## Helicobacter pylori: el descubrimiento que rompió un dogma en Medicina

## Helicobacter pylori: the discovery that broke a dogma in medicine

William Otero-Regino.1\* @





## Citación:

Otero-Regino W. Helicobacter pylori: el descubrimiento que rompió un dogma en Medicina. Rev Colomb Gastroenterol. 2022;37(3):334-338. https://doi.org/10.22516/25007440.960

- Internista, gastroenterólogo, epidemiólogo. Profesor titular de Medicina Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia
- \*Correspondencia: William Otero-Regino waoteror@gmail.com

Fecha recibido: 15/08/2022 Fecha aceptado: 16/08/2022 De acuerdo con el Diccionario de la Lengua Española, dogma es una "proposición que se asienta por firme y cierta y como principio innegable de la ciencia". Dicho en otras palabras, es un concepto o una doctrina sostenida por la religión o por otras autoridades, que no admite réplicas o que se dude de ella y, por lo tanto, está exenta de ser sometida a pruebas de veracidad<sup>(1)</sup>. La vida, las ciencias y la medicina están plagadas de este tipo de conceptos; sin embargo, como decía Paul Valéry, "Lo que ha sido creído por todos siempre y en todas partes tiene todas las probabilidades de ser falso". El dogma al cual nos referiremos en este artículo es el que sostuvo por muchísimos años que el estómago era un órgano estéril por la acción del ácido clorhídrico y, en consecuencia, las bacterias normalmente no pueden crecer en su interior. Milenariamente, conforme el conocimiento y las ciencias progresaron, se ha demostrado que la "[...] la ignorancia está más cerca de la verdad que el prejuicio", como decía Denis Diderot. Tener un prejuicio o una creencia imposibilita una adecuada y correcta interpretación de la realidad, es como ver a través de unos lentes de colores: "[...] todo se verá del color de los lentes". Por el contrario, la ignorancia sobre algo desaparecerá cuando se estudia el problema y se adquiere el conocimiento necesario al respecto.

En junio 11 de 1979, el profesor Robin Warren, patólogo del Hospital Royal Perth de Australia (**Figura 1**), describió su primer caso de bacterias asociadas a gastritis crónica<sup>(2)</sup>.

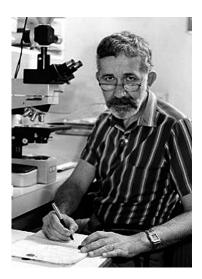


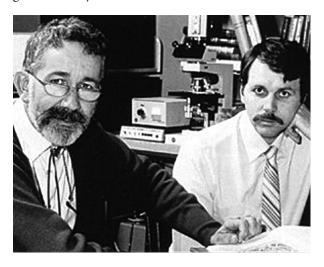
Figura 1. Dr. Robin Warren, Departamento de Patología, Hospital Royal Perth Australia. Fuente: https://www. nobelprize.org/prizes/medicine/2005/warren/biographical/



Después de leer una biopsia gástrica, concluyó que en ese espécimen había "[...] gastritis crónica con una pequeña erosión y que en muchas áreas la calidad de la superficie mucosa pareciera ser ligeramente más densa de lo normal y contenía numerosas bacterias en estrecho contacto con el epitelio, las cuales tenían la morfología de *Campylobacter* y que parece que están creciendo activamente y no parecen ser contaminantes"<sup>(2)</sup>.

Como todo científico, el Dr. Warren tuvo la sinceridad de admitir que no todo estaba claro para él y reconoció que "[ ... ] desconocía el significado de esos hallazgos inusuales, pero consideraba que ameritaban investigaciones adicionales con respecto a los hábitos alimenticios, función gastrointestinal y microbiología". El hallazgo e informe reiterado de tales hallazgos motivaron dos preguntas constantes de los asistentes de las reuniones clínico-patológicas: 1) ¿por qué insiste en que es la infección primaria y no las que se consideran secundarias a la inflamación? y 2) si están ahí ¿por qué no habían sido vistas antes? En esos momentos no tenía las respuestas claras y correctas para tales cuestionamientos. Para la primera, fue necesario esperar a que Barry Marshall demostrara posteriormente los efectos de los antibióticos sobre estas infecciones. Conforme se estudiaban dichas alteraciones, progresivamente se encontraba que existían informes del siglo anterior que también describían bacterias en el estómago, pero tales hallazgos se consideraron incorrectos y sin importancia porque el concepto que prevalecía era que "el estómago es estéril" (2). En la actualidad, muchos comentarios e interpretaciones científicas podrían hacerse sobre esos hallazgos trascendentales, pero una reflexión también profunda sería lo que en una ocasión dijo Winston Churchill: "Muchas veces el hombre se encuentra con la verdad, pero es tan estúpido que le saca el cuerpo". Nadie daba crédito a los hallazgos del profesor Warren, excepto Win, su esposa, médica siquiatra, quien lo animaba a que siguiera con sus investigaciones y no le hiciera caso a la descalificación de la opinión pública. Una pregunta obligada en este momento es ¿quién no ha tenido al mundo en contra, incluso por ideas y conceptos más elementales? Más tarde, en 1981, Marshall, ya como residente de medicina interna, llegaría a su pasantía por gastroenterología y se le asignaría rotar con el Dr. Warren, "un patólogo que estaba interesado en el seguimiento de unas bacterias que había en el estómago", aunque las palabras reales fueron "un patólogo nuestro que está tratando de achacarle la gastritis a una infección bacteriana" (Figura 2).

