spirochaetes of the human. *Gastroenterology* 1954; 27: 218-20.
- Stee HW, Collins-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut* 1975; 16: 580-97.
- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-75.
- Whitehead R, Truelove SC, Gear MWL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972; 25: 1-11.
- Kaplan RL. Campylobacter. In: Lenette E, Bolows A, Hausler WJ, Tenover JC, eds. *Manual of clinical microbiology*, 3rd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1980: 235-41.
- Peat PJ. Electron microscopy of *Campylobacter jejuni*. *J Med Microbiol* 1979; 12: 283-85.
- Skirrow MB. Taxonomy and biotyping: Morphological aspects. In: Pearson AD, Skirrow MB, Rowe B, Davies JR, Jones DM, eds. *Campylobacter* II. Proceedings of the Second International Workshop on Campylobacter Infections. London: Public Health Laboratory Service, 1983: 36.
- Greig GP, Card WL, Beattie AD, Holden RJ, James WB, Knill-Jones RP, Lutz RW, Spiegelhalter D. Ulcer-like dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17 (suppl 2): 9-15.
- Greenlaw R, Sheehan DG, Deluca V, Miller D, Myerson D, Myerson J. Gastroenteritis: a broader concept of peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 660-72.
- Gianella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: Studies in vivo and in vitro. *Gut* 1972; 13: 251-56.
- Basser MJ, Reller LB. Campylobacter enteritis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1444-52.
- MacDonald WC. Correlation of mucosal histology and aspirin intake in chronic gastric ulcer. *Gastroenterology* 1973; 65: 381-89.
- Wolff G. Does alcohol cause chronic gastritis? *Scand J Gastroenterol* 1970; 5: 289-91.
- Goldner FH, Boyce HW. Relationship of bile in the stomach to gastritis. *Gastroenterology* 1976; 72: 197-99.
- Whitehead R. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. In: Bennington JL, ed. *Major problems in pathology*, Vol III, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1979: 15.
- Gilmore HM, Forrest JAH, Pettes MR, Logan RFA, Heading RC. Effect of short and long term cimetidine on histological duodenitis and gastritis. *Gut* 1978; 19: 981.
- McIntyre RLE, Piris J, Truelove SC. Effect of cimetidine on chronic gastritis in gastric ulcer patients. *Aust NZ J Med* 1982; 12: 106.
- Schrager J, Spink R, Mitra S. The antrum in patients with duodenal and gastric ulcers. *Gut* 1967; 8: 497-508.

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for *Campylobacter pyloridis*: Correlation with Presence of *C. pyloridis* in the Gastric Mucosa

C. Stewart Goodwin, Elizabeth Blincow,
 Graeme Peterson, Chris Sanderson, Wendy Cheng,
 Barry Marshall, J. Robin Warren,
 and Ross McCulloch

From the Departments of Microbiology, Gastroenterology,
 and Pathology, Royal Perth Hospital,
 Perth, Western Australia, Australia

Antibody to *Campylobacter pyloridis* was measured by ELISA in the sera of 160 patients from whom gastric biopsy specimens were also obtained. The antigen was an acid-glycine extract of *C. pyloridis*, and titers ranged from 80 to 22,000 ELISA units (EU). Of 117 patients in whom *C. pyloridis* was detected microbiologically or histologically, 87 (74%) had a titer ≥ 300 EU, and only one had a titer < 150 EU. Of 43 patients in whom *C. pyloridis* was not detected, only two (5%) had a titer > 300 EU. Thus, for a titer of 300 EU the ELISA test had a specificity of 97% and a sensitivity of 81%. At 150 EU the specificity was 78%, and the sensitivity was 99%. Histological diagnosis of active chronic gastritis was associated with a high median ELISA titer (485 E), chronic gastritis with a much lower titer (150 EU), and normal histology with a titer of 110 EU. Discriminating use of this serological test could be of assistance to detect *C. pyloridis* in the gastric mucosa.

The name *Campylobacter pyloridis* has now been validated [1] for the campylobacter-like spiral bacteria first cultured at Royal Perth Hospital in 1982 from specimens of the gastric antral mucosa obtained by endoscopic biopsy [2, 3]. This new organism may be the etiologic agent in gastritis-associated dyspeptic disease and most cases of duodenal ulcer [4], and possible pathogenic mechanisms have been delineated [5]. Thus in patients with nonulcer dyspepsia, when the presence of *C. pyloridis* is indicated by detecting specific antibody, an attempt at curative antibacterial therapy may be justified. A discriminatory serological test could replace the difficult and expensive procedures such as upper gastrointestinal endoscopy and biopsy, which are presently required to demonstrate the presence of *C. pyloridis* in the stomach. However, as Svedheim [6] has stated, "the antigen is crucial in diagnostic serology." For *Campylobacter jejuni*, an acid-glycine extract in an ELISA is the most satisfactory preparation [6-8], but for *C. pyloridis* the antigens for serological tests in published reports were sonicated whole bacteria [9-11] or bacteria killed with formalin [12, 13]. Some healthy volunteers had histologi-

cal gastritis and *C. pyloridis* in their stomachs [14]. In this study, serological results were obtained with an acid-glycine extract of *C. pyloridis* in an ELISA assay, and from every patient, a gastric biopsy specimen was obtained and examined microbiologically and histologically.

Materials and Methods

Bacterial strain and antigen preparation. The antigen was prepared from a pool of 11 isolates of *C. pyloridis* obtained from the gastric mucosa and included strains 11637 and 11638 from the National Collection of Type Cultures (London). The preparation of the antigen and the ELISA technique were similar to those described for *C. jejuni* by Blaser and Duncan [8]. Isolates were grown on heated blood agar with IsoVitalEX® 1% (BBL Microbiology, Cockeysville, Md) for three days at 37 C in a *Campylobacter* gas mixture [15]. Bacterial cells were harvested in sterile distilled water, washed twice in sterile distilled water, and suspended in 0.2 M glycine-hydrochloride buffer (pH 2.2) at a concentration of 0.1 g (wet weight) of cells to 2.5 ml of buffer. Suspensions were stirred at 25 C for 15 min and centrifuged at 11,000 g for 15 min at 4 C. The supernatant was retained, and the pH was neutralized with sodium hydroxide. The supernatant was dialyzed against sterile distilled water for 24 hr at 4 C. The protein was filtered by using the Amicon Diafiltration system membrane type UM10 (Amicon, Dan-

Received for publication 28 April 1986, and in revised form 2 September 1986.

This work was supported by a grant from the Royal Perth Hospital Research Foundation.

Please address requests for reprints to Dr. C. S. Goodwin, Microbiology Department, Royal Perth Hospital, Box X 2213, GPO Perth, Western Australia, Australia.

C. pyloridis ELISA Antibody

vers, Mass), and protein concentrations were determined by the Lowry technique [16]. Preparations were stored at -20°C until use. Before coating the ELISA trays, we diluted the concentrated antigen preparation in 0.5 M carbonate buffer (pH 9.6) to give a final concentration of $2.5\ \mu\text{g}$ of protein/ml. Polyvinyl chloride, "high activity" microtiter, flat-bottomed plates (Flow Laboratories, McLean, Va) were coated with the diluted antigen preparation by adding $0.2\ \text{ml}$ to each well. The plates were covered and incubated for $24\ \text{hr}$ at 4°C . Each well was then aspirated dry and refilled with $0.3\ \text{ml}$ of PBS containing thimersol-Tween[®] 20 plus gelatin ($1\ \text{mg}/\text{ml}$). The plates were kept at 4°C until use.

Proteins in the antigen. Protein profiles of the acid-glycine preparation were examined by discontinuous SDS-PAGE, as described by Laemmli [17]. After centrifugation at $6,000\ \text{g}$ for $15\ \text{min}$, the supernatant was heated at 100°C for $5\ \text{min}$ with a disintegration buffer that gave a final concentration of $50\ \text{nmol}$ Tris hydrochloride (pH 6.8), 5% beta-mercaptoethanol (vol/vol), 2% SDS (wt/vol), 10% glycerol (vol/vol), and 0.01% bromophenol blue. The proteins were separated on a SDS-PAGE gel system [17] that consisted of a 3% stacking gel and a 6% - 18% gradient gel. Electrophoresis was performed at $500\ \text{V}$ for $4\ \text{hr}$ with cooling, and the gels were stained with coomassie blue. The molecular weights of the peptides resolved were calculated on the basis of a calibration curve of marker proteins.

Patients, biopsy specimens, and sera. The patients were consecutive referrals to the Gastroenterology Unit at Royal Perth Hospital from September 1984 to August 1985, from whom endoscopic biopsy specimens were obtained. Patients who had been treated with antibiotics or antacid were excluded from the study. One hundred sixty patients were entered in the trial, including 101 men and 59 women with an age range of 20-85 years. The mean age for the men was 53 years, and mean age for the women was 48 years. Endoscopic biopsy specimens were obtained and cultured for *C. pyloridis* on a selective medium in a microaerophilic environment, as previously described [15]. One specimen was taken for microbiological culture and one specimen for histological diagnosis and detection of spiral bacteria. Serum specimens were stored at -20°C , but 66 specimens were studied unfrozen for the presence of IgM antibodies to *C. pyloridis* and were then studied again after being frozen at -20°C .

ELISA. For the ELISA, optimal dilutions of all

reagents were determined by checkerboard titration. Antigen-labeled plates were removed from 4°C and brought to room temperature ($\sim 23^{\circ}\text{C}$) before use. Wells were washed three times with PBS containing thimersol-Tween 20. Each test serum was diluted 1:100 in serum diluent (PBS containing thimersol-Tween 20 with $5\ \text{mg}$ of bovine gammaglobulin/ml and $1\ \text{mg}$ of gelatin/ml). A $100\text{-}\mu\text{l}$ sample of each test serum dilution was added in triplicate to the microtiter plate and incubated for $90\ \text{min}$ at 25°C in an incubator to maintain a stable temperature. Wells were aspirated and washed three times with $0.3\ \text{ml}$ of PBS containing thimersol-Tween 20. Peroxidase-labeled goat antibody to human IgA, IgG, and IgM (heavy- and light-chain specific) was used at a dilution of 1:16,000, and specific conjugates were used as follows: IgG, 1:50,000; IgM, 1:4,000. All conjugates were obtained from Kirkegaard-Perry Labs, Maryland. Conjugates were appropriately diluted in PBS containing thimersol with $20\ \mu\text{g}$ of bovine serum albumin/ml and $1.0\ \text{mg}$ of gelatin/ml, and $100\ \mu\text{l}$ was added to each well and was placed in an incubator for $90\ \text{min}$ at 25°C . Wells were washed three times with PBS containing thimersol-Tween 20, and then twice with PBS containing only thimersol. A $100\ \mu\text{l}$ sample of substrate consisting of $2,2'$ -azino-di-(3-ethyl-benzthiazoline) sulfonate with 0.005% hydrogen peroxide was added to each well and incubated at 25°C for $15\ \text{min}$. The reaction was stopped with $50\ \mu\text{l}$ of 0.001% wt/vol sodium azide in $0.1\ \text{M}$ citric acid. Plates were read within $2\ \text{hr}$ on a Titertek Uniscan[®] (Flow Laboratories, Sydney, Australia) at $405\ \text{nm}$. This machine allowed a single blank well to be used to make a baseline measurement.

Each plate contained dilutions of three control sera that had to meet stringent requirements for the plate to be accepted. One control was the calibration serum consisting of a pool of 11 positive sera with high titers of antibody. This was diluted from 1:50 in doubling dilutions to 1:12,800, which allowed the construction of a standard curve as described under analysis of data below. The second control was a pool of 14 negative sera that was put on each plate in duplicate at a dilution of 1:100, and the reading of these wells had to be <0.1 absorbance units for the plate to be accepted. The third control was a "weakly positive" serum that was diluted at 1:400 and assayed in three wells. The results were analyzed as described below. Before the procedure was accepted, the weakly positive serum was tested in 18 plates to ensure reproducibility.

Inhibition assay. To assess the specificity of our test, we incubated a pool of sera with high positive titers in four aliquots at 37 C for 30 min—one with 10 µg of the *C. pyloridis* extract and the three others with an acid-glycine extract of *C. jejuni*, *Campylobacter fetus*, or *Escherichia coli*. After incubation, 200-µl samples of the serum were doubly diluted from 1:10 to 1:320 and placed in triplicate wells; the ELISA was performed as described above.

Calculation of ELISA. The absorbance readings obtained for each of the dilutions of the calibration serum were used to construct a standard curve in the following manner. The highest dilution of the serum, 12,800, was arbitrarily designated as being equal to one ELISA unit (EU), and with the dilution factor of 100, this gave a result of 100 EU. The results were plotted as absorbance versus dilution of serum (figure 1). The 12 results usually covered a range of absorbances from 0.1 to 1.2 and were entered onto a programmed calculator. The plate was accepted if the correlation coefficient of this standard curve was >0.980. For each test serum done in triplicate the results were calculated from the standard curve by linear regression analysis and expressed in EU [18]. The mean of the weak positive control serum was 359 EU, with a standard error of 85.5 EU. For the sera of patients without *C. pyloridis*, the upper limit of two standard deviations from the mean was 300 EU.

Results

Inhibition assay. The effect of different acid-glycine extracts on the titer of *C. pyloridis* antibody in a highly positive serum is shown in figure 2. First, it can be seen that the *C. pyloridis* acid-glycine ex-

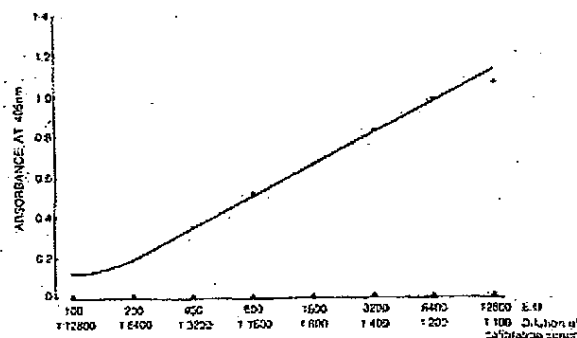


Figure 1. Standard curve of calibration serum used in the ELISA test.

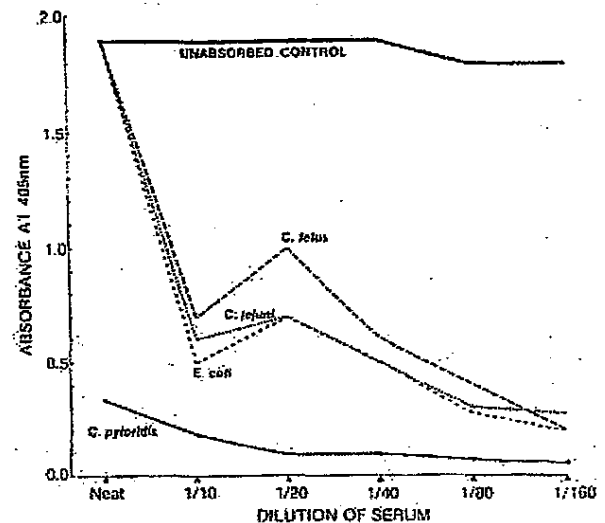


Figure 2. The effect of adsorption by acid-glycine extracts of four different bacteria on optical densities of serum that contained antibodies to *Campylobacter pyloridis*.

tract adsorbed out antibody in the positive control serum. Second, at 1:20 and 1:40 there was a greater than fourfold difference in absorbance between *C. pyloridis* and the other three extracts. These results also indicate, however, a degree of cross-reactivity between antibodies to *C. pyloridis* and extracts from the other bacterial species tested.

Protein bands in the ELISA antigen. The SDS-PAGE profile of the acid-glycine extract of *C. pyloridis* is shown in figure 3. A major triplet of protein bands was observed at 57 kDa, 62 kDa, and 64 kDa, with lesser bands at 24.5 kDa, 28 kDa, 33 kDa, and 84 kDa.

Detection of *C. pyloridis* by culture and histology and histological diagnosis. For the 160 patients in the study, *C. pyloridis* was detected by culture or histology in 117 (73%) of the patients. In one patient, histology failed to reveal the organism, but *C. pyloridis* was cultured from the biopsy specimen (table 1). *C. pyloridis* was not detected in 43 (27%) of the patients. The histological diagnosis of active chronic gastritis, as defined by Whitehead [19] and Marshall and Warren [2], was made in 107 patients, and *C. pyloridis* was detected in all of these patients. Chronic gastritis without activity was present in 31 patients, and in 10 (32%) of these, *C. pyloridis* was detected. There were 22 patients with normal histology of the gastric mucosa, and in none of these was *C. pyloridis* detected.

ELISA results. In our polyclonal ELISA test,

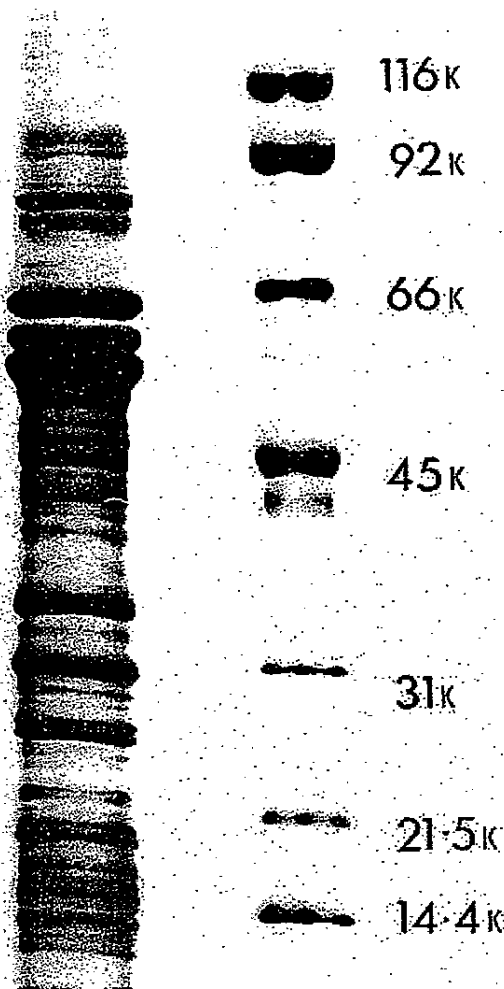


Figure 3. SDS-PAGE profiles of the acid-washed preparation used in the ELISA.

there was a linear relation between the reciprocal serial dilutions of the highly positive pooled serum and absorbance (figure 1) in the region from 200- to 6,400-fold serum dilutions. We found that serum IgA was not detected by our antigen; sera sent to us by Dr. Kaldor (Fairfield Hospital for Communicable Diseases, Melbourne), which apparently containing high titers of IgM antibody, had low titers, whether tested unfrozen or frozen.

