

Los Dres. Robin Warren y James Marshall:

El descubrimiento del *Helicobacter pylori* como demostración de la persistencia y la convicción en la investigación científica

Especial para Galenus
Marco Villanueva-Meyer, MD

Nunca ha sido tarea fácil demostrar que algo establecido, o que se consideraba un dogma, no era correcto o estaba mal formulado. Para demostrar que la inflamación y que las úlceras gástricas y del duodeno podían tener una causa infecciosa, tuvieron que mediar el esfuerzo, la persistencia y la capacidad de observación de dos científicos australianos, los Dres. Robin Warren y James Marshall. Así, sus investigaciones han tenido una gran repercusión no solo para el tratamiento de estas condiciones que afectan a millones de personas, sino para que tengamos siempre presente la importancia del criterio científico, de la observación, del cuidado y del estar abiertos a nuevas posibilidades para poder progresar y mejorar.

A fines de la década de 1970, el Dr. John Robin Warren observó unas bacterias en el epitelio gástrico inflamado y también en muestras de pacientes con gastritis asociadas a úlceras pépticas.

En 1979, el Dr. James Marshall trabajaba como *fellow* de Medicina Interna en el Royal Perth Hospital. Allí, tuvo oportunidad de ir interesándose en los trabajos de investigación en gastritis que realizaba el Dr. Warren y, desde 1981, colaboró con él formalmente en diferentes estudios clínicos, obteniendo cultivos y probando antibióticos y sales de bismuto.

Juntos empezaron a estudiar la presencia de una bacteria espiral en asociación con la gastritis. En 1982, realizaron el primer cultivo de esa bacteria y desarrollaron la hipótesis sobre la causa bacteriana de las úlceras pépticas y del cáncer gástrico. En aquella época, la teoría de que una bacteria podía