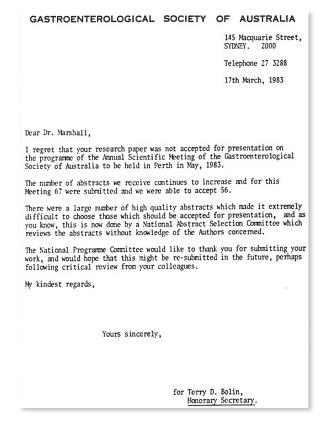
Inicialmente, Marshall dudó de la importancia del proyecto. El Dr. Warren no pudo convencerlo y le pidió que antes de seguir cuestionando, leyera el protocolo y olvidara lo que el público pensaba acerca de la "gastritis". Barry Marshall leyó el documento y finalmente estuvo de acuerdo con iniciar la investigación con 20 pacientes, a quienes les tomarían biopsias adicionales de la mucosa antral aparentemente normal a la endoscopia. ¿Qué pensaría un profesor de hoy si un residente de segundo año de medicina interna, basado en prejuicios antiguos, contradice sin ninguna evidencia un protocolo que estaba basado en observaciones muy serias de un patólogo ejemplar como el Dr. Warren? ¡Esa actitud refleja lo que afirmaba Bertrand Russel: "El problema de la humanidad consiste en que el ignorante está seguro de todo y el sabio tiene dudas"!



**Figura 2.** Robin Warren, a la izquierda, Barry Marshall, a la derecha, julio de 1984. Fuente: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/warren/biographical/

Una vez que este par de "quijotes" se pusieron de acuerdo y decidieron emprender las investigaciones, aparecieron los argumentos de los gastroenterólogos que hacían las endoscopias, quienes consideraban que "la idea de enviar biopsias gástricas para cultivo era ridícula", "ya que el objetivo de la gastroenterología y la endoscopia era el cuidado de los pacientes y no los proyectos esotéricos de investigación". Además, "nadie en muchos siglos había cultivado bacterias del estómago" y, por lo tanto, para "ningún gastroenterólogo equilibrado tenía sentido tomar biopsias para buscar bacterias"(2). Gracias a la permanente insistencia de Marshall al departamento de microbiología y las altas calidades científicas de los miembros de ese formidable laboratorio, que en múltiples ocasiones modificaron los medios de cultivo y las temperaturas de incubación, finalmente el cultivo número 35 tuvo éxito y ¡mostró bacterias! En realidad, los miembros de dicho departamento habían olvidado ese cultivo y por error lo dejaron incubando durante las fiestas de pascuas de resurrección, que en Australia demoran cinco días. Pasadas las fiestas, volvieron al laboratorio y el 14 de abril de 1982 encontraron las colonias típicas de Helicobacter pylori (H. pylori)<sup>(3)</sup>. Muchos escépticos y críticos malintencionados inicialmente asumieron ese logro como algo fortuito, por azar, y lo consideraron una serendipia, o como se dice coloquialmente en nuestro medio, "de pura chiripa". Sin embargo, si el hallazgo se analiza con serenidad, probablemente la conclusión correcta sería la que magistralmente en su época formuló Luis Pasteur: "La suerte favorece a las mentes privilegiadas". No obstante el interesante hallazgo de haber encontrado "bacterias que podrían causar gastritis crónica activa", los autores Marshall y Warren no se pusieron de acuerdo en la forma en que deberían comunicar sus hallazgos a la comunidad científica, como tampoco en los términos con los cuales deberían destacarlos. Acudieron al profesor Armstrong, de la Unidad de Electromicroscopía del Royal Perth, y este magnífico científico les aconsejó que escribieran dos cartas separadas al editor de la revista Lancet<sup>(4)</sup> y así lo hicieron<sup>(5,6)</sup>. Desde ese momento vendría la más dura batalla contra la incredulidad del mundo. En 1983, la Sociedad de Gastroenterología de Australia les rechazó el primer trabajo que ellos hicieron en el cual demostraron que el H. pylori estaba más frecuentemente asociado con la mucosa con gastritis crónica que con la mucosa normal (p = 0,001), así como también con las úlceras duodenales (p =0,01), pero no estadísticamente significativa con las úlceras gástricas (p = 0.05). Hoy día tenemos varias explicaciones para esas asociaciones. Ese trabajo pudo realizarse gracias al interés que tenía el Dr. Warren por las calculadoras. Sin embargo, para él fue toda una odisea manejar una calculadora avanzada e interpretar la significancia estadística de la "p" en ese "aparatico" realmente rudimentario para nuestros tiempos. A ese congreso australiano enviaron 67 trabajos y escogieron los 56 mejores. El trabajo de Warren y Marshall estaba entre los 11 peores. En la parte final de la carta de rechazo había palabras de cortesía, "agradeciendo el esfuerzo y estimulándolos a seguir investigando y procurar investigaciones de mejor calidad" (Figura 3).