ELISA titers of serum antibody. The ranges of titers in patients in whom *C. pyloridis* was or was not detected are shown in figure 4. There is a highly significant statistical difference between these two

Table 1. Histological and endoscopic diagnoses related to detection of *C. pyloridis* and ELISA titers

Diagnoses	No. in group	No. with <i>C. pyloridis</i> detected	Median titer (EU)
Active chronic gastritis			
Duodenal ulcer	61	61	415
Gastric ulcer	20	20	685
No ulcer	26	26	965
Chronic gastritis	31*	10	150
Normal histology	22†	0	110

NOTE. Among patients with active chronic gastritis and a duodenal ulcer, none had <150 EU and 41 had >300 EU. Among patients with active chronic gastritis and a gastric ulcer, none had <150 EU and 15 had >300 EU. Among patients with active chronic gastritis and no ulcer, none had <150 EU and 21 had >300 EU. Among patients with normal histology, 15 had <150 EU and two had >300 EU.

* Four of these patients had ulcers.

† Two of these patients had ulcers.

groups (Student's $t = 3.04$, $P < .002$). In the 43 patients in whom *C. pyloridis* was not detected, only two (5%) had a titer >300 EU, and 28 (65%) had a titer <150 EU; only three had a titer >250 EU. Of the 117 patients in whom *C. pyloridis* was detected, 86 (74%) had a titer >300 EU, 94 (80%) had a titer >250 EU, three a titer of 150 EU, and one patient had a titer of 100 EU. Thus, at a cut-off point of

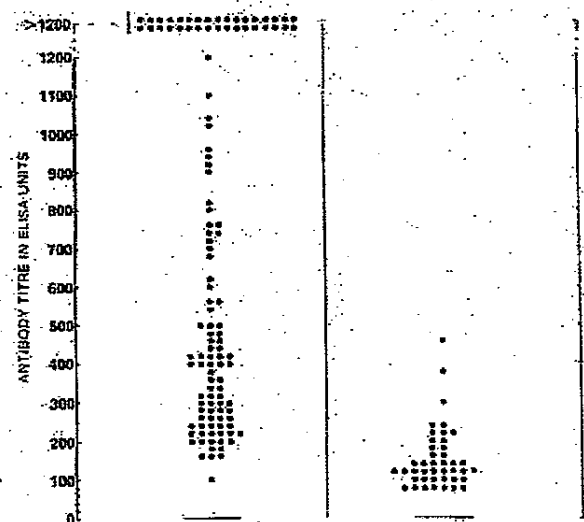


Figure 4. Serum titers of antibody to *Campylobacter pyloridis* in patients from whom a gastric antral biopsy specimen was examined for *C. pyloridis*. Left, titers when *C. pyloridis* was detected; right, titers when *C. pyloridis* was not detected.

300 EU, our assay produced very few false-positive results. At 300 EU our test had a specificity of 97%, a sensitivity of 81%, a predictive positive value of 98%, a predictive negative value of 57%, and an efficiency of 86%. At a cut-off point of 150 EU our assay produced very few false-negative results. At 150 EU our test had a sensitivity of 99%, a specificity of 78%, a predictive positive value of 91%, a predictive negative value of 98%, and efficiency of 62%. Thus at 300 EU, our ELISA test showed good specificity, and at 150 EU the test showed good sensitivity.

Relation between ELISA titers and the histological and endoscopic diagnoses. Among the 107 patients with active chronic gastritis, 61 had a duodenal ulcer, 20 had a gastric ulcer, and 26 did not have an ulcer. Among 31 patients with chronic gastritis, only four had an ulcer; among 22 patients with normal histology, only two had an ulcer. The median ELISA titers are shown in table 1. In the patients with chronic gastritis the median titer was 150 EU, which was much lower than the median titer of those with active chronic gastritis regardless of whether the patient had a duodenal ulcer (median, 415 EU), gastric ulcer (median, 685 EU), or no ulcer (median, 965 EU). Patients with normal histology had the lowest median titer, 110 EU. There were only five titers >6,000 EU, and to avoid weighting the statistical analysis, we estimated these titers to be 6,000 EU; the titers of those with active chronic gastritis were very significantly higher than those with chronic gastritis ($t = 3.13, P < .002$). The titers of patients with duodenal ulcers and active chronic gastritis were significantly lower than those with active chronic gastritis but no ulcer ($t = 2.36, P < .02$).

Among the 64 patients with a duodenal ulcer, only one had normal histology, and two had chronic gastritis; the titers of these three patients ranged from 80 to 220 EU. Among the 23 patients with gastric ulcers, only one had normal histology, and two had chronic gastritis; the titers of these patients ranged from 110 to 555 EU.

Discussion

A serological method to detect the presence of *C. pyloridis* should not give a high-positive result when *C. pyloridis* cannot be detected. Before a serological method is used for surveys it should be checked by the means we have used in this study, namely the analysis of gastric biopsy specimens for the presence of *C. pyloridis*. Apparently healthy

volunteers have been found to have histological gastritis in the stomach, and *C. pyloridis* has been detected [14]. Therefore, the definition of a healthy individual must be made on histological and microbiological grounds and not on the absence of symptoms. Patients with nonulcer dyspepsia [5] have seen a doctor and been assured that they have no organic disease, but frequently are found to have gastritis and *C. pyloridis* infection.

Among the patients in whom *C. pyloridis* was not detected, the upper limit of two standard deviations above the mean of their titers was 300 EU; in patients with a titer >300 EU, *C. pyloridis* was nearly always found in the gastric antrum. When the titer was <150 EU, *C. pyloridis* was rarely found. With regard to titers between 150 and 300 EU, some patients may have falling titers because of the natural healing process [20], or healing may have been aided by undeclared antibacterial treatment such as bismuth tablets (bismuth is effective against *C. pyloridis* [4]). Some patients may have a relatively low titer if their infection has only just begun. In this study, there were nine patients with titers between 250 EU and 300 EU, and in only one of these was *C. pyloridis* not detected. Thirty-four (21%) of our 160 patients had a titer between 150 and 250 EU, and in 24 (71%) of these thirty-four patients, *C. pyloridis* was detected. There were two patients with a titer >300 EU in whom we could not detect *C. pyloridis*; they were each a close relative of a patient with peptic ulcer and *C. pyloridis* in the stomach. Among the patients who were excluded from the study because of prior antibacterial or antipeptic ulcer treatment, there were two patients who had apparently received cimetidine or sucralfate. In the patient who received cimetidine, *C. pyloridis* was not detected, but he had an antibody titer of 5,750 EU. In the patient who received sucralfate, *C. pyloridis* was also not detected, and the antibody titer was 1,030 EU.

We investigated the possibility that the higher ELISA titers in our patients would be associated with the most severe inflammation histologically. However, among the 107 patients with active chronic gastritis, severe inflammation was found in the biopsy specimens of patients with low ELISA titers, between 200 EU and 300 EU, and some patients with high titers had only mild or moderately severe inflammation in their biopsy specimens.

An acid-glycine extract of *C. jejuni* has been found to be more reliable than are other antigenic preparations for the serological diagnosis of infection with

that organism [6-8]. Despite the evidence that antibody to *C. pyloridis*, as measured in our ELISA, did show some evidence of cross-reactivity with the extracts of *C. jejuni*, *C. fetus*, and *E. coli*, there were nevertheless very few false-positive ELISA results.

Other antigens and methods have been reported for serological tests for *C. pyloridis*. A passive hemagglutination test with sonicated *C. pyloridis* as the antigen has been reported [10], but we have found that unsensitized erythrocytes hemagglutinated as readily as sensitized erythrocytes. An ELISA method with formalin-killed whole bacteria as the antigen [12, 13] detected high titers in apparently healthy contacts [12]. A CF method was used with an antigen that was "a thick suspension of organisms" harvested from a three-day culture [11]; a CF method was also used with sonicated *C. pyloridis* as antigen, but 12 of 78 patients negative for *C. pyloridis* were found to have a high titer of antibody [21]. The antibodies to *C. pyloridis* detected in healthy contacts of patients with peptic ulcer may be protective antibodies; immunoblot analysis may reveal whether different antigens are involved in the serological response of healthy contacts compared with patients with *C. pyloridis*.

A serological test can be made more reliable by using stringent controls. We used an additional control to those of Blaser and Duncan [8], namely a calibration serum on each plate, and for the plate to be accepted, a correlation coefficient ≥ 0.980 was required. This serum allowed us to record our results in a standardized fashion rather than directly as absorbances (OD).

The ELISA titers among our patients mirrored closely the histological diagnosis of active chronic gastritis, chronic gastritis, or normal histology. Table 1 shows that among the 31 patients with chronic gastritis the median titer was only 150 EU, whereas among the three groups with active chronic gastritis the median titers were 415 EU, 685 EU, and 965 EU. Among those with normal histology the median titer was only 110 EU. We regard these results as confirmation of the significance of the histological diagnosis of active chronic gastritis in relation to *C. pyloridis* infection. Price et al. [22] stated that in their study the incidence of *C. pyloridis* was similar in patients with chronic or active chronic gastritis. We question this observation and suggest that these authors have set their normal range for neutrophil infiltration too high, so that they relegated patients with active chronic gastritis to their chronic gastritis

group. When active gastritis is absent in the gastric mucosa, neutrophils are almost completely absent. These authors may not have obtained biopsy specimens from sites similar to ours, or their selection of patients may have been different.

In addition to the presence of specific serum antibody in patients in whom *C. pyloridis* can be detected, the presence of local antibody in biopsy specimens would confirm that *C. pyloridis* is a genuine pathogen and not merely a commensal. Wyatt et al. [23] have reported that in vivo coating of *C. pyloridis* by host IgA was present in all 83 cases of active gastritis, and coating of bacteria with IgG or IgM was significantly correlated with activity of the gastritis and was rarely seen in the absence of neutrophil infiltrate.

Our conclusions from this study are that symptomatic patients who have a titer <150 EU will be highly unlikely to have *C. pyloridis* in the stomach, and patients with a titer >300 EU are very likely to have the organism in the stomach. As with any serological test there will be patients with intermediate results, and it is particularly these patients who will need an endoscopic examination to determine whether *C. pyloridis* is present.

References

1. Anon. Validation of the publication of new names and new combinations previously effectively published outside the IJSB. List no. 17. International Journal of Systematic Bacteriology 1983;35:223-5.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-5.
3. Marshall BJ, Royce H, Amear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, Armstrong JA. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. Microbios Letters 1984;25:83-8.
4. Marshall BJ, McCochie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. Medical Journal of Australia 1985;142:439-44.
5. Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. J Clin Pathol 1986;39:353-65.
6. Svedhem A, Gunnarsson H, Kaijser B. Diffusion-in-gel enzyme-linked immunosorbent assay for routine detection of IgG and IgM antibodies to *Campylobacter jejuni*. J Infect Dis 1983;148:82-92.
7. Kosunen TU, Rautelin H, Pitkanen T, Pönkä A, Pettersson T. Antibodies against an acid extract from a single campylobacter strain in hospitalized campylobacter patients. Eur J Infect 1983;14:189-91.
8. Blaser MJ, Duncan DJ. Human serum antibody response to *Campylobacter jejuni* infection as measured in an enzyme-linked immunosorbent assay. Infect Immun 1984;44:292-8.

9. Kaldor J, Tee W, McCarthy P, Watson J, Dwyer E. Immune response to *Campylobacter pyloridis* in patients with peptic ulceration. *Lancet* 1985;921
10. Marshall BJ, McGeehe DB, Francis GJ, Uddley PJ. Pyloric campylobacter serology. *Lancet* 1984;2:281
11. Jones DM, Lessells AM, Eldridge J. Campylobacter like organisms on the gastric mucosa: culture, histological, and serological studies. *J Clin Pathol* 1984;37:1002-6
12. Hutchinson DN, Bolton FJ, Hinchcliffe P, Holt AW. Distribution in various clinical groups of antibody to *Campylobacter pyloridis* detected by ELISA, complement fixation and microagglutination tests [abstract no. 188]. In: Pearson AD, Skirrow MB, Lior H, eds. *Campylobacter III*. Proceedings of the Third International Workshop on Campylobacter Infections. London: Public Health Laboratory Service, 1985:185
13. Rathbone BJ, Wyatt JL, Worsley BW, Trejdosiewicz LK, Heatley RV, Losowsky MS. Immune response to *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* 1985;1:1217
14. Langenberg M-L, Tytgat GNJ, Schipper MEL, Rietra PJGM, Zanen HC. Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* 1984;1:1348
15. Goodwin CS, Blincow BD, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:1127-31
16. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75
17. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227:680-5
18. Kurstak E. Progress in enzyme immunoassays: production of reagents, experimental design, and interpretation. *Bull WHO* 1985;63:793-881
19. Whitehead R. Gastritis. In: Major problems in pathology. Vol 3. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. Philadelphia: WB Saunders, 1985:41-58
20. Goodwin CS, Armstrong JA. Will antibacterial chemotherapy be efficacious for gastritis and peptic ulcer? *J Antimicrob Chemother* 1986;17:1-4
21. McNulty CA, Crump B, Ghearty J, Davis M, Donovan IA, Melikian V, Wise R. The distribution of and serological response to *Campylobacter pyloridis* in the stomach and duodenum. In: Pearson AD, Skirrow MB, Lior H, eds. *Campylobacter III*. Proceedings of the Third International Workshop on Campylobacter Infections. London: Public Health Laboratory Service, 1985:174-5
22. Price AB, Ley J, Dolby JM, Dunscombe PL, Smith A, Clark J, Stephenson ML. *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease: microbiology, pathology, and scanning electron microscopy. *Gut* 1985;26:1183-8
23. Wyatt JL, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric campylobacter in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1986;39:863-70

The Lancet · Saturday 24/31 December 1988

PROSPECTIVE DOUBLE-BLIND TRIAL OF DUODENAL ULCER RELAPSE AFTER ERADICATION OF *CAMPYLOBACTER PYLORI*

BARRY J. MARSHALL¹ C. STEWART GOODWIN²
 I. ROBIN WARREN¹ RAYMOND MURRAY¹
 ELIZABETH D. BLINGOW² STEPHEN J. BLACKBURN¹
 MICHAEL PHILLIPS¹ THOMAS H. WATERS¹
 CHRISTOPHER R. SANDERSON¹

¹Department of Gastroenterology, Microbiology, Histopathology, and Pharmacy, Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia, and ²Center for Advanced Studies in Health Sciences, Curtin University, Perth

Summary 100 consecutive patients with both duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection were followed up to see whether eradication of *C. pylori* affected ulcer healing or relapse. Patients were randomly assigned to 8 weeks of treatment with cimetidine or colloidal bismuth subcitrate (CBS), with tinidazole or placebo being given concurrently from days 1 to 10, inclusive. Endoscopy, biopsy, and culture were done at entry, in weeks 10, 22, 34, and 62, and whenever symptoms recurred. There was no maintenance therapy. *C. pylori* persisted in all of the cimetidine-treated patients and in 95% of those treated with cimetidine/tinidazole, but was eradicated in 27% of the CBS/placebo group and 70% of the CBS/tinidazole group. When *C. pylori* persisted, 61% of duodenal ulcers healed and 84% relapsed. When *C. pylori* was cleared 92% of ulcers healed ($p < 0.001$) and only 21% relapsed during the 12 month follow-up period ($p < 0.0001$).

Introduction

The association between peptic ulcer disease and antral gastritis has been well described and is especially strong for duodenal ulcers (DU).¹ When we observed that over 90% of our DU patients were colonised with *Campylobacter pylori*,^{2,3} we suspected that the bacterium caused the disease. This view was strengthened by observations that colloidal bismuth subcitrate (CBS, [De-Nol, Gist Brocades, Delft, Holland]), which inhibits the growth of *C. pylori*, led to healing of duodenal ulcers as effectively as did the H₂

receptor antagonists and prevented duodenal ulcer relapse.^{4,5}

In a pilot study, we observed long-term eradication of *C. pylori* in some patients treated with CBS antibiotic combinations.⁶ Here we describe how we tested the hypothesis that persistence of *C. pylori* after ulcer healing is related both to active chronic gastritis and ulcer relapse.

Methods

Patient Selection

Patients had to have a duodenal or pyloric canal ulcer at endoscopy of at least 3 mm diameter, aged 18 to 75 years and apart from their DU, be in good health. Those known to have taken bismuth-containing drugs, antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or corticosteroids in the month before diagnosis were excluded, and these drugs were forbidden for the duration of the study, except as required for the treatment regimen. Patients who had undergone gastric surgery more extensive than a selective vagotomy and pyloroplasty, had gastric ulcers greater than 3 mm diameter, or had a contraindication to gastric biopsy were also excluded. Female patients were required to practise contraception during the treatment phase of the study. The study was approved by the Royal Perth Hospital Human Rights Committee in June, 1984, and conducted at the hospital between April, 1985, and August, 1987.

Endoscopy and Biopsy

Four biopsy specimens were taken from antral mucosa 3 cm proximal to the pylorus. The first specimen was for a rapid urease test (CL Otest, Delta West, Perth),⁷ the second specimen was for microbiological examination, and the other two were for histological examination. Two biopsy specimens were also taken from the duodenal cap for histological examination: one from intact duodenal mucosa away from the ulcer, the other from the distal border of the ulcer.

If the CL Otest on the first antral biopsy specimen indicated the presence of urease (*C. pylori* present) the patient was randomly assigned to one of the trial therapies. If the CL Otest was negative, the patient was given a consecutive study number but no therapy was assigned until proof of *C. pylori* infection was obtained on histological examination or culture. If *C. pylori* was not detected by histology or culture (1 patient), the patient was removed from the study and treated conventionally.

Doctors who managed the patients were blinded to the histology and microbiology findings except for those required for

8626/8627 © The Lancet Ltd. 1988

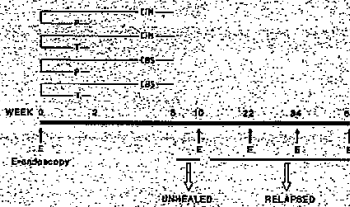


Fig 1—Study design.

randomisation. Endoscopic and laboratory findings were not revealed to patients unless they had completed, or were being removed from, the study.

Histology Methods

Pathology specimens were placed in buffered formal saline, mounted in paraffin, and stained with haematoxylin and eosin (H&E) for general cytology and histology, and with Giemsa and also Warthin Starry (WS) stains to show the bacteria.

The H&E section was graded under low and medium power for gastritis, as previously described.⁸ Polymorphonuclear neutrophil leucocytes (PMNs) and mononuclear leucocytes (monos) were scored 0 to 3. A gastritis "grade" of 0-6 was obtained by adding these scores.

All specimens were then examined for the presence of *Campylobacter*-like organisms (CLO) in the H&E, Giemsa, and WS stained sections.

For microbiological examination, a corner of the specimen was cut off with a sterile scalpel blade and a gram stain of that material was examined for CLO. The remainder was ground and cultured on selective and non-selective media for 6 days.⁸ *C. pylori* organisms were identified as gram-negative curved rods which produced catalase, urease, and oxidase. The susceptibility of each isolate to tinidazole was determined as reported elsewhere.⁹

Randomisation and Therapy

Patients were stratified for gender, age, smoking, and duration of ulcer disease. Within each group, the four therapies were assigned in random order. Patients received either cimetidine (CIM), 400 mg twice a day, or colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol) one tablet four times a day (480 mg bismuth per day, calculated as Bi₂O₃). CBS was given on an empty stomach, 30 min to 1 h before meals and at bedtime. Patients also received either tinidazole (T) 500 mg twice a day (Fasign[®], Pfizer, Sydney), or an identical placebo (p) from the first to the tenth day of therapy. The four treatment groups were cimetidine/placebo (CIM/p), cimetidine/tinidazole (CIM/T), CBS/placebo (CBS/p), and CBS/tinidazole (CBS/T).

To blind the endoscopist to the temporary staining of the mouth and stools seen in some patients who take CBS, all therapy was withdrawn for 14 days before the second endoscopic examination at week 10. Patients with probable ulcer symptoms and/or ulcer craters were withdrawn from the study. Patients who were well and whose ulcers had healed were examined by endoscopy and biopsy 22, 34, and 62 weeks after entry (fig 1). There was no maintenance therapy, and patients were cautioned not to take antibiotics, amacids, or bismuth-containing drugs.

During therapy, problems with medication (eg, severe pain or possible side-effects) were managed over the telephone by the pharmacist who had usually not seen the patient but who did have access to the treatment codes. After therapy, if symptoms recurred, they also called the pharmacist (if available) or the investigators in an emergency. As far as possible there was no communication between patients and the chief investigator, so that the ulcer drug given remained investigator-blind.

Before each endoscopic examination the patient, with the aid of a research assistant, completed a symptom questionnaire and Zung depression scale.¹⁰ Vital signs were then recorded, a brief physical examination was done, and a blood sample was drawn for *C. pylori* serology.¹¹

Completion Criteria

Patients completed the study if they had an ulcer (unhealed ulcer or relapse documented endoscopically) at any time after completing therapy; if their symptoms persisted during and after therapy, or recurred (symptomatic relapse); or if they remained ulcer-free and symptom-free and completed the follow-up period of 12 months (fig 1).

Study Design and Analysis

At each evaluation, *C. pylori*-positive (CP+) patients were defined as those in whom the bacteria were detected by culture or histology. *C. pylori*-negative (CP-) patients were those in whom *C. pylori* was not detected by culture or histology.

For the statistical analysis and tables, patients were grouped as healed/unhealed at 10 weeks (second endoscopy), and relapsed/not relapsed at 62 weeks (1 year post-treatment). Patients with healed ulcers but persistent ulcer symptoms at the second endoscopy were therefore grouped as "healed DU" and "symptom relapse 0 weeks after healing".

For comparison of the treatment groups at baseline, a one-way analysis of variance was used for continuous variables and a χ^2 test was used for nominal or ordinal scale variables. Life-table analysis was done using the survival analysis available on the SAS package. The results obtained were consistent with significance values calculated with a Fisher's exact test, so for simplicity only the latter values are cited in the text. Histology grades were compared with Wilcoxon's test.

Results

Of 107 consecutive eligible patients with duodenal ulcer, 7 were withdrawn from the study because *C. pylori* could not be detected on histological examination or culture. Thus 100 patients were randomised to therapy. There were no major differences between the four treatment groups (table 1).

All except 2 patients completed all aspects of the study: 1 man did not attend for his second (week 10) endoscopy because he felt well and had taken a job in the outback; 3 weeks later, during an apparent ulcer relapse with vomiting episodes, he had a myocardial infarction. Barium meal revealed a duodenal ulcer crater 1.5 cm in diameter and *C. pylori* was found at endoscopy in week 23. For the analysis he was classed as CP+, healed, with subsequent relapse in week 15. A second man left Australia, but before his departure in week 29 he was endoscopically and clinically normal with a CP- biopsy.

Effect of Therapy on *C. pylori* and Gastritis

CIM/p had little effect on *C. pylori*. All 22 patients taking only cimetidine had the organism at the second and subsequent evaluations (table 1). CIM/T eradicated

TABLE 1—BASELINE COMPARISON OF PATIENTS

Variable	CBS/p (n=22)	CBS/T (n=27)	CIM/p (n=22)	CIM/T (n=29)	All groups (n=100)
Male sex (%)	16 (72%)	19 (70%)	17 (77%)	19 (66%)	
Smokers (%)	12 (55%)	15 (56%)	13 (59%)	15 (52%)	
Previous ulcer (%)	20 (90%)	25 (93%)	19 (86%)	24 (83%)	
Mean age (yr)	46.6	46.3	42.2	47	45.4
Mean duration of disease (yr)	8.5	14.0	10.8	12.6	11.5
Duration of current episode (wk)	3.6	4.6	6.5	2.9	4.53
Pain score (0-10) at entry	3.8	3.5	3.1	5.1	3.8
Ulcer diameter (mm)	11.8	13.2	12.0	9.2	11.5

Significance of difference between groups for pain score at entry 0.1, $p > 0.2$ for all other variables.

TABLE II—HEALING AND RELAPSE DATA BY THERAPY AND BY *C. PYLORI* STATUS AFTER THERAPY

Group (n)	Unhealed/ healed at 10 wk	Relapsed			Well (%)
		3 mo	6 mo	12 mo	
CIM/p					
CP+ (22)	9/13	9	2	1	11/5%
CP- (9)	0	0	0	0	0/1
CIM/T					
CP+ (28)	7/21	13	2	3	3/14%
CP- (1)	0/1	0	0	0	1/1
CBS/p					
CP+ (15)	7/8	5	2	0	1/32%
CP- (5)	0/5	1	0	0	4/1
Recrudescence (1)	0/1	0	0	0	1/1
Reinfected (1)	0/1	0	0	0	1/1
CBS/T					
CP+ (7)	5/2	0	0	0	2/56%
CP- (19)	2/17	2	1	1	13/1
Recrudescence (1)	0/1	0	1	0	0/0
All CP+ cases (72)	23/44	27	6	4	7/10%
All CP- cases (25)	3/23	3	1	1	18/72%
Recrudescence (2)	0/2	0	1	0	1/1
Reinfection (1)	0/1	0	0	0	1/1
Column totals (100)	30	30	8	5	27

C. pylori in only 1 of 29 patients (4%). The antibiotic failed because a trimidazole-resistant isolate emerged in nearly all cases in which CBS was not being taken concurrently (see below).

CBS/p led to clearance of *C. pylori* in 7 of 22 patients (32%). Recrudescence of infection occurred in 1 patient, so the eradication rate for CBS/p was 27% (6/22), which was significantly better than that obtained with CIM/T ($p=0.02$, or CIM/p ($p=0.01$)). CBS/T cleared the infection in 20 of 27 patients (74%), and 19 of these patients remained CP- during follow-up—these findings were significantly better than the result obtained with cimetidine ($p<0.0001$) or CBS alone ($p<0.01$). When the initial *C. pylori* isolate was sensitive to trimidazole in vitro, the bacterium was eradicated by the CBS/T combination in 85% of cases.*

Of the 28 patients cleared of *C. pylori* at the 10-week biopsy, 3 were later found to have *C. pylori*: 1 man given CBS/p was CP+ at the 22-week study. He had oesophagitis with mild symptoms but did not have a relapse. A woman given CBS/T became CP+ at 22 weeks and began to have symptoms at 25 weeks. We believe that these 2 patients had recrudescence infections and that the 10-week biopsy specimens, immediately after treatment, gave false-negative results. They were included in the healing analysis as CP- after therapy but were excluded from the relapse analysis. One reinfection occurred. A man given CBS/p was CP- at the 10- and 22-week endoscopies, but histological evidence of gastritis and *C. pylori* were noted at the 34-week study. He remained well and completed the study. He was included in

both the healing and relapse analyses and grouped with the CP- patients (ie, patients in whom *C. pylori* was eradicated by therapy).

Clearance of *C. pylori* organisms resulted in improvement in the histology. PMN scores decreased from 1.79 to zero in patients cleared of *C. pylori* ($p<0.0001$). In contrast, PMN scores were unchanged in patients with persistent infection (average grade after therapy 1.74 [SD 0.62]). Mononuclear cell scores also improved significantly, falling from a mean of 2.5 (0.5) to 1.6 (0.5) in patients cleared of *C. pylori*, but not changing in patients with persistent infection ($p<0.001$) (fig 2).

Ulcer Healing

Healing occurred in 92% of patients in whom *C. pylori* was not detected at the 10-week endoscopy, whereas only 61% of patients with persistent *C. pylori* healed (43/71) ($p=0.001$).

Ulcer and Symptom Relapse

There were 70 patients with healed ulcers at the 10-week endoscopy, 35 of whom had received cimetidine. During the 12-month follow-up period, relapse occurred in 12 of 13 CIM/p patients (92%) and 18 of 22 CIM/T patients (82%) (fig 3). This difference was not significant. The relapse rate for all cimetidine-treated patients was thus 86% in 12 months.

In the CBS/p-treated group, 8 of 15 had a relapse (53%). The relapse rate was less than that in the combined cimetidine groups ($p=0.027$). In this group, all 7 patients whose ulcers did not heal were found to be still CP+ ($p=0.037$). In those whose ulcers healed but were still CP+, relapse then occurred in 87% (7/8), whereas only 17% (1/6) of CP- cases relapsed ($p<0.026$) (table II).

Of 20 patients whose ulcers healed with CBS/T only, 5 went into relapse (25%). This was clearly better than the result in the combined cimetidine groups ($p<0.0001$). Although maintenance of remission was commoner with CBS/T than with CBS/p, the difference was not significant ($p=0.15$). However, if with unhealed ulcers and relapses patients were combined for analysis as "treatment failures", CBS/T therapy was superior to CBS/p (12/27 failed vs 17/22, $p=0.04$).

The observed differences in relapse between the four treatment groups could be accounted for by *C. pylori*. Excluding the 2 patients with recrudescence infection, relapse

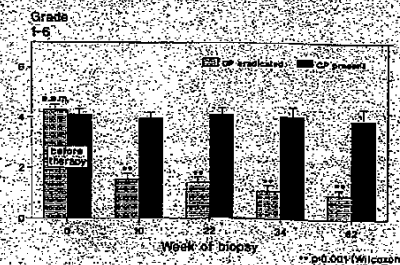


Fig 2—Effect of eradication of *C. pylori* on gastritis grade.

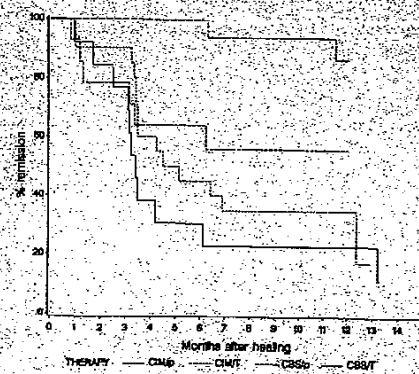


Fig 3—Effect of treatments on relapse.

1440

THE LANCET, DECEMBER 24/31, 1988

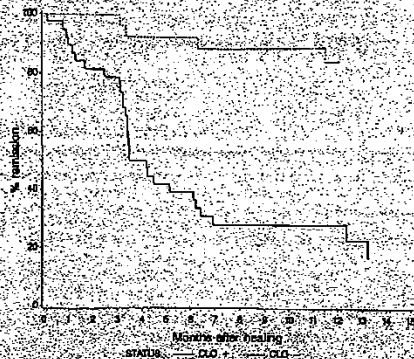


Fig 4—Differences between CP+ and CP- groups of relapse.

occurred in 84% of CP+ patients (37/44) but in only 21% (5/24) of the CP- patients ($p < 0.0001$) (fig 4).

The clinical picture at relapse was more acute and severe in CP+ than in CP- patients. 5 CP- patients with relapse completed the study at the appointed follow-up endoscopy times; none of them had symptoms severe enough to warrant endoscopy. In contrast, 8 of the 38 CP+ patients who went into relapse required an additional endoscopic examination because of severe ulcer symptoms ($p = 0.033$).

Of the 2 patients with recrudescence infection, 1 went into relapse. The second, and also the relapsed patient, completed the full 12-month follow-up period.

Sex, age, smoking, and history of a previous ulcer had no significant effect on relapse provided *C. pylori* had been eradicated (table III). 28 patients with three or more of these risk factors did not relapse more often when *C. pylori* had been eradicated. In contrast, of 16 CP+ patients with three or more risk factors the relapse rate was 100% ($p = 0.04$). Relapse was also more common in CP+ patients if they smoked ($p = 0.03$), but in this study male sex or increasing age was not a disadvantage in CP- patients.

Gastric Metaplasia and C. pylori in the Duodenum

At the first endoscopic examination, adequate ulcer border and duodenal bulb biopsy specimens were obtained from 86 of the 100 CP+ patients. Gastric metaplasia was more common in the ulcer border than in the adjacent bulb

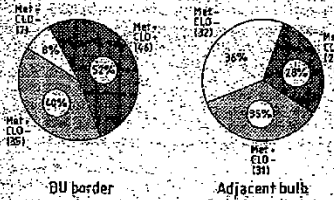


Fig 5—Gastric metaplasia in duodenal ulcer border and adjacent bulb.

(92% vs 63%, $p = 0.0001$), but *C. pylori* was present in about half of the areas of metaplasia seen, irrespective of its location (fig 5).

Effect of Therapy on Symptoms

For patients whose ulcers healed and who remained in the study after the second endoscopic examination, there was no difference among the four treatment groups in response of symptoms to therapy. The Zung scale was significantly lower for patients cleared of *C. pylori* (mean Zung score = 0.32) than for patients in whom *C. pylori* was detected at the second endoscopic examination (mean Zung score = 0.38). The difference was significant even though patients whose ulcers remained unhealed or relapsed at 10 weeks were excluded from the analysis ($p = 0.014$, analysis of variance). The difference increased slightly during the follow-up period, with mean Zung values of 0.30 and 0.37 for the CP- and CP+ patients, respectively, at the third endoscopic examination ($p = 0.003$, analysis of variance).

Side Effects

There were more side-effects in patients who received tinidazole compared with those who did not, but the difference was not significant. 2 patients taking CBS I had severe diarrhoea (but were able to continue therapy) and 2 others noticed more frequent stools. 2 patients complained of a temporary "burning anal irritation" while 3 others complained of eructation, flatulence, or bloating. Constipation was uncommon. 1 case of oral candidosis occurred in each of the cimetidine groups.

Discussion

In the early 1980s, interest in bismuth compounds was revived when it was noted that the relapse rate for duodenal ulcers fell when ulcers were healed with CBS.^{1,2} The ability of CBS not only to heal but also to cure some people of the disease suggested to us that it had another action besides mucosal protection, an action directed at the underlying duodenal ulcer diathesis.

The isolation and culture of *C. pylori* and its association with type B gastritis led to the hypothesis that this new bacterium was the cause of the gastroduodenal inflammation in patients with duodenal ulcer. The findings that *C. pylori* was inhibited by some bismuth salts,³ and that suppression of infection led to healing of gastritis,⁴ lend further support to the thesis that the ulcer diathesis was closely related to *Campylobacter pylori* gastritis.