Después vendrían múltiples estudios con interesantes hallazgos, tales como la recurrencia de las úlceras duodenales, más frecuentemente en quienes no había curación del H. pylori<sup>(5)</sup>, y la actividad bactericida del bismuto para el Campylobacter pyloridis<sup>(7)</sup>. Ese nombre inicial dado al microorganismo fue considerado gramaticalmente incorrecto, ya que de manera similar no se dice "Escherichia colidis" sino Escherichia coli". En un congreso mundial le cambiaron el nombre con el cual se le conoce en la actualidad<sup>(8)</sup>. Ante la incredulidad mundial de que una bacteria produjera gastritis, Marshall ingirió un sobrenadante con H. pylori para demostrar que sí la producía y de esa manera convencer al mundo de que en realidad no "era un cuento"(9). Marshall continuó realizando múltiples estudios relacionados con el diagnóstico y tratamiento del microorganismo<sup>(10-16)</sup>. Desarrolló la prueba de ureasa rápida y la prueba respiratoria de urea (UBT)(10,16). Demostró que en pacientes con úlceras pépticas, la erradicación disminuye



**Figura 3.** Carta de rechazo al trabajo inicial de Marshall y Warren. Fuente: tomada  $\mathrm{d}\mathrm{e}^{(2)}$ .

la probabilidad de recurrencia de estas<sup>(6)</sup>. No obstante la evidencia de alta calidad que demostraba que la curación del H. pylori significa la curación de la úlcera, la comunidad científica seguía escéptica, hasta cuando una investigación del Dr. Graham, publicada en Annals of Internal Medicine, corroboró los resultados de Marshall y Warren<sup>(17)</sup>. Ese importante trabajo, realizado por un científico de la talla del Dr. Graham, significó "una bendición" y a partir de ese momento el mundo se convenció de la historia y desde entonces este microorganismo se convirtió progresivamente en uno de los descubrimientos más trascendentales de la gastroenterología, que revolucionó el concepto de las úlceras pépticas y finalmente la etiología del cáncer gástrico, con posibilidades de prevenirlo si se cura la infección. En el 2005, la academia sueca otorgó el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a Warren y a Marshall por el descubrimiento de la relación causal del H. pylori con la gastritis crónica y las úlceras pépticas (**Figura 4**).

A nadie se le hubiera podido pasar por la mente que dos médicos clínicos, sin títulos de maestrías ni doctorados, como tampoco estudios de epidemiología, recibieran el galardón de un premio nobel por unas investigaciones clínicas. Esto debe servir de ejemplo a todos los investigadores y



Figura 4. Izquierda: Barry Marshall recibiendo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2005. Derecha: Robin Warren recibiendo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2005. Fuente: https://www. nobelprize.org/prizes/medicine/2005/marshall/photo-gallery/ y https:// www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/warren/photo-gallery/

nuestros estudiantes de pre y posgrado. Así mismo, deben ser motivo de reflexión para muchos comités de ética del mundo subdesarrollado que eliminan protocolos de investigación y con ello aniquilan las ambiciones de muchos investigadores jóvenes, que inician sus primeros pasos en la investigación. Este descubrimiento tan trascendental, en mi opinión, fue el prólogo de una historia abrumadora, cuyos alcances contemporáneos son absolutamente impactantes y fascinantes.