How bacterial infection in the antrum can lead to ulceration in the duodenal bulb is at present unknown. However, we found gastric metaplasia in over 90% of the duodenal ulcer borders, and adherent *C. pylori* were also commonly found in this location, more so than elsewhere in the bulb. The known association between *C. pylori* and

TABLE III—SUCCESS OF THERAPY BY SEX, AGE, SMOKING, AND ULCER HISTORY

Variable	All healed patients (n = 70)		CP eradicated healed (n = 24)	
	Success	Relapse	Success	Relapse
Sex				
Female	8	12 (60%)	5	1 (16%)
Male	19	31 (62%)	14	4 (14%)
Age				
< 35	7	7 (54%)	5	0 (0%)
35-49	15	22 (59%)	10	2 (17%)
> 49	5	14 (75%)	4	3 (43%)
Smoking				
No	13	20 (61%)	6	3 (33%)
Yes	14	23 (62%)	13	2 (13%)
Previous ulcer				
No	2	6 (75%)	1	0 (0%)
Yes	25	37 (60%)	18	5 (22%)
No. of risk factors				
0, 1, or 2	18	24 (57%)	10	2 (17%)
3 or 4	9	19 (67%)	9	5 (25%)

active duodenitis with gastric metaplasia¹³ suggests that the bacterium causes "gastritis" in the bulb, just as it does in the antrum. Other reported abnormalities such as deficient mucosal bicarbonate secretion¹³ could be direct or indirect consequences of this action.

When the present ulcer trial was planned in 1984, the aim was permanent eradication of *C. pylori*, in a controlled fashion, from patients with duodenal ulcer disease. We had no clinical experience with tinidazole in combination with cimetidine, but in-vitro studies suggested that tinidazole had high activity against *C. pylori*. In this study, the development of tinidazole resistance by *C. pylori* enabled the bacterium to survive in 28/29 patients treated with CIM/T. CIM/p had no effect on the presence of *C. pylori*, as was expected.

The two cimetidine therapies produced very similar healing and relapse rates, and *C. pylori* was not cleared in either group. CIM/p and CIM/T patients were therefore combined in the analysis to give one CP+ cimetidine-treated control group.

C. pylori was cleared from 30% of those treated with CBS/p and 74% of those treated with CBS/T.

In 92% of patients cleared of *C. pylori* the ulcers healed (26/28), but for those with detectable *C. pylori* after therapy the healing rate was only 61% (43/72). These data support findings reported by Bayerdorffer et al.¹⁴ who noted enhanced DU healing when the quinolone antibiotic ofloxacin was added to standard ranitidine therapy. In our study no individual therapy had superior healing properties. In the CBS groups, any advantage conferred by rendering patients CP- may have been diluted by slightly worse healing in patients who remained CP+. For example, in 50 patients who remained CP+ after cimetidine therapy, 34 had ulcers that healed (68%), but in 21 patients who remained CP+ after receiving CBS, only 9 had ulcers that healed (42%) ($p=0.06$). The trend suggests that healing of ulcers with CBS is related more to its antibacterial action than to its "mucosal protective" action.

The poor healing seen in our two cimetidine treated groups may have been an artifact produced by our study design. In studies in which higher healing rates have been reported with H₂-receptor antagonists,^{15,17} patients were assessed while still taking the drug. In our study some patients whose ulcers healed at 8 weeks could well have relapsed by the second endoscopic examination at 10 weeks. As a consequence, these patients completed the study as "unhealed" rather than as "relapsed".

Of the 28 patients who were CP- at the 10-week endoscopy, 2 had ulcers that had not healed and 2 had rapid recrudescence of the infection, leaving only 24 CP- patients who could be observed for ulcer relapse. Sequential biopsy of these patients over a 12-month period demonstrated that *C. pylori* could be permanently eradicated and that reinfection is unusual in adults. Only 1 patient had reinfection as we defined it. Our data support those of Rauws et al.¹⁸ who reported a similar incidence of *C. pylori* reinfection—about 5% per annum.

Of the patients from whom *C. pylori* was eradicated and whose ulcers healed, only 21% went into relapse. The statistical significance of the result in such a small sample means that eradication of *C. pylori* had a considerable clinically useful benefit. In accord with this, when CBS/p or CBS/T did not eradicate *C. pylori*, the relapse rate was no different from that in the cimetidine group. Thus, presence of the bacterium, not type of therapy, was the factor which determined relapse. The findings support those of Coghlan,¹⁹ who noted that the benefit of bismuth therapy

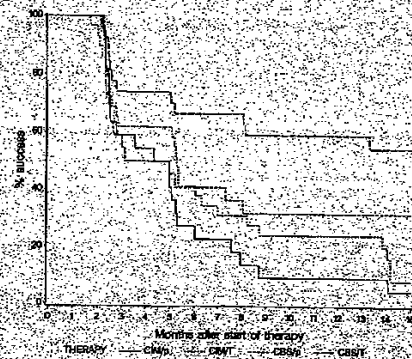


Fig 6—Differences between treatments by % success of therapy.

over H₂-blocker therapy was confined to those patients in whom *C. pylori* had been eradicated.

In other studies of ulcer relapse, the importance of age, sex, and smoking have been emphasised,²⁰ perhaps because they were the only factors other than continuing ulcer therapy that seemed to make any prognostic difference. How important are they compared with *C. pylori*? Apparently they are of secondary importance. Once *C. pylori* had been eradicated the patient did well, even if he (or she) smoked, or had a previous history of severe relapsing disease, or had multiple adverse factors. On the other hand, patients with persistent *C. pylori* infection had an adverse prognosis if they had multiple risk factors, or if they smoked.

A one-time therapy which both heals duodenal ulcers and stops relapse is, by definition, curative. In future studies the distinction between unhealed ulcers and ulcers which relapse within 12 months of therapy may be unnecessary since both outcomes are really treatment failures. Conversely, by defining treatment success as a patient whose ulcer heals and who remains well for 12 months without therapy, a striking difference is evident between conventional H₂-receptor antagonist therapy and our anti-*C. pylori* therapy. Treatment success in patients treated with CIM/p was 5%, with CIM/T 24%, with CBS/p 32%, and with CBS/T 56% (fig 6).

Our results imply that *C. pylori* is the most important aetiological factor so far described for duodenal ulcer. We propose that detection of *C. pylori* should be part of the routine management of patients with acid peptic disease and eradication of the bacterium a major therapeutic goal.

This study was funded by grants from the National Health and Medical Research Council of Australia, the Royal Perth Hospital Research Fund, Gyr, Brocades, and Pfizer.

We thank Mrs Dorothy Heys, Ms Ann McDevina, and Mrs Ken Marshall for their help with the endoscopies, Mrs Martin Finlay and Mrs Adrienne Marshall for reviewing the papers, and the many patients who volunteered for the study.

Correspondence should be addressed to B. J. M., Box 145, Department of Internal Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia 22908 USA.

REFERENCES

- Magnus HA. Gastritis. In: Jones RA, ed. Modern trends in gastroenterology. London: Butterworth, 1952: 323-31.
- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; *3*: 1273-75.
- Marshall BJ, McGehee DB, Rogers FA, Glancy RG. Pyketic campylobacter infection and duodenal disease. *Med J Aust* 1985; *142*: 439-44.
- March DF, May SJ, Tweedle DE, Hollander D, Ravenscroft MM, Miller JP. Difference in relapse rates of duodenal ulcer healing with cimetidine or in-persistent eradication bismuthate. *Lancet* 1986; *i*: 7-10.

References at foot of next page

Letters to the Editor

ADRENALINE RESPONSE TO HYPOGLYCAEMIA AND INSULIN SPECIES

SIR.—Patients with longstanding insulin-dependent diabetes may lose awareness of hypoglycaemia. This is thought to be due in part to a deficient adrenaline response¹ and is associated with a risk of sudden and profound neuroglycopenia. Some doctors and patients believe that a change to human from beef or pork insulin may cause hypoglycaemic unawareness. However, most studies of changes in insulin species have been retrospective and on few patients, comparing biological potency and counter-regulation rather than awareness.²⁻⁴ Furthermore, the complaints about loss of warning signs have often come from patients who, besides a switch to human insulin, have had other major changes in regimen such as the introduction of home blood glucose monitoring or a switch from twice to four times daily insulin. A major change in regimen is important because the glucose threshold at which adrenaline secretion is triggered is strongly influenced by metabolic control.^{5,6} The following case suggests that the species of insulin can affect hypoglycaemic warning and adrenaline release independently of blood glucose control.

A 32-year-old man had diabetes diagnosed in 1980. He was put on twice-daily porcine soluble and NPH insulins and after a year he had a haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) of 8.2% on a daily insulin dose of 0.42 U/kg. In 1982 he began to have hypoglycaemic attacks without warning symptoms, and because of erratic home blood glucose profiles he was put on four times daily porcine insulin, soluble, before meals and lente at night. Control remained good between 1982 and 1985 (HbA_{1c} 7.3-10.8%) but frequent severe and unheralded attacks of hypoglycaemia continued on a total daily insulin dose of 0.66 U/kg. In a further attempt at stabilisation he was changed from porcine lente to bovine ultralente at night, but without any obvious effect. The patient lived alone and his physician (R. B. T.) was advised several times that "something must be done or he will be found dead at home".

In August, 1986, after bovine ultralente was discontinued, he was changed to human ultralente in equivalent doses which led to yet more severe hypoglycaemic attacks. Shortly after changing to human insulin (November, 1986) adrenaline secretion in response to hypoglycaemia was first measured (table) and reached a peak of only 0.97 nmol/l after blood glucose had been "clamped" at 2.5 mmol/l for 30 min. Despite the obviously defective counter-regulation, the patient was started on continuous subcutaneous human insulin infusion (CSII) at his own request in August, 1987.

INSULIN REGIMEN, BLOOD GLUCOSE CONTROL, AND ADRENALINE RESPONSE TO HYPOGLYCAEMIC CLAMPS

Date	Insulin regimen (and daily dose in U/kg)	HbA _{1c} (%)	Adrenaline levels (nmol/l) during hypoglycaemic hyperinsulinaemic clamps at blood glucose (mmol/l) of:		
			4.5	2.5	2.0
1982	Porc. Velosulin + Insulatard × 2 (0.55)	9.8			
1983	Porc. velosulin × 3 + insulatard (0.55)	7.6			
1984	Porc. velosulin × 3 + insulatard (0.54)	7.3			
1985	Actrapid × 3 + beef Ultralente (0.66)	8.6			
Nov. 1986	Actrapid × 3 + human ultralente (0.72)	8.8	0.67	0.97	
1987	CSII (human velosulin) (0.54)	6.9			
Aug. 1988	CSII (0.55)	8.1	0.99	0.84	2.38
Jan. 1989	Beef soluble × 3 + protamine zinc (0.47)	8.3	0.49	1.93	5.48

*Adrenaline first measured in November, 1986.

For the first 7 months on CSII there were no serious reactions and the HbA_{1c} averaged 6.9%. In May, 1988, he had his most severe and prolonged reaction to date, and a further hypoglycaemic clamp was done in August (HbA_{1c} 8.1%) when again (see table) there was a very poor adrenaline response after 60 min at a blood glucose of 2.5 mmol/l. Reducing blood glucose to 2.0 mmol/l produced a peak adrenaline of 2.38 nmol/l but without the typical symptoms or physiological changes of hypoglycaemia. It was thought unsafe to continue CSII, and in September he was changed to beef insulin (CP Pharmaceuticals), 4 units of soluble before each meal and 18 units of protamine zinc at night, a total daily dose of 0.47 U/kg.

This regimen produced much more consistent control and, after 4 months, no serious hypoglycaemic reactions. A hypoglycaemic clamp was repeated in January, 1989 (HbA_{1c} 8.3%) and showed a doubling of adrenaline levels over those recorded 5 months earlier. Nevertheless, even after 30 min at a blood glucose of 2.0 mmol/l with an adrenaline concentration of 5.48 nmol/l, hypoglycaemic symptoms were conspicuous by their absence although there were changes in heart rate and blood pressure.

This case does not prove that human insulin causes hypoglycaemic unawareness or that beef insulin restores it. Nevertheless it does suggest that adrenaline secretion in response to hypoglycaemia may be affected by the species of insulin. We intend to study more cases but for the present we agree with Dr Alexander (June 21, p 156) that "the opinions of people who are experiencing difficulties with human insulin should be respected... and if necessary their insulin changed back to the pork or beef that had previously suited them".

DAVID KERR
IAN MACDONALD
JOHN HILLIER
ROBERT TATTERSALL

Departments of Medicine
and Physiology/Pharmacology,
University Hospital,
Nottingham NG7 2UH

- Heller SR, Macdonald IA, Herbert M, Tattersall RB. Influence of the sympathetic nervous system on hypoglycaemic warning symptoms. *Lancet* 1987; **ii**: 359-63.
- Schlüter KJ, Petersen L-G, Souberain P, Engmann F, Kemp L. Different counter-regulatory responses to human insulin (recombinant DNA) and purified pork insulin. *Diabetes Care* 1982; **5** (suppl 2): 78-81.
- Rosok C, Athoff P-H, Bittmann F, Schöffing K. Comparative studies on intermediary metabolism and hormonal counter-regulation following human insulin (recombinant DNA) and purified pork insulin in man. *Diabetes Care* 1982; **5** (suppl 2): 82-89.
- Lundberg-Lewer MMG, Bouchard J, Kämmerer S, Lorete R, Landgraf R. Counter-regulatory hormone release after human and porcine insulin in healthy subjects and patients with pituitary disorders. *Res Wochenschr* 1984; **62**: 659-68.
- Kuller-Bach G, Bitt P, Beyerlein U, et al. Comparative study of hormonal counter-regulation during GCSI-aided insulin hypoglycaemia tests using human insulin (recombinant DNA) and pork insulin. *Diabetologia* 1985; **27**: 121-25.
- Fernandes RP, Casanueva RF, Desverjé J, Cobzaru-Carato J. Metabolic and hormonal parameters after insulin-induced hypoglycaemia in man: comparison between biosynthetic human insulin and purified pork insulin. *Horm Metab Res* 1985; **17**: 51-54.
- Simmons DC, Tamborlane WV, Di Frizzo RA, Sherwin RS. Intensive insulin therapy reduces the counter-regulatory hormone response to hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 1985; **102**: 188-90.
- Amud SA, Sherwin RS, Simmons DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycaemic thresholds for counter-regulatory hormone release. *Diabetes* 1986; **35**: 901-07.

DUODENAL ULCER RELAPSE AFTER ERADICATION OF CAMPYLOBACTER PYLORI

SIR.—Professor Lam (Feb 18 p 384) criticises our study. We wish to reply.

Eradication of *Campylobacter pylori* in our patients was associated with a much longer remission of healed duodenal ulcers and the apparent rate of healing was also higher. The apparent ulcer-healing rate at follow-up endoscopy was low in our patient group in which *C. pylori* was not eradicated (CP+ve patients), irrespective of the therapy. Our Table II shows healing in 44/72 (61%) CP+ve patients. Since 27/44 (61%) of these healed ulcers relapsed before 3 months, we cannot see why it is difficult to understand our suggestion that others probably relapsed before the first follow-up 2 weeks after therapy ended. Even if the argument is not substantiated, it is not unreasonable. The failure rates at 12 months were the same for both cimetidine (46/50, 92%) and colloidal

THE LANCET, APRIL 15, 1989

837

bismuth subcitrate (CBS) (19/22, 86%). We agree that our patients are unique, as Lam says, since all patients are unique.

Every effort was taken to keep the trial blind. Follow-up was timed 2 weeks after therapy ceased (so that mouth-staining would not be seen by the endoscopist) and communication was avoided between the clinician and the patient before gastroscopy. More importantly the pathologist and microbiologist were independent; they had no knowledge of the therapy and neither the clinician nor the patient knew of the presence or absence of bacteria. Thus we do not agree that the title is misleading.

Lam mentions that our definition of ulcer relapse includes "any recurrence of ulcer symptoms". This is almost correct—our patients were treated as in normal practice. If they complained of symptoms requiring therapy, they were considered to have relapsed and usually (32/43, 74%) an ulcer was found on gastroscopy. We thought it unreasonable to call such patients "successfully treated" if they had a recurrence of symptoms but did not have an ulcer crater at endoscopy.

We agree that "bismuth not cimetidine is associated with clearance of campylobacter", but if Lam really believes we did not "safeguard against investigator or patient bias", we suggest he considers the following. There is no way to demonstrate CBS therapy on histology or microbiology, unless Lam thinks that the absence of gastritis and campylobacter, only seen with CBS therapy, causes observer bias. All bias can thus be eliminated by considering only the group of patients treated with CBS. This shows 22 CP+ve patients, 10 (45%) healed at follow-up and 3 (14%) still healed at 12 months; compare this with 24 CP-ve patients, 22 (92%) healed and 11 (71%) still healed at 12 months.

Tinidazole was not intended to differentiate cimetidine and bismuth, nor for that matter was our study. If Lam is interested in tinidazole, he should examine our results for CBS with or without tinidazole, which show an improvement with tinidazole. We were investigating the effect of the eradication of *C. pylori*, not the effect of cimetidine, CBS, or tinidazole per se—our results should be viewed from this aspect.

The distribution of campylobacter is patchy, as stated by Lam, but only at a microscopic level and, with improved methods, we rarely have contradictory results. In this series no CP+ve patient gave negative histological findings and culture without treatment and only 1 patient gave two successive negative biopsy specimens followed by a *C. pylori* positive culture (probably a true re-infection). The series includes about 450 biopsies on 100 patients. Under these circumstances we consider "eradication" a correct and justified term.

Our work was designed to show the effect of the eradication of *C. pylori* on duodenal ulcer relapse. It was never intended as a drug trial. Cimetidine is an ulcer-healing agent but will not eradicate *C. pylori*. Our results suggest that eradication of *C. pylori* is associated with a dramatic reduction in the relapse of healed ulcers.

Internal Medicine,
Health Sciences Center,
University of Virginia,
Charlottesville, Virginia 22908, USA

BARRY J. MARSHALL

Royal Perth Hospital,
Perth, Western Australia

J. ROBIN WARREN
C. STEWART GOODWIN

TRENDS IN LYMPHOMA DIAGNOSIS

SIR,—Your Feb 4 editorial (p 249) erroneously suggests that lymphomatoid granulomatosis, midline granuloma, angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD), histiocytic medullary reticulosis (HMR), and mycosis fungoides are related, and that the skin lesions seen in these conditions are similar. In fact, all these conditions are very different clinically and pathologically, except for lymphomatoid granulomatosis and polymorphic reticulosis (midline granuloma).

Lymphomatoid granulomatosis and polymorphic reticulosis are similar if not identical.¹ They are angiocentric and angiodescriptive lymphoproliferative lesions which may evolve into a more monomorphic picture of angiocentric lymphoma. Despite their polymorphous cellular composition, they are held to be neoplastic diseases by virtue of their ability to metastasise, aberrant T-cell

immunophenotype, and the T-cell receptor gene rearrangements.^{2,3} The lesions tend to affect extranodal sites such as the upper respiratory tract, lung, and skin, and synchronous or metachronous involvement of more than one of these sites may occur.^{4,5} They differ histologically from mycosis fungoides in the prominent vascular invasion, frequent necrosis, more deeply located dermal infiltrate, infrequent epidermal invasion, and array of cerebriform cells.⁶ Your editorial equates midline granuloma with polymorphic reticulosis but "midline granuloma" refers to a progressive, necrotising lesion affecting the nose and adjacent structures, and a wide variety of diseases can produce that clinical picture, including infection, vasculitis, and angiocentric lymphoproliferative lesions.^{7,8} On the other hand, "polymorphic reticulosis" is a purely histological designation.

AILD is an altogether different entity clinically and histologically,⁹ and morphologically and cytologically it is distinct from either lymphomatoid granulomatosis and mycosis fungoides. Many cases reported as AILD may really be peripheral T-cell lymphoma (immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma).¹⁰

Although Scott and Robb-Smith did not label HMR as malignant in their original description, Robb-Smith subsequently considered it a proliferation of malignant and actively phagocytic histiocytes.⁶ Immunohistochemical and genotypic studies have shown that most malignant "histiocytic" proliferations are T or B cell malignancies.⁷ Malignant true histiocytic diseases do exist but most cases satisfying the diagnostic criteria of HMR are probably large cell lymphomas, such as anaplastic Ki-1 or peripheral T-cell lymphoma, associated with reactive haemophagocytic syndrome.^{8,9} Angiocentric lymphoproliferative lesions, as in the case reported by Whitaker and colleagues,¹⁰ are also not uncommonly complicated by the haemophagocytic syndrome.¹¹ What has been reported as HMR has probably included reactive haemophagocytic syndrome as well, especially in reports before the description of this benign syndrome.

Institute of Pathology,
Queen Elizabeth Hospital,
Kowloon, Hong Kong

J. K. C. CHAN

Institute of Pathology,
Christus Medical Centre, Hong Kong

C. S. NG

1. Lipford EH, Margolik JB, Longo DL, et al. Angiocentric immunoproliferative lesions: a clinicopathologic spectrum of post-thymic T-cell proliferations. *Blood* 1986; 72: 1674-81.
2. Chan JKC, Ng CS, Lau WH, et al. Monoclonal nasopharyngeal lymphomas are T-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 418-29.
3. Chan JKC, Ng CS, Ngai K-C, et al. Angiocentric T-cell lymphoma of the skin, an aggressive lymphoma distinct from mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 664-76.
4. Cozzitelli J, Delacretaz F. The midline granuloma syndrome. *Pathol Annu* 1986; 21: 159-71.
5. Nathwani BN, Brims RK. Reactive immunoblastic proliferations. *Semin Diag Pathol* 1988; 6: 317-29.
6. Robb-Smith AHF, Taylor CB. Lymph node biopsy. London: Miller Heyden, 1981: 137-39.
7. Weiss LM, Trish MJ, Cleary ML. Frequent immunoglobulin and T-cell receptor rearrangement in "histiocytic" neoplasms. *Am J Pathol* 1985; 121: 568-72.
8. Chan JKC, Ng CS, Hui PK, et al. Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma: delineation of two morphological types. *Histopathology* (in press).
9. Chan JKC, Ng CS, Lau CK, et al. Reactive haemophagocytic syndrome, a study of 7 fatal cases. *Pathology* 1987; 19: 43-50.
10. Whitaker S, Farschi E, Lizzadro L, et al. Lymphomatoid granulomatosis: evidence of a clonal T-cell origin and an association with lethal midline granuloma. *Quart J Med* 1988; 68: 645-55.

ROUTINE CORONARY ANGIOGRAPHY FOR EFFORT ANGINA

SIR,—The decision to perform coronary angiography in patients with non-disabling effort angina is often based on the results of an exercise test. We question the validity of this approach.

In a retrospective analysis 434 patients who had a history of angina at the time of an exercise test which was positive for pain or ST segment changes were followed up for up to 9 years. A conservative management policy was used—ie, coronary angiography was offered to patients with disabling angina with bypass surgery for those with multiple vessel coronary artery obstruction. We found that coronary angiography had been done in

EMAIL

Bestelldatum: 2013-09-04 09:27:36

BSB Bayerische
Staatsbibliothek**NORMAL****Kopie**

SUBITO-2013090400404



Universidad de Oviedo. Biblioteca Central
 Prestamo interbibliotecario
 Ms Maria Luisa Alvarez de Toledo
 C/ San Francisco, 1
 33003 Oviedo
 SPANIEN

Ben.-Gruppe: **USER-GROUP-8**Tel: **+34 985 104056**Mail: **pibc@uniovi.es**Fax: **+34 985 104110**

Subito-Kundennummer:

SLI08X00023E

Subito-Bestellnummer:

SUBITO-2013090400404

4 Z 89.150

Jahrgang: 1989

Band/Heft: 1/4 Suppl

Seiten: 838-9

Verfasser: Goodwin, CS; Marshall, BJ; Blackburn, S

**Titel: Colloidal bismuth subcitrate (DE-NOL) and tinidazole
 healed duodenal ulceration with a low relapse r**

Journal of chemotherapy
 ISSN: 1120-009X

Bemerkung:

Beschreibung:

Die Abrechnung dieser Lieferung erfolgt über die subito-Zentralregulierung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte innerhalb von 10 Tagen an die Bayerische Staatsbibliothek, Direktliefersdienste
 Tel. ++49 89 28 638-26 43, doklief@bsb-muenchen.de

Wir weisen den Empfänger darauf hin, dass Sie nach geltendem Urheberrecht die von uns übersandten Vervielfältigungsstücke ausschließlich zu Ihrem privaten oder sonstigen Gebrauch verwenden und weder entgeltlich noch unentgeltlich in Papierform oder als elektronische Kopien verbreiten dürfen.

³ KIRMANI N., TUAZON C.U., MARRAY H.W., PARRISH A.E., SHEAGREN J.N.: *Staphylococcus aureus* carriage rate of patients receiving long-term haemodialysis. Arch. Intern. Med. 138, 1657, 1978.

⁴ LUFT F.C., BLOCK R., SLOAN R.S. et al.: *Comparative nephrotoxicity of aminoglycosides antibiotics in rats*. J. Infect. Dis. 138, 541-545, 1978.

⁵ MC GOWAN J.E., BARNES M.W., FINLAND M.: *Bacteremia at the Boston City Hospital. Occurrence and mortality during 12 selected years (1953-1972), with special reference to hospital-acquired cases*. J. Infect. Dis. 132, 316, 1975.

⁶ MONTGOMERIE J.Z., KALMANSON G.M., GUZE L.B.: *Renal failure and infection*. Medicine 47, 1, 1968.

⁷ NSOULI K.A., LAZARUS J.M., SCHORBAUM S.C., COTTLIEB M.N., LOWRIE E.G., SHOCAIR M.: *Bacteremic infection in hemodialysis*. Arch. Intern. Med. 139, 1255, 1979.

⁸ STATHAKIS Ch., BOLETIS J., SACHIN A., IATROU Ch., ZEREPPOS N., KOSMIDIS J.: *Netilmicin in serious infections in renal failure and renal transplantation*. Proc. IV Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1984. Chemioterapia 4 (suppl. 2), 631, 1985.

⁹ STATHAKIS Ch., KOSMIDIS J., BOLETIS J., IATROU Ch., METAXATOS G., VLASSIS Th., CHOMATAS J., VOSNIDES G.: *Netilmicin alone or in combination in renal transplant patients*. Proc. Vth Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1986. Chemioterapia 6 (suppl. 2), 497, 1987.

¹⁰ YOUNG L.S.: *Aminoglycosides in combination therapy*. IVth Mediterranean Congress of Chemotherapy, 1984.

Colloidal bismuth subcitrate (DE-NOL®) and tinidazole healed duodenal ulceration with a low relapse rate due to elimination of *Campylobacter pylori*

C.S. GOODWIN - B.J. MARSHALL
S.J. BLACKBOURN - J.R. WARREN
M. PHILLIPS

INTRODUCTION

Current treatment for duodenal ulcer is followed by relapse after healing in up to 90% of patients¹. *Campylobacter pylori* has been shown to be highly associated with gastritis of the antrum of the stomach and is present in more than 90% of patients with duodenal ulcer². If *C. pylori* is irrelevant in the pathogenesis of duodenal ulcer then the relapse rate after healing should be the same whether *C. pylori* is eliminated or not. We have conducted a double-blind placebo-controlled prospective study of patients with duodenal ulceration and *C. pylori* in their stomach, which included the nitroimidazole drug (tinidazole), given in addition to standard treatment for duodenal ulcer.

MATERIALS AND METHODS

100 patients were entered into the study, and the criteria for entry were a duodenal ulcer seen on endoscopy and *C. pylori* detected in antral biopsy specimens by histology and culture. Patients were allocated by a computer programme to one of four treatment groups:

Cimetidine 400 mg twice daily for eight weeks, plus placebo for the first ten days, or cimetidine for eight weeks plus tinidazole 500 mg twice daily for the first ten days, or colloidal bismuth subcitrate (CBS) one tablet four times daily for eight weeks plus placebo for ten days, or CBS for eight weeks plus tinidazole for the first ten days. Cimetidine is inactive against *C. pylori*³. Patients were examined endoscopically 2, 14, 26 and 52 weeks after the end of the initial course of treatment, and at any time when gastric symptoms were experienced which suggested relapse of the duodenal ulcer. At any of these endoscopies, if a duodenal ulcer was found the patient was removed from the double-blind study and entered into an open study of CBS for 14 days plus

Department of Microbiology, Gastroenterology, and Pathology, Royal Perth Hospital, PO box X2213, Perth, Western, Australia, 6001.

either oral amoxicillin 500 mg six hourly for seven or 14 days or oral enteric pellets of erythromycin base 500 mg six hourly for 14 days.

RESULTS

In the two cimetidine treatment group, *C. pylori* was eliminated in only one of 51 patients, but *C. pylori* was eliminated in eight of 22 patients in the CBS/placebo group, and in 20 of 27 in the CBS/tinidazole group; these were significantly different ($p < 0.001$, $\chi^2 = 55.4$). Clearance of *C. pylori* in 28 patients was accompanied by ulcer healing in 26 (93%); but only 41 (57%) of the patients who remained infected with *C. pylori* showed ulcer healing ($p < 0.001$). Relapse of the duodenal ulcer, and/or ulcer symptoms occurred in five of 26 long term *C. pylori* negative patients (23%). In contrast relapse occurred in 30 (73%) of the 41 *C. pylori* positive patients ($p < 0.001$).

Patients who remained unhealed after eight weeks therapy in the double-blind study, or who after healing developed duodenal ulceration with the re-emergence of *C. pylori* were entered into an open trial of CBS plus antibiotic. CBS plus amoxicillin for seven days eliminated *C. pylori* in 47% of the patients; some of the failures and some other patients were treated with amoxicillin for 14 days which achieved a 44% elimination rate, and CBS plus erythromycin achieved a 65% elimination rate.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Our study has shown that effective antibacterial treatment with the elimination of *C. pylori* significantly reduces the relapse rate of healed duodenal ulcers. When *C. pylori* is eliminated a short course of treatment for six to eight weeks will allow long term healing of ulcers in at least 73% of patients, compared to the conventional treatment with cimetidine which is followed by a 73% relapse rate. These data support the hypothesis that *C. pylori* infection is a major factor in the pathogenesis of gastritis and duodenal ulcer. The use of only one antibacterial agent to try and eliminate *C. pylori* is clearly ineffective. We found that tinidazole added to cimetidine not only failed to eliminate *C. pylori* in 28 of 29 patients but 70% of the isolates showed resistance to tinidazole after treatment. Even CBS on its own achieved only 36% elimination of *C. pylori*. Thus at least two drugs should be used concurrently to achieve elimination of *C. pylori*, and possibly three drugs are required to achieve the highest rate of elimination. Furthermore if one of the two drugs used for treatment is given for a shorter period, this should be during the end of the course of treatment with the initial drug, and this may achieve a higher rate of elimination of *C. pylori* than we achieved in our study.

It was fortunate that our follow-up endoscopy was two weeks after the end of treatment because this allowed suppressed *C. pylori* to re-grow and did

not give us any false-negatives which have been found in other studies when endoscopy has been carried out immediately after the end of therapy.

REFERENCES

- ¹ BARDHAN K., COLE D.S., HAWKINS B.W., FRANKS C.R.: Does treatment with cimetidine extended beyond initial healing of duodenal ulcer reduce the subsequent relapse rate? Br. Med. J. 284, 621-623, 1982.
- ² DOOLEY C.P., COHEN H.: The clinical significance of *Campylobacter pylori*. Ann. Int. Med. 108, 70-79, 1988.
- ³ GOODWIN C.S., BLAKE P., BLINCOV E.: The minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibiotics and anti-ulcer agents against *Campylobacter pyloridis*. J. Antimicrob. Chemother. 17, 309-314, 1986.

THE LANCET

- and HIV surface antigen expression and HIV infection of human peripheral blood monocyte/macrophages. *AIDS. Rev Hum Retrov* 1987; **3**: 135-45.
- 3 Klatzmann D, Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT, et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science* 1984; **198**: 225: 59-66.
 - 4 Popovic M, Gartner S. Isolation of HIV-1 from monocytes but not T lymphocytes. *Lancet* 1987; **2**: 916.
 - 5 Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986; **233**: 1089-93.
 - 6 Bilbort DJ, Peress N, Burger H, et al. Human immunodeficiency virus type 1 in spinal cords of acquired immunodeficiency syndrome patients with myelopathy: expression and replication in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 3337-41.
 - 7 Tschachler B, Groh V, Popovic M, et al. Epidermal Langerhans cells. A target for HTLV-III-LAV infection. *J Invest Dermatol* 1987; **88**: 233-37.
 - 8 Rappersberger K, Gumber S, Schenk P, et al. Langerhans cells are an actual site of HIV-1 replication. *Immunology* 1988; **29**: 185-94.
 - 9 Li XL, Moudgil T, Vinters HV, Ho DD. CD4-independent productive infection of a neuronal cell line by human immunodeficiency virus type 1. *Virology* 1990; **64**: 1383-87.
 - 10 Nelson JA, Reynolds-Kohler C, Oldstone MB, Silby CA. HIV and HCMV coinfect brain cells in patients with AIDS. *Virology* 1988; **165**: 280-90.
 - 11 Ho WZ, Harouse JM, Rando RF, Gonzalez S, Srinivasan SA, Plotkin SA. Reciprocal enhancement of gene expression and viral replication between human cytomegalovirus and human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 1990; **71**: 97-100.
 - 12 Rando RF, Peter PE, Luciw PA, Bohan CA, Srinivasan A. Transactivation of human immunodeficiency virus by herpesviruses. *Oncogene* 1987; **1**: 13-18.
 - 13 Davis MC, Kenney SC, Kamine J, Pagano JS, Huang ES. Immediate early gene region of human cytomegalovirus trans-activates the promoter of human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1987; **84**: 8642-46.
 - 14 Mosca JD, Bendarik, Raj NBK, et al. Herpes simplex virus type-1 can reactivate transcription of latent human immunodeficiency virus. *Nature* 1987; **325**: 67-70.
 - 15 Gendelman HE, Phelps W, Felgenbaum L, et al. Transactivation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequence by DNA viruses. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1986; **83**: 9759-63.
 - 16 Lusso P, Ensolli B, Merham PD, et al. Productive dual infection of human CD4+ T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6. *Nature* 1989; **337**: 370-73.
 - 17 Willey RL, Smith DH, Laskey LA, et al. In vitro mutagenesis identifies a region within the envelope gene of the human immunodeficiency virus that is critical for infectivity. *J Virol* 1988; **62**: 139-42.
 - 18 Ho WZ, Song L, Douglas SD. Human cytomegalovirus infection and transactivation of HIV-1 ETR in human brain-derived cells. *J AIDS* 1991; **4**: 1098-106.
 - 19 Keel IP, Lee FK, Griensven GJ, Lange JM, Nahmias A, Coutinho RA. Herpes simplex virus type 2 and other genital ulcerative infections as a risk factor for HIV-1 acquisition. *Genitourin Med* 1990; **66**: 330-33.
 - 20 Cooper DA, Pearson PJ, Pedersen C, et al. The efficacy of zidovudine alone or as cotherapy with zalcitabine for the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind randomised trial. European-Australian Collaborative Group. *AIDS* 1993; **7**: 197-207.

Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up

Geoffrey M Forbes, Mark E Glaser, Digby J E Cullen, J Robin Warren, Keryn J Christiansen, Barry J Marshall, Brendan J Collins

Summary

The long-term benefits of *Helicobacter pylori* eradication treatment (HET) in *H pylori*-associated duodenal ulcer are unclear. We followed up patients with duodenal ulcers from a trial of *H pylori* eradication in 1985-86.

63 of 78 patients (81%) were reviewed clinically and had upper gastrointestinal endoscopy with gastric antral biopsy. Of 35 patients previously rendered *H pylori* negative, 32 (92%) remained *H pylori* negative after 7.1 years (mean). All patients initially *H pylori* positive remained infected, unless HET was given in the interim. Duodenal ulceration was found in 20% (5 out of 25) of patients remaining *H pylori*-positive, compared with 3% (1 of 38) of *H pylori*-negative patients ($p < 0.05$).