Muchos investigadores antes de Marshall y Warren habían observado microorganismos en el estómago y los relacionaron con gastritis crónica, aunque la relación causal no pudo demostrarse ante la imposibilidad de cultivarlos. El Dr. Steer probablemente fue quien estuvo más cerca de lograr este descubrimiento (18-20). Sin embargo, en el cultivo de sus biopsias creció Pseudomonas aeruginosa. Múltiples reflexiones podrían hacerse de esta sorprendente historia, pero este comentario se alargaría mucho. Considero que las lecciones más fuertes podrían ser estas: "la ausencia de una prueba en un momento determinado no es prueba de que siempre estará ausente", "el que tiene fe en sí mismo no necesita que los demás crean en él". Es fundamental trabajar en equipo porque, como dice la carta a los Corintios, "el cuerpo no está hecho de una sola parte sino de muchas", o como decía Tomás Buxton, "con un talento ordinario y una perseverancia extraordinaria, todas las cosas son posibles", y por último, "los fracasos y las dificultades deben ser motivos para continuar intentándolo". ¿Quién no está enterado de los muchos fracasos de Abraham Lincoln y que después de los múltiples intentos y fallos fue presidente de los Estados Unidos? Steve Jobs fundó Apple y fue expulsado de esa compañía. ¡No cabe duda de que "el hombre se descubre cuando se mide con los obstáculos"! Las dificultades son el mejor estímulo para los líderes y la perdición para los pusilánimes. Los líderes científicos son absolutamente perseverantes y no se preocupan por lo que piense la opinión pública, esto los hace absolutamente distantes de los políticos. Finalmente, ¡los profesores son amigos de los estudiantes y juntos pueden ganar un premio nobel! (Figuras 5 y 6).



Figura 5. Los doctores Marshall y Warren en la actualidad.



Figura 6. Doctores Marshall y Warren.

## REFERENCIAS

- Dogma. Diccionario de la Lengua Española. Vigésima segunda edición. Real Academia de la Lengua Española; 2001
- 2. Warren JR. The discovery of Helicobacter pylori in Perth, western Australia. En: Marshall BJ (editor). Helicobacter pionners. Blackwell Publ.; 2002. pp.151-64.
- 3. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, Goodwin CS, Pearman JW, Warren JR, et al. Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa. Microb Lett. 1984;25:83-8.
- 4. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983; i: 1273-4.
- 5. Goodwin CS. Helicobacter pylori: 10th anniversary of its culture in April 1982. Gut. 1993;34(3):293-4. https://doi.org/10.1136/gut.34.3.293
- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. Lancet. 1988;2(8626-8627):1437-42. https://doi. org/10.1016/s0140-6736(88)90929-4
- Marshall BJ, Armstrong J, Francis G, Nokes N, Wee S. Antibacterial action of bismuth in relation to Campylobacter pyloridis colonization and gastritis. Digestion. 1983;37(Suppl 2):16-30. https://doi. org/10.1159/000199555
- 8. Marshall BJ, Goodwin CS. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. Int J Syst Bacteriol. 1987;37(1):68.
- 9. Marshall BJ, Arsmtrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. Med J Aust. 1985;142(8):436-9. https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x
- 10. Marshall BJ, Surveyor I. Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of Campylobacter pylori associated gastritis. J Nucl Med. 1988;29(1):11-16.
- 11. Marshall BJ, McGechie DB, Rogers PA, Glancy RG. Pyloric Campylobacter infection and gastroduodenal disease. Med J Aust. 1985;149(8):439-44. https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1985.tb113444.x

- 12. Marshall BJ, Langton SR. Urea hydrolysis in patients with Campylobacter pyloridis infection. Lancet. 1986;1(8487):965-6. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91060-3
- 13. Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin CS, Blincow E. Rapid urease test in the management of Campylobacter pyloridis-associated gastritis. Am J Gastroenterol. 1987;82(3):200-10.
- Marshall BJ, Barrett L, Prakash C, McCallum RW, Guerrant RL. Urea protects Helicobacter (Campylobacter) pylori from the bactericidal effect of acid. Gastroenterology. 1990;99(3):697-702. https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90957-3
- 15. Frierson HF, Caldwell SH, Marshall BJ. Duodenal bulb biopsy findings for patients with non-ulcer dyspepsia with or without Campylobacter pylori gastritis. Modern Pathol. 1990;3(3):271-276.
- 16. Marshall BJ, Plankey MW, Hoffman SR, Dye KR, Frierson HF, Guerrant RL, et al. A 20-minute breath test for Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1991;86(4):438-45.
- 17. Graham DY, Lew GM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing: a randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1991;115(4):266-9. https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-4-266
- 18. Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. J Clin Pathol. 1975;28(8):639-46. https://doi.org/10.1136/jcp.28.8.639
- Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. Gut. 1975;16(8):590-7. https://doi.org/10.1136/ gut.16.8.590
- Steer HW. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. Gut. 1984;25(11):1203-10. https://doi.org/10.1136/gut.25.11.1203