The reduction of duodenal ulcer relapse obtained from *H pylori* eradication in *H pylori*-associated duodenal ulcer extends to at least 7 years after treatment, and is likely to be due to freedom from *H pylori* infection. However, duodenal ulcer may recur in patients rendered *H pylori* negative; due to factors other than reinfection with *H pylori*.

Lancet 1994; **343**: 258-60

Departments of Gastroenterology (G M Forbes FRACP, M E Glaser FRACP, D J E Cullen FRACP, B J Collins MD), Pathology (J R Warren FRACP) and Microbiology (K J Christiansen FRCPA), Royal Perth Hospital, Box X2213 Perth, Western Australia 6001; and Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA (B J Marshall MD)

Correspondence to: Dr G M Forbes

Introduction

The association between gastric *Helicobacter pylori* colonisation and duodenal ulcer (DU) is well established,¹ and many studies have shown that eradication of *H pylori* reduces DU recurrence.^{2,3} Most of these studies have followed patients for 2 years or less, and little is known of the outcome over longer periods. Borody's group found that 97% of patients rendered *H pylori* negative remained negative by C¹⁴-urea breath test after 4 years of follow-up; earlier work suggested that patients remaining *H pylori* negative were free from DU relapse for up to 4 years, though small numbers were involved.⁴ Although eradication of *H pylori* is clearly important in the short term, *H pylori*-eradication treatment (HET) would be more valuable if its effect was shown to extend over longer periods. We determined the long-term outcome of HET in a cohort of patients who took part in the earliest controlled trial of HET in duodenal ulcer,⁶ after which some were *H pylori* positive and others negative.

Patients and methods

100 patients were enrolled in a prospective double-blind trial of HET in 1985 and 1986, in which endoscopic appearances and *H pylori* status were recorded over 12 months.⁶ At the end of the trial, patients returned to the care of their general practitioner. These patients were traced through hospital records, their general practitioner, or by telephone. Patients who were contactable were approached to undergo clinical examination and upper-gastrointestinal endoscopy with antral biopsy.

Medical attendances for DU-related symptoms and results of relevant investigations were recorded and corroborated from case

Initial <i>H pylori</i> status	Current <i>H pylori</i> status	
	Positive	Negative
Positive (n=28)	23	5*
Negative (n=35)	2	33†

*All 5 received *H pylori* eradication therapy.
 †One patient had documented *H pylori* reinfection at 5 years, received *H pylori* eradication therapy, and is now *H pylori* negative.

Table 1: Current *H pylori* (*H p*) status compared with *H p* status at the end of the initial study

records. Upper gastrointestinal endoscopy was done by a gastroenterologist blinded to details of the patient's past medical history and 3 gastric antral biopsies were taken.

Relapse of DU was defined as current—active DU at follow-up endoscopy; proven—relapse proven by endoscopy or barium meal in the period between studies; and clinical—relapse during the intervening period as judged by the patient's history (symptoms identical to previous DU symptoms and which were considered consistent with DU disease), whether confirmed by investigation or not, and excluding asymptomatic relapses detected at follow-up endoscopy.

Formalin-fixed paraffin-embedded sections of gastric antral biopsies were examined for the presence of inflammation and *H pylori* with haematoxylin and eosin, and Giemsa stains. Sections were examined by an experienced histopathologist blinded to the patient's details. The *H pylori* status of the patient was defined histologically as *H p+* or *H p-*. The study was approved by the Ethics Committee of Royal Perth Hospital.

Results

Of 100 patients in the original study, 78 were available for follow-up and 63 (81%) agreed to clinical review and endoscopy 5.1-7.6 years (mean 6.5) later. There were 44 males and 19 females (mean age of 53, range 24-83). Of the remaining 22 from the original study, 14 were uncontactable, 4 had died, and 3 were unfit for endoscopy. 1 patient had undergone total gastrectomy for Zollinger Ellison syndrome.

Initial *H pylori* status of the 63 patients is compared with current *H pylori* status in table 1. Patients who were initially *H p-* include a group of patients who completed the initial study by Marshall et al⁶ and a group who failed treatment, were withdrawn from the study and after subsequent HET were shown to be *H p-* during the following 12 months. 32 of 35 patients (92%) initially *H p-* remained *H p-* up to 7.1 years (mean) (range 6.1-7.9) follow-up after eradication of *H pylori*. 1 patient initially *H p-* was found to have *H p+* chronic antral gastritis without DU after 5 years at a time of clinical relapse; he received HET and was *H p-* at follow-up endoscopy 2 years later. 2 other patients initially *H p-* became *H p+*, and both had documented DU relapse, although one was associated with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use. 28 patients were *H p+* at the end of the initial trial. 23 of these remain *H p+* and 5, all of whom received further HET in the interim, have been rendered *H p-*.

At follow-up endoscopy (table 2), active DUs were present in 5 of 25 (20%) patients currently *H p+*, in contrast

<i>H pylori</i> status	Current DU relapse	Proven DU relapse	Clinical DU relapse
<i>H p+</i>	5 (n=25)	9 (n=26)	11 (n=26)
<i>H p-</i>	1 (n=38)	3 (n=37)	8 (n=37)
p	<0.05	<0.01	<0.1

DU = duodenal ulcer. For definitions of relapse see text.
 One patient currently *H p-* had proven DU relapse accompanied by persistence of *H pylori* 4-8 years after the initial study; hence he was *H p+* in the proven and clinical groups for statistical analysis. "n" = number with specified *H pylori* status.

Table 2: Incidence of duodenal ulcer relapse compared with *H pylori* status at time of relapse

to 1 of 38 (3%) *H p-* patients (χ^2 5.28; $p < 0.05$) (current relapse). Proven relapse occurred in 9 of 26 (35%) *H p+* patients and 3 of 37 (8%) *H p-* patients (χ^2 6.97; $p < 0.01$). One patient who was *H p+* at the end of the initial study had an endoscopically-proven DU accompanied by gastric antral *H pylori* after 5 years, received HET, and is currently *H p-*. He is included in the *H p+* group for analysis of proven and clinical relapse, despite being currently *H p-*. Of patients with proven relapse, 9 had DUs documented endoscopically and 3 by barium meal. Clinical relapse occurred in 11 of 26 (42%) *H p+* patients compared with 8 of 37 (22%) patients who were *H p-* at follow up (χ^2 3.1; $p < 0.10$).

3 patients received maintenance H2-receptor antagonists during the intervening years (2 currently *H p+* and the *H p-* patient who had an active DU at follow-up endoscopy). 6 patients received further HET when symptoms of DU recurred after completion of the initial study. Only 2 of these 6 patients had DU confirmed by endoscopy or barium meal. Use of NSAIDs accompanied clinical DU relapse in 3 patients (2 currently *H p+* and 1 *H p-*).

Discussion

This is the first long-term study of the natural history of *H pylori* infection and DU after *H pylori* eradication. Others have shown, either in small numbers or in studies without endoscopy, that reinfection is uncommon up to 4 years post-eradication;^{4,5} our data confirm this and extend the period of observation further. Given that 3 of 35 previously *H p-* patients became reinfected over a total of 248 post-eradication patient years, this gives an annual reinfection rate of 1.2% (95% confidence intervals 0-4.8%), which is slightly higher than previously-reported estimates of up to 0.64%.^{4,7,8} The absence of spontaneous loss of *H pylori* over this time is also consistent with other reports.⁹ A criticism of our study might be that 37 of the 100 patients treated in the original trial could not be followed up and that this might bias our results; however, 21 of these 37 were *H p-* at the end of the initial study, a similar proportion to that in the remaining 63 patients who were followed up.

A major benefit of HET is the reduction in DU recurrence; this has been shown over a 2-year follow up,² and in small numbers of patients up to 4 years.⁵ The value of HET would be greater still if the risk of DU relapse was reduced indefinitely. This proposition is supported by our study which shows a significantly lower long-term relapse rate in patients rendered *H p-* compared with those who remain *H p+*. Inaccuracies exist in documenting relapse rates in the ways described in our study. In particular, there may be underestimates because of clinically-silent DU disease. Indeed, of the 6 patients found to have an active DU at follow up endoscopy, 2 had no symptoms. The relatively low incidence of proven DU relapse in *H p+* patients in our study (35% over 6.5 years) presumably reflects the absence of surveillance endoscopy over that time period. Clinical relapse as defined in our study, although subject to inaccuracies of diagnosis, is of importance when examining the cost effectiveness of HET. Clinical relapse occurring in the intervening period between studies occurred in 42% of *H p+* patients compared with 22% of *H p-* patients ($p < 0.1$). Some of these relapses may have been due to non-ulcer dyspepsia, reflux, or other diseases. When a patient has frequent relapses of DU, traditional practice is to choose between

THE LANCET

repeated courses or long-term maintenance with H₂-receptor antagonists. Our findings suggest that HET is an alternative which may result in reduced costs and be used increasingly as less complex HET regimens with fewer side effects are developed.

This study was funded by a grant from the Royal Perth Hospital Medical Research Foundation. GMF was a WA and MG Saw Medical Postgraduate Research Fellow of the University of Western Australia. We thank Mrs K Warner for secretarial assistance.

References

- Peterson WL. Current concepts: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-48.
- Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 127-39.
- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-27.
- Borody T, Andrews P, Mancuso N, Jankiewicz, Brandl S. *Helicobacter pylori* reinfection 4 years post-eradication. *Lancet* 1992; 339: 1295.
- George LL, Borody TJ, Andrews P, et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. *Med J Aust* 1990; 153: 145-49.
- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; ii: 1437-42.
- Veldhuyzen van Zanten S, Best L, Bezanson G, Haldane D, Marrie T. A prospective two and three year follow-up of seroconversion of *Helicobacter pylori* in a randomly selected population. *Gastroenterology* 1992; 102: 184A.
- Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992; 102: 41-46.
- Truesdale RA, Chamberlain CE, Martin DF, Maydonovitch CL, Peura DA. Long-term follow-up and antibody response to treatment of patients with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1990; 98: 140A.

Ischaemic heart disease and low birth weight: a test of the fetal-origins hypothesis from the Swedish Twin Registry

Denny Vågerö, David Leon

Summary

Twins constitute a population with lower than average birth weight for reasons that are not a consequence of social disadvantage.

The hypothesis that ischaemic heart disease (IHD) is linked to low birth weight was tested by analysing whether or not 8174 female and 6612 male Swedish twins had a higher mortality compared to the general Swedish population. The association between adult body height and IHD mortality was also analysed in a nested case-control study among monozygotic and dizygotic twins. Ischaemic heart disease mortality was not higher among twins (women: relative risk [RR] 0.99; 95% confidence limits [CL] 0.89-1.10; men: RR 0.85; CL 0.79-0.92). However, the shorter twin in a twin pair was more likely to die of heart disease than the taller (odds ratio [OR] 1.15; CL 1.03-1.25).

We suggest that postnatal influences may well be as important as prenatal influences in producing any effect on ischaemic heart disease mortality and that the type of growth retardation in utero experienced by twins may not constitute a risk for ischaemic heart disease in adulthood.

Lancet 1994; 343: 260-63

Swedish Institute for Social Research, Stockholm University, S-106 91 Stockholm, Sweden (D Vågerö MD); and Department of Epidemiology and Population Sciences, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK (D Leon PhD)

Correspondence to: Dr Denny Vågerö

Introduction

It has been suggested that the origins of ischaemic heart disease (IHD) are to be found in a suboptimal intra-uterine environment which leads to growth retardation of the fetus.¹ Twins have a lower than average birth weight, although their development is thought to be similar to that of single pregnancies until the third trimester,^{2,3} and are on average 900 g lighter than single children at birth.⁴ At 38-weeks gestation the average twin weighs less than a tenth-percentile single child, and over 90% of twins fall below median weight for single children.⁵ It has been suggested that "a slight reduction in birth weight (of twins) may reflect severe prenatal growth restriction".⁶ Campbell and Sampier pointed out that "if twin-birth weights are referred to singleton standards, all individual twins are identified as growth retarded or light for dates".⁷ It seems therefore justifiable to look at twins as individuals who during the third trimester experience retarded growth and, compared to single children, a suboptimal intra-uterine environment.

Results from studies of IHD mortality in relation to birth weight in Hertfordshire and Sheffield, UK^{8,9} showed the greatest risk in the lowest birth weight category (≤ 2.5 kg). In both studies this risk was estimated to be 27% above that of the average risk for all men included. Twins would on average fall into the lowest birth-weight category, as defined by those two studies. If there is a linear association between birthweight and ischaemic heart disease, as suggested,¹⁰ one would expect IHD mortality among twins to be greater by this degree. Low average birth weight among twins is not a consequence of social disadvantage. The use of twins to study the association between low birth weight and IHD has the advantage of avoiding one of the concerns expressed about studies of single births in which low birth weight is likely to be associated with social disadvantage, thus giving rise to the potential for socio-economic confounding of the relationship between birth weight and adult mortality.¹¹

HELICOBACTER PYLORI

Long-term follow-up of gastric histology after
Helicobacter pylori eradicationGEOFFREY M FORBES,* J ROBIN WARREN,[†] MARK E GLASER,* DIGBY JE CULLEN,*
BARRY J MARSHALL[‡] AND BRENDAN J COLLINS**Departments of *Gastroenterology and †Pathology, Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia, Australia and ‡Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA*

Abstract *Helicobacter pylori* causes chronic active gastritis and is thought to be associated with the development of gastric atrophy, intestinal metaplasia and carcinoma. As the effect of *H. pylori* eradication on this process is poorly understood, we sought to determine the long-term effects of *H. pylori* eradication on gastric histology. Fifty-four patients with duodenal ulceration associated with *H. pylori* infection received *H. pylori* eradication therapy in 1985/86 and either remained infected ($n = 22$) or had the infection eradicated ($n = 32$); patients were followed up by endoscopy with gastric antral biopsy for 7.1 years (mean). Histopathological analysis of gastric antral mucosa from patients rendered *H. pylori*-negative revealed a marked decrease in both inflammatory cells within the lamina propria and intra-epithelial neutrophils and an increase in epithelial mucinogenesis. Gland atrophy remained unchanged in both *H. pylori*-positive and -negative patients. When examined for the presence and severity of intestinal metaplasia, there was neither a difference between the two patient groups nor a change with time. These data demonstrate that significant long-term improvements in gastric histology accompany *H. pylori* eradication when compared with histology in patients with persistent infection. Whether this confers a protective effect by reducing the risk of gastric carcinoma remains unknown.

Keywords: eradication, follow-up, gastric atrophy, gastric carcinoma, *Helicobacter pylori*, histology, metaplasia.

INTRODUCTION

Helicobacter pylori causes chronic active gastritis and is strongly associated with the development of duodenal and gastric ulceration. Numerous studies have demonstrated that eradication of *H. pylori* reduces the recurrence rate of duodenal ulcer over a 1 and 2 year follow-up period; more recently, this protective effect has been shown to extend to 7 years after treatment.¹ The benefit of *H. pylori* eradication therapy in patients with gastric ulceration probably exists,^{2,3} but is less well established. Of greater controversy is the relationship between *H. pylori* infection and gastric carcinoma and, hence, the role of eradication therapy in protecting against carcinoma.

Helicobacter pylori infection is an independent risk factor for the development of gastric carcinoma,⁴ and one large multinational study suggested that this risk is six-fold when compared with subjects not infected by *H. pylori*.⁵ The putative mechanisms linking primary *H. pylori* infection ultimately to gastric carcinoma are

unproven, but may relate to the development of chronic gastritis, mucosal atrophy and intestinal metaplasia⁶⁻⁸ as precursor lesions to malignancy.⁹⁻¹² Eradication of *H. pylori* is accompanied by resolution or improvement in the histological severity of gastritis in the short term,¹³ but the effects of *H. pylori* eradication on gastric mucosal histology are unknown for periods greater than 2 years.¹⁴ In the present study we examined the long-term histological outcome of *H. pylori* eradication and compared this with patients who remained infected.

METHODS

One hundred patients with duodenal ulceration associated with gastric antral *H. pylori* infection were enrolled in a double-blind trial of *H. pylori* eradication therapy in 1985/86, and were prospectively followed by endoscopy with gastric antral biopsy for up to 12 months.¹⁵ Of 78 patients available in 1992/93 for

Correspondence: Dr GM Forbes, Gastroenterology Department, Royal Perth Hospital, Box X2213, GPO, Perth, Western Australia 6001, Australia.

Accepted for publication 9 February 1996.

clinical and endoscopic follow-up, 63 (81%) agreed; the details of that study have been reported previously.¹

At the time of each endoscopy, three gastric antral biopsies were taken for histological examination, which was undertaken by a single experienced histopathologist (JRW) blinded to the clinical details of each patient and without reference to previous pathological specimens. Formalin-fixed paraffin-embedded sections stained with haematoxylin and eosin, Giemsa and combined periodic acid-Schiff and alcian blue were examined for the following features, derived from the Whitehead classifications of gastritis:¹⁶ (i) lamina propria inflammatory cell infiltrate; (ii) neutrophil infiltration of epithelium; (iii) reduction in epithelial mucinogenesis; (iv) gland atrophy; and (v) intestinal metaplasia.

This was performed for biopsies taken at entry to the 1985/86 study (time = 0), upon completion of that study (mean t = 0.8 years) and at the time of the 1992/93 study (mean t = 7.1 years). These histological parameters were graded semiquantitatively according to a 10 point grading system as outlined in Table 1; the results for patients who were initially rendered *H. pylori* negative and remained so over the 7.1 years of follow-up were compared with those patients who remained infected throughout. Statistical analysis of the difference in histological grade from t = 0 to 7.1 years between *H. pylori*-positive and -negative patient groups was performed using the Mann-Whitney U-test.

RESULTS

Of 63 patients followed between 1985 and 1993, nine were excluded from histological study because they either received *H. pylori* eradication therapy (n = 6) or they became reinfected with *H. pylori* (n = 3) during the interval period between studies. Twenty-two patients who remained *H. pylori*-positive (15 male, seven female; mean age 52 years; range 30–83 years) and 32 patients who remained *H. pylori*-negative (23 male, nine female; mean age 52 years; range 24–78 years) had a mean histological follow-up over 7.1 years (range 6.0–7.9).

Table 1 Grading of the five histological parameters

Lamina propria inflammatory cell infiltrate/reduction in epithelial mucinogenesis/gland atrophy		Neutrophil infiltration of epithelium/intestinal metaplasia	
0–3	Normal	0	None
4–5	Mild	1–3	Mild
6–7	Moderate	4–6	Moderate
8–9	Marked	7–9	Marked

Six (27%) *H. pylori*-positive patients and five (16%) *H. pylori*-negative patients ($\chi^2 = 1.09$; NS) received histamine H₂-receptor antagonists during follow-up (continuously in three patients: two *H. pylori*-positive and one *H. pylori*-negative). No patient received proton pump inhibitors.

The histological results are summarized in Table 2. Before *H. pylori* eradication was attempted, both groups had similar histological features with the exception of gland atrophy, which was more marked in the group for whom eradication failed ('*H. pylori*-positive' group; $P = 0.006$, Mann-Whitney U-test). However, this difference was no longer present at the 0.8 year (mean) follow-up. In patients who remained *H. pylori*-positive over the next 7.1 years, there was no change in the grade of inflammatory cell infiltrate in the lamina propria, neutrophil infiltration of the epithelium, intestinal metaplasia, gland atrophy or epithelial mucinogenesis.

By contrast, patients who remained *H. pylori*-negative showed a marked reduction in both inflammatory cells in the lamina propria and intraepithelial neutrophils at 0.8 years and this persisted to follow-up at 7.1 years. There was some return of epithelial mucinogenesis, but no change in gland atrophy, which remained mild to moderate in severity in the *H. pylori*-negative group. Overall, the grade of intestinal metaplasia was mild and there was no difference in severity between *H. pylori*-positive and -negative patients.

Table 2 Histological grading of patients who remained *H. pylori*-positive compared with those rendered *H. pylori*-negative

	LP infiltrate	Epithelial PMN	Metaplasia	Atrophy	Mucin
Hp+ patients					
t = 0	7.6 ± 1.0	5.0 ± 1.4	0.7 ± 1.4	5.0 ± 1.5	6.0 ± 1.7
t = 0.8	6.8 ± 1.4	4.6 ± 1.7	0.7 ± 1.3	4.5 ± 1.3	6.9 ± 1.6
t = 7.1	7.0 ± 0.8	4.9 ± 1.6	0.9 ± 1.3	4.7 ± 1.0	5.6 ± 1.7
Hp - patients					
t = 0	7.3 ± 1.3	5.3 ± 1.6	0.8 ± 1.3	3.8 ± 1.4	5.7 ± 1.2
t = 0.8	3.7 ± 1.5	0.3 ± 0.5	0.5 ± 1.2	4.4 ± 1.8	4.6 ± 1.5
t = 7.1	1.9 ± 0.8	0.3 ± 1.1	0.7 ± 1.4	3.8 ± 1.6	4.0 ± 1.5
P value	< 0.0001	< 0.0001	NS	NS	0.0004

All patients were *H. pylori*-positive at t = 0; *H. pylori*-negative patients were all negative for *H. pylori* at 0.8 and 7.1 years.

LP infiltrate, the lamina propria inflammatory cell infiltrate; epithelial PMN, neutrophil infiltration of the epithelium; metaplasia, intestinal metaplasia; atrophy, gland atrophy; mucin, reduction in epithelial mucinogenesis; NS, not significant; P value, analysis of the difference in histological grade from 0 to 7.1 years between Hp+ and Hp- patient groups.

DISCUSSION

The present study has shown that successful eradication of *H. pylori* is accompanied by long-term improvement in the histological abnormalities that occur with this infection. In patients rendered *H. pylori*-negative there was a marked reduction in the lamina propria inflammatory cell infiltrate, almost complete loss of intra-epithelial neutrophils and an improvement in the amount of epithelial mucinogenesis. By contrast, in patients who remained *H. pylori*-positive, there was no improvement in any of these histological features.

In neither *H. pylori*-positive nor *H. pylori*-negative patients did the amount of glandular atrophy change over the 7.1 year follow up. Furthermore, none of the *H. pylori*-positive patients developed histological features of 'gastric atrophy': the combination of severe gland atrophy, extensive metaplasia and negligible inflammation.¹⁷ Proposals that *H. pylori* infection leads ultimately to gastric atrophy stem from longitudinal population based studies,¹¹ which suggest that chronic gastritis eventually progresses to atrophic gastritis. Further support for this sequence of events comes from a recent 11.5 year follow-up study of a group of untreated *H. pylori*-positive patients who developed atrophic gastritis and intestinal metaplasia more frequently than did a group of patients never infected.⁶ This was an important observation in light of the association between gastric atrophy and carcinoma.¹² Intestinal metaplasia is also thought to be a precursor lesion for gastric carcinoma.^{10,11} If chronic *H. pylori* infection does lead to gland atrophy, intestinal metaplasia and ultimately, in certain individuals, gastric carcinoma, this process is likely to occur over several decades. Hence, longer duration of follow up of our patients may be needed to detect progression of potentially premalignant histological abnormalities.

A further limitation of our study is that only three gastric antral biopsies were taken at each endoscopy, hence creating the possibility of histological sampling error. Overall, intestinal metaplasia was generally mild or absent, both in patients who remained *H. pylori*-positive throughout the study period and those in whom *H. pylori* was eradicated. Our preliminary histological studies¹⁸ were not undertaken using the combined periodic acid-Schiff and alcian blue stain to examine for intestinal metaplasia. This resulted in an overestimation of the presence of intestinal metaplasia in our initial studies, especially when persistent *H. pylori* infection was present, and illustrates the importance of this tissue stain.

Future long-term studies of this type may be difficult to undertake in view of the link between *H. pylori* and gastric carcinoma^{19,20} and the recent World Health Organisation classification of *H. pylori* as a class I carcinogen. It is unknown whether successful *H. pylori* eradication therapy results in lessening of the gastric cancer risk to levels seen in subjects who have never been infected. Previous follow-up studies of up to 2 years suggested that eradication of *H. pylori* results in incomplete²¹ or no improvement in intestinal metaplasia or gland atrophy.¹⁴ These observations and the present study suggest that if *H. pylori* eradication is associated

with a lessened risk for gastric carcinoma, this reduced risk may not be to the level seen in subjects never infected.

In conclusion, previous data suggest that *H. pylori* infection results in a progressive form of chronic gastritis, which may predispose to gastric cancer.^{6,8-12} Our data indicate that *H. pylori* eradication is accompanied by long-term improvement in the histological severity of gastritis, but whether this is reflected in clinical practice by a reduced incidence of gastric carcinoma is unknown and may be difficult to show.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by a grant from the Royal Perth Hospital Medical Research Foundation. GMF was assisted by a WA and MG Saw Medical Post-graduate Research Fellowship from The University of Western Australia.

REFERENCES

- 1 Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE *et al.* Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: Seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-60.
- 2 Graham DY, Lew GM, Klein PD *et al.* Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 705-8.
- 3 Sung JY, Chung SCS, Ling TKW *et al.* Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 139-42.
- 4 Hansson L, Engstrand L, Nyren O *et al.* *Helicobacter pylori* infection: Independent risk factor of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-103.
- 5 The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
- 6 Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS *et al.* Long term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995; 345: 1525-8.
- 7 Cho C, Murthy UK, Linscheer WG, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Is intestinal metaplasia a consequence of *H. pylori* gastritis? *Gastroenterology* 1994; 102: A62.
- 8 Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GNJ. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: An endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33: 16-20.
- 9 Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, Riihela M, Seppala K. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45: 319-23.
- 10 Correa P, Haenszel W, Cuello C *et al.* Gastric precancerous process in a high risk population: Cross-sectional studies. *Cancer Res.* 1990; 50: 4731-6.
- 11 Correa P, Haenszel W, Cuello C *et al.* Gastric precancerous process in a high risk population: Cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990; 50: 4737-40.
- 12 Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. Precancerous conditions

H. pylori and gastric histology

673

- and epithelial dysplasia in the stomach. *J. Clin. Pathol.* 1980; 33: 711-21.
- 13 Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis: A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
 - 14 Onishi N, Finlay M, Lambert JR. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective study. *Gastroenterology* 1994; 102: A151.
 - 15 Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR *et al.* Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; ii: 1437-42.
 - 16 Whitehead R, Truelove SC, Gear MWL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastro-scope biopsy specimens. *J. Clin. Pathol.* 1972; 25: 1-11.
 - 17 Price AB. The Sydney system: Histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; 6: 209-22.
 - 18 Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, Cullen DJE, Marshall BJ, Collins BJ. *Helicobacter pylori* eradication and gastric histology: 7 years of follow-up. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 10 (Suppl. 2): A40.
 - 19 Nomura A, Stemmerman GN, Chyou P-H, Kato I, Perez-Perez PI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1132-6.
 - 20 Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1127-31.
 - 21 Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod. Pathol.* 1993; 6: 281-9.

Abstracción: En lo que nos ocupa, se trata de uno de los pilares de la teoría de Strevens (autodenominada kairética), que persigue eliminar de la explicación todos los detalles no fundamentales para un explanandum, manteniendo los factores sin los cuales ésta dejaría de serlo, y a los que llamaríamos “marcadores de diferencia” para el explanandum.

Asociaciones espúreas: en estadística, se denomina de esta forma a las asociaciones entre dos eventos que resultan ser casuales, sin que medie entre ellos relación de causalidad.

Causalidad: Causa, origen, principio. En filosofía, ley en virtud de la cual se producen efectos. (Primera y segunda acepciones del término según el diccionario de la RAE en su 22^o edición). En lo que nos ocupa; sería el mecanismo por el cual suceden los efectos.

Coherencia: en el esquema cognitivo de la explicación científica, aparece como la necesidad de que una explicación científica no colisione contra los conceptos establecidos en otras áreas relacionadas y tomados como ciertos.

Cohesividad: se trata de un concepto de interés fundamental para Strevens, que en su teoría kairética expone que los procesos causales similares deben ser entendidos como tales, y no como una aglomeración de vías causales inconexas, de modo que podríamos establecer un orden de similitud entre procesos; lo que resulta coherente con la teoría de la unificación de Kitcher.

Concepto: Idea que concibe o forma el entendimiento. Se trata de la primera acepción del término en la 22^o edición del Diccionario de la Real Academia Española, y la que más se ajusta al uso dado en el texto.

Condición necesaria: en términos lógicos (y matemáticos), en lo referido a explicación causal, sería aquella circunstancia sin la cual en fenómeno no se produciría.

Condición suficiente: en términos lógicos (y matemáticos), en lo referido a explicación causal, sería aquella circunstancia que por sí misma es capaz de explicar el fenómeno.

Contrafactual: Aunque se trata de un término no aceptado en español por la Real Academia Española, podríamos entenderlo como un anglicismo (de *counterfactual*) que expresa, literalmente, “realidades enfrentadas”, útil para la exposición de ejemplos contrarios.

Contraste de clase: En el desarrollo de la explicación científica, constituye el conjunto formado por todas las explicaciones alternativas posibles a la propuesta como hipótesis; con especial relevancia en el modelo de Van Fraassen.

Deductivismo: se trata de una de las vertientes de la Lógica, por medio de la cual, a partir de unas leyes generales que rigen el funcionamiento del Universo, podemos extrapolar el conocimiento necesario para explicar un suceso concreto dado por unas condiciones iniciales.

Determinismo: Se trata de una corriente filosófica que sostiene que todo evento está determinado por una relación causa-efecto, de modo que las condiciones iniciales de un fenómeno definen su resultado. Existen diversos grados de determinismo, desde la posición más extrema de “*causa aequat effectum*” (la causa equivale al efecto: cada suceso tendría una causa determinada que es suficiente y necesaria para él; y si un suceso nos pareciese azaroso, sería en todo caso porque nuestra capacidad de análisis es limitada, no porque no tenga su propia causa) hasta la más abierta de que las condiciones iniciales determinan la probabilidad, aceptando incluso la existencia de fenómenos aleatorios ocasionales.

Epistemología: Doctrina de los fundamentos y métodos del conocimiento científico (Diccionario de la Real Academia Española, 22^o edición).

Esquema: Representación gráfica o simbólica de cosas materiales o inmateriales (1^a acepción). Resumen de un escrito, discurso, teoría, etcétera, atendiendo solo a sus líneas o caracteres más significativos (2^a acepción). Idea o concepto que

alguien tiene de algo y que condiciona su comportamiento (3ª acepción de la RAE). Un sumatorio de las tres constituiría de idea adecuada de esquema a aplicar para entender los esquemas propuestos para la explicación científica en el capítulo 3.

Estadística: Se trata de una rama de la matemática que utiliza conjuntos de datos numéricos para obtener inferencias basadas en el cálculo de probabilidades.

Estocástica: Es la parte de la estadística que estudia los procesos de evolución aleatoria, como sería por ejemplo la secuencia de las tiradas de un dado.

Evento: En lo que nos ocupa, el hecho que pretendemos estudiar.

Explanan: en Lógica, constituye la explicación del fenómeno observado.

Explanandum: en Lógica, el fenómeno a explicar.

Explicación: Según la 22ª edición del Diccionario de la Real Academia Española, declaración o exposición de cualquier materia, doctrina o texto con palabras claras o ejemplos, para que se haga más perceptible (1ª acepción); tal y como intuimos que pretende la Ciencia. También se define como manifestación o revelación de la causa o motivo de algo (3ª acepción), demostrando incluso desde la semántica hasta qué punto la causalidad es un pilar fundamental de la explicación científica.

... **bona fide:** literalmente, “de buena fe”. El término es empleado por Salmon, que postula que, la explicación *bona fide* para un evento se obtiene si disponemos del set completo de todos los factores estadísticamente relevantes, los valores de probabilidad pertinentes y la explicación causal de las relaciones de relevancia del evento en cuestión.

Factor causal: en el estudio de un fenómeno, en el modelo de Giere se expone que un evento es factor causal de otro cuando condiciona de un modo u otro la ocurrencia del segundo. Hablaríamos de factor causal positivo cuando la ocurrencia del primero hace más probable la ocurrencia del segundo; y de factor causal negativo cuando la ocurrencia del primero disminuye la probabilidad de ocurrencia del segundo; estando en ambos casos expresados en términos de

frecuencias relativas. Entre sucesos que no se influyen mutuamente, Giere habla de irrelevancia causal.

Fenómeno: Toda manifestación que se hace presente a la consciencia de un sujeto y aparece como objeto de su percepción (Diccionario de la RAE, 22^º edición).

Frecuencia: en estadística, es la cantidad de veces que se repite un determinado valor de la variable.

... **absoluta:** sumatorio de las veces que se repite un valor determinado de la variable. La suma de todas las frecuencias absolutas será igual al tamaño de la muestra.

... **relativa:** cociente entre la frecuencia absoluta y el tamaño de la muestra, de modo que la suma de las frecuencias relativas ha de ser igual a la unidad.

Inductivismo: se trata de una de las vertientes de la Lógica, por medio de la cual, a partir del estudio de un fenómeno, y dada una explicación para el mismo, se puede inferir esa información para constituir leyes generales de causalidad.

Leyes generales: Para la RAE (22^º edición), las leyes son las reglas y normas constantes e invariables de las cosas, nacidas de la causa primera o de las cualidades y condiciones de las mismas (1^ª acepción) o bien cada una de las relaciones existentes entre los diversos elementos que intervienen en un fenómeno (2^ª acepción). Cuando aplicamos el adjetivo “generales”, añadimos a la definición el carácter de universalidad preciso para entender la expresión tal y como la usamos en los primeros capítulos de este escrito.

Lógica: Es una ciencia formal que estudia los principios demostración e inferencia válida. Su nombre deriva del griego logos (*λόγος*), palabra, pensamiento, idea, argumento, razón o principio, o, como se expone en el texto, la palabra en cuanto a

razonada, meditada... Tradicionalmente vinculada a la Filosofía, su estrecha relación con la Matemática establece un puente entre ambas disciplinas.

Metafísica: Se trata de una parte de la Filosofía, encargada de estudiar la naturaleza, estructura, componentes y principios fundamentales de la realidad. Su nombre, que debemos a Andrónico de Rodas deriva del griego (μεταφυσική), y significa literalmente “más allá de la naturaleza”.

Modelo: esquema teórico, generalmente en forma matemática, de un sistema o de una realidad compleja (...), que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento (Diccionario de la Real Academia Española, 22^o edición; cuarta acepción del término).

Noción: Conocimiento o idea que se tiene de algo (Diccionario de la Real Academia Española, 22^o edición).

Nomología: Aunque se trata de un término que no existe formalmente en la Lengua Española; se usa en el presente escrito en atención a su semántica; pues procede de la unión de los términos griegos *nomos* (νομος), ley; y *logos* (λόγος), ciencia o estudio, la palabra meditada, reflexionada o razonada, por lo que se puede entender como razonamiento, argumento, pensamiento, sentido; de modo que *nomología* sería el estudio, la ciencia, el conocimiento de la ley. La ciencia de la Ley, en Ciencia.

Postulado: La primera definición que da la RAE en su 22^o edición es la de “proposición cuya verdad se admite sin pruebas y que es necesaria para servir de base en ulteriores razonamientos”, por lo que en el texto se alude con este término a declaraciones al nivel de leyes universales. La segunda acepción del término es la de “supuesto que se establece para fundar una demostración”, por lo que también puede aplicarse a las condiciones iniciales dadas para un explanandum.

Pragmatismo: Se trata de un movimiento filosófico iniciado en Estados Unidos a finales del siglo XIX por Charles Sanders Peirce, John Dewey y William James, que se basa en que sólo es verdadero aquello que funciona; de modo que busca las consecuencias prácticas del pensamiento y pone el criterio de verdad en su eficacia y valor para la vida.

Probabilidad: en Estadística, es la razón entre el número de casos favorables y el de casos posibles; es decir, la posibilidad de que la variable adquiriera un determinado valor; y tendrá un valor entre cero (imposibilidad) y la unidad (certeza).

Propensión: en el sistema propuesto por Giere, se trata de la forma de interpretación de la probabilidad de un suceso en los sistemas individuales, de modo que se atribuye directamente la probabilidad causal al individuo más que a la población; siendo una tendencia objetiva inherente del sistema individual. Para algunos autores como Schaffner, no se debería utilizar este concepto como tal, sustituyéndolo por el de “peso” que propone Reichenbach para una probabilidad basada en la frecuencia relativa de un sistema estocástico individual.

Relación de relevancia: El concepto pertenece a Van Fraassen, y es una de las tres condiciones que expone como necesarias para la explicación, junto con el tema y el contraste de clase. Muchas de las críticas hechas a su modelo se enfocan precisamente sobre el hecho de la ausencia de una definición explícita de lo que son las “relaciones de relevancia”, que el autor expone como *algo que “va más allá” de la relevancia estadística, por lo que no puede explicarse en sus términos.*

Regularidad: en el texto se asume al concepto de ley general; aunque con una connotación “menos universal”; empleándolo más bien para reglas o normas que afectan a un grupo determinado de sucesos.

Sistema: Conjunto de reglas o principios sobre una materia racionalmente enlazados entre sí; también conjunto de cosas que relacionadas entre sí

ordenadamente contribuyen a determinado objeto Diccionario de la RAE, 22^o edición; primera y segunda acepciones del término).

Teorema de la probabilidad total: fórmula a partir de la cual se calcula la probabilidad de que ocurra un suceso B, que estaría vinculado a un suceso A; a partir de la probabilidad de ocurrencia de A.

Teorema de Bayes: estima la probabilidad de que, habiendo ocurrido un suceso B, supuestamente vinculado a otro suceso A, haya ocurrido previamente el suceso A, relacionándola además con la probabilidad de ocurrencia de A sin B. Sería, de este modo, el camino inverso al teorema de la probabilidad total.

Teoría de la Unificación: pertenece a Kitcher, y expone que, dado que en el universo los fenómenos se interrelacionan, y coexisten, no podemos apelar a la causalidad como pilar único de la explicación científica; sino que esta ha de unificar todos los aspectos posibles de un fenómeno respecto al resto de los que suceden en el universo.

Teoría Kairética: debida a Strevens, y referida a la explicación científica, se apoya sobre los conceptos de abstracción y cohesividad para explicar una regularidad desde la explicación de una serie de fenómenos similares.

Variable: en el texto, la variable es el objeto (o uno de ellos) a estudio, cuyo valor será dado por las leyes de probabilidad.

Bibliografía

- Arocena R. Sobre la democratización del conocimiento y ciertos problemas de la política. En López Cerezo, JA. La democratización de la ciencia. EREIN. San Sebastián, 2003.
- Astier. Formulario Astier. 3ª ed. París, 1911.
- Azcona J (dir) Memoria y creatividad. Universidad del País Vasco. San Sebastián, 2000.
- Barona Villar, J.L. Salud, tecnología y saber médico. Editorial Universitaria Ramón Areces, Madrid, 2004.
- Bauman, Z. Vida de consumo. Fondo de cultura económica. Madrid, 2007.
- Bettalanffy LV. Teoría general de los sistemas. Fondo de Cultura Económica. México, 2006.
- Bohm D y Peat FD. Ciencia, Orden y creatividad. Las raíces creativas de la ciencia y la vida. Kairós. Barcelona, 2010.
- Bourdieu P.- El oficio de científico. Ciencia de la ciencia y reflexividad. Anagrama. Barcelona, 2003.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. McGraw-Hill, 15ª edición. Madrid, 2002.
- Briceño. Epistemología y medicina compleja. Medicrit, 2005.
- Brooks M. Radicales libres. Ariel. Barcelona, 2011.
- Bunge M. Cápsulas. Gedisa. Madrid, 2003.
- Bunge M. Filosofía para médicos. Gedisa. Barcelona 2012.
- Bunge, M. La ciencia. Su método y su filosofía. Laetoli. Pamplona, 2013.
- Camacho J. La prodigiosa penicilina. Fleming. Nivola. Madrid, 2008
- Carranza FA. Héroes de la medicina. Eudema. Buenos Aires. 2008.
- Canghilhem, G. Escritos sobre la medicina. Amorrortu Ed. Buenos Aires, 2004
- Cayo Plinio Segundo. Historia Natural. Cátedra. Madrid, 2002.
- Céline LF. Semmelweis. Marbot Ediciones. Barcelona, 2009.
- Cereijido M. La ciencia como calamidad. Un ensayo sobre el analfabetismo científico y sus efectos. Gedisa. 2ª Edición. Barcelona, 2012.
- Chalmers, Alan F. ¿Qué es esa cosa llamada ciencia? Siglo XXI. Madrid, 2006.
- Clarke JJ. Farmacología aplicada. Editorial Pubul. Barcelona, 1930.
- Espanet A. Tratado metódico y práctico de Materia Médica y de Terapéutica fundado en la ley de los semejantes. Bailly-bailliere. Madrid, 1862.
- Farfán AQ. Tratado breve de Medicina, y de todas enfermedades, que a cada paso se ofrecen. México. Pedro Ocharte, impresor. Edición facsímil de Editorial Maxtor. Valladolid, 2003.
- FECYT.- Percepción social de la ciencia y la tecnología en España. 2006. Madrid, 2007.
- Feyerabend P. Against method: Outline of an anarchistic theory of knowledge. 3ª Edición. Verso. Londres, 1993.

- Fleck, L. La génesis y el desarrollo de un hecho científico. Alianza Editorial, Madrid; 1986.
- Fonsagrives JB. Tratado de Terapéutica aplicada basada "sobre las indicaciones" 2ª Ed. Bailly Baillieri. Madrid, 1883. Tomo 2.
- Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, Warren JR, Christiansen KJ, Marshall BJ, Collins BJ. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow up. *Lancet* 1994 Jan 29;343(8892):258-60.
- Forbes GM, Warren JR, Glaser ME, Cullen DJ, Marshall BJ, Collins BJ. Long-term follow-up of gastric histology after *Helicobacter pylori* eradication. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (1996) 11, 670-673.
- Galán C y Montero J. El discurso tecnocientífico: la caja de herramientas del lenguaje. Arco Libros. Madrid, 2002.
- García Blanco JM y Fazio ME. Percepciones, imaginario y apropiación social de la ciencia y la tecnología. En López Cerezo J.A. y Gómez González, F.J. Eds. *Apropiación social de la Ciencia*. Editorial Biblioteca Nueva, Madrid; 2008.
- Gil Villa, F. La carga social del cáncer. Octaedro. Barcelona, 2012.
- Goleman D, Kaufman P, Ray M. El espíritu creativo. Ediciones B (Zeta). Barcelona, 2009.
- González MI, Lopez JA y Luján JL.- Ciencia, tecnología y sociedad. Una introducción al estudio social de la ciencia y la tecnología. Tecnos. Madrid, 1996.
- González Galván JM. La úlcera de estómago y el enfermo ulceroso. José Janés, Editor. Barcelona, 1948.
- Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ. Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Path* 1986;39:353-65.
- Goodwin CS, Marshall BJ, Blackburn SJ, Warren JR, Phillips M. Colloidal bismuth subcitrate (DE-NOL) and tinidazole healed duodenal ulceration with a low relapse rate due to elimination of *Campylobacter pylori*. *J Chemotier* 1989 Jul; 1(4Suppl):838-9.
- Goodwin CS, Blincow E, Peterson G, Sanderson C, Cheng W, Marshall B, Warren JR, McCulloch R. Enzyme-linked immunosorbent assay for *Campylobacter pyloridis*: correlation with presence of *C.pyloridis* in the gastric mucosa. *J Infect Dis* 1987 Mar; 155(3):488-94
- Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:1127-31.
- Goodwin CS, Armstrong JA. Will antibacterial chemotherapy be efficacious for gastritis and peptic ulcer? *J Antimicrob Chemother* 1986;17:1-4.
- Guerra F. Manual de farmacología. Mexico D.F., 1951.
- Hacking I. Representing and Intervening: Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science. Cambridge University Press, 1983.
- Hempel CG. Filosofía de la ciencia natural. Alianza Editorial. Madrid, 1999.
- Hempel CG. La Explicación científica. Estudios sobre la filosofía de la ciencia. Paidós, Barcelona, 2005.
- Hipócrates. Tratados Hipocráticos. Gredos. Madrid, 2000.
- Howson C y Urbach P. Scientific Reasoning. The Bayesian Approach. Open Court. 2ªEd. Chicago and La Salle, 1996.

- Huchard H y Fiessinger Ch. La terapéutica en veinte medicamentos. Pubul y Morals. Valencia. 1910.
- Kragh H. Introducción a la historia de la ciencia. Crítica. Barcelona, 2007.
- Kruif P. de, Los cazadores de microbios. Editorial Porrúa, 14 Ed. México 2011.
- Lakatos I y Musgrave A. (Eds.) Criticism and the growth of knowledge. Cambridge University Press. Cambridge, 1970.
- Latour B. Ciencia en acción. Cómo seguir a los científicos e ingenieros a través de la sociedad. Labor. Barcelona, 1992.
- Latour B. La esperanza de Pandora. Ensayos sobre la realidad de los estudios de la ciencia. Gedisa. Barcelona, 2001.
- Leibniz G. Monadología y discurso de la metafísica. Sarpe, Madrid 1985.
- Levy A, Makes a Difference. Biol Philos 2011 26:459-467.
- López Cerezo JA. El triunfo de la antisepsia. Un ensayo en filosofía naturalista de la ciencia. Fondo de Cultura Económica. Mexico DF, 2008.
- López Cerezo, JA. (Ed.) La democratización de la ciencia. EREIN. San Sebastián, 2003.
- López Cerezo JA y Cámara Hurtado M. Apropiación social de la Ciencia. FECYT. Percepción social de la ciencia y la tecnología en España. 2004. Madrid, 2005.
- López Cerezo JA y Sánchez Ron, JM (Eds.).- Ciencia, Tecnología, sociedad y cultura en el cambio de siglo. Biblioteca Nueva. Madrid, 2001.
- López Cerezo JA y Luján JL.- Ciencia y política del riesgo. Alianza Editorial. Madrid, 2000.
- López Cerezo J.A. y Gómez González F.J. La apropiación social de la ciencia. Editorial Biblioteca Nueva, Madrid; 2008.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Tip. De Senén Martín. 1ª Edición. Madrid, 1930.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Tip. De Senén Martín. 2ª Edición. Ávila, 1936.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. 3ª Edición. Barcelona, 1942.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Tip. De Senén Martín. 4ª Edición. Ávila, 1945.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. 5ª Edición. Barcelona, 1950.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. 6ª Edición. Barcelona, 1953.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. 7ª Edición. Barcelona, 1955.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. 8ª Edición. Barcelona, 1958.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. 9ª Edición. Barcelona, 1963.
- Lorenzo Velázquez B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental. Editorial Científico Médica. 10ª Edición. Barcelona, 1966.

- Lorenzo Velázquez B. *Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental*. Editorial Científico Médica. 11ª Edición. Barcelona, 1970.
- Lorenzo Velázquez B. *Farmacología y su proyección a la clínica*. Editorial Oteo. 12ª Edición. Madrid, 1975.
- Lorenzo Velázquez B. *Farmacología y su proyección a la clínica*. Editorial Oteo. 13ª Edición. Madrid, 1976.
- Lorenzo Velázquez B. *Farmacología y su proyección a la clínica*. Editorial Oteo. 14ª Edición. Madrid, 1979.
- Lorenzo Velázquez B. *Farmacología y su proyección a la clínica*. Editorial Oteo. 15ª Edición. Madrid, 1987.
- Lorenzo P, Moreno A, Leza, JC, Lizasoain I y Moro MA. Velázquez. *Farmacología básica y Clínica*. 17ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, 2005.
- Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza, JC Moro MA y Portolés A. (Eds.). *Velazquez. Farmacología básica y clínica*. 18ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, 2008.
- Marfori P. *Tratado de Farmacología y Terapéutica (Toxicología y farmacognosia)*. Manuel Marín, Editor. Barcelona, 1919.
- Márquez M. *Elementos de terapéutica general*, 2ª ed. Madrid, 1920.
- Marshall BJ. *Campylobacter pylori infection: diagnosis and therapy*. *Med J Aust* 1989 Oct 16;151(8):426-7.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. *Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter*. *Med J Aus* 1985 Apr 15;142(8):436-9.
- Marshall BJ, Warren JR, Goodwin CS. *Duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori*. *Lancet* 1989 Apr 15; 1(8642):836-7.
- Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren BJ, Armstrong JA. *Original isolation of Campylobacter pyloridis from human mucosa*. *Microbios Letters* 1984;25:83.8.
- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. *Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1437-42.
- Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ. *Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease*. *Medical Journal of Australia* 1985; 142:439-44
- Marshall BJ, Mc Geachie DB, Francis GJ, Utley PJ. *Pyloric campylobacter serology*. *Lancet* 1984;2:281.
- Marshall BJ, Warren JR. *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*. *Lancet* 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
- Martin DF, My SJ, Tweedle DE, Hollanders D, Ravenscroft MM, Miller JP. *Difference in relapse rates of duodenal ulcer healing with cimetidine or tri-potassium dicitrato bismuthate*. *Lancet* 1980;i:7-10.
- Mayo D. *Error and the growth of experimental knowledge*. The University of Chicago Press. Chicago, 1996.
- Mayr E. *Por qué es única la biología*. Katz. Buenos Aires, 2006.
- Meyer H y Gottlieb R. *Farmacología experimental*. Editorial Saturnino Calleja. Madrid, 1924.
- Monreal C. *Qué es la creatividad*. Biblioteca Nueva. Madrid, 2000.
- Moya A.- *Pensando la ciencia*. Trotta, Madrid, 2010.

- Nagel E, La Estructura de la Ciencia. Paidós, Barcelona; 2006
- Nuland SB. El enigma del doctor Ignác Semmelweis. Fiebras de parto y gérmenes mortales. Antoni Bosch, Editor. Barcelona, 2005.
- Olivé L.- la ciencia y la tecnología en la sociedad del conocimiento. Ética, política y epistemología. Fondo de cultura económica. México DF, 2007.
- Oms L y Oriol J. Tratado de terapéutica general. Imprenta de Raón Martín. Barcelona, 1846.
- Ortega y Gasset J. Misión de la Universidad. Revista de Occidente. Madrid, 1930.
- Parrilla Paricio P, Jaurrieta Mas E, Moreno Azcoitia M Eds. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Ed. Panamericana. Madrid. 2004.
- Peset y Cervera V. Curso elemental de Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar con nociones de hidrología médica. Imprenta de Federico Domenech. Valencia 1894.
- Peset y Cervera V. Curso elemental de Terapéutica, Materia médica y Arte de recetar con nociones de hidrología médica. Imprenta de Francisco Vives Mora. Valencia, 1905.
- Pickover CA. El libro de la medicina. Librero. Madrid, 2013.
- Porter, R. Breve Historia de la Medicina. Santillana Ediciones Generales, Madrid; 2003.
- Poulsson E. Farmacología. Editorial Labor. Barcelona, 1926.
- Puente A. El cerebro creador. Alianza Editorial. Madrid, 1999.
- Reichenbach H. The direction of time. University of California Press, 1956
- Roberts RM. Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia. 2ª Ed. Alianza Editorial. Madrid, 2004.
- Romo M. Psicología de la creatividad. Paidós. Barcelona, 2005.
- Salmon W. Four Decades of Scientific Explanation, 1990.
- Salmon W. Scientific Explanation and the Causal Structure of the World, 1984
- Sánchez Ron JM. La nueva ilustración: ciencia, Tecnología y Humanidades en un mundo interdisciplinar. Ediciones Nobel. Oviedo, 2011.
- Sanz L.- Estado, ciencia y tecnología en España: 1939-1997. Alianza Universidad. Madrid, 1997.
- Schaffner KF, Discovery and Explanation in Biology and Medicine. The University Chicago Press; 1993.
- Sneader, W.- Drug discovery. A history. John Wiley and Sons, Ltd. Inglaterra, 2005.
- Sollmann T. Farmacología y sus aplicaciones a la terapéutica y a la toxicología. Salvat Editores. Barcelona, 1955.
- Starckenstein E. Farmacología, toxicología y arte de recetar. Editorial Labor. Barcelona, 1946.
- Strevens M, Depth. Harvard University Press, Cambridge, MA, 2008.
- Szczeklik A. Catarsis. Acantilado. Barcelona, 2010.
- Thagard P, How Scientists Explain Disease. Princeton University Press; 1999.
- Van Fraassen BC, The Scientific Image. Oxford University Press; 1980

Van Fraassen BC. The only necessity is verbal necessity. *Journal of Philosophy* 74 (2):71 - 85 (1977).

Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andres-Trelles F (Eds.). *Velázquez Farmacología Velázquez Farmacología*. 16ª Edición. Interamericana. McGraw-Hill. Madrid.

Warren JR. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Med J Aust* 1984 Sep 29;141(7):477-8.

Worrall J. Structural realism: the best of both worlds? *Dialectica* 43.1-2 (1989): 99-124.

Wyatt JL, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric campylobacter in non-ulcer dyspepsia. *J Clin pathol* 1986;39:863-70.

Zaldo A y Ugalde J. El desafío de la democratización de la ciencia desde el punto de vista de la ciencia. En López Cerezo, JA. (Ed.) *La democratización de la ciencia*. EREIN. San Sebastián, 2003.

Ziman J. *¿Qué es la ciencia?*. Cambridge University Press. Madrid, 2003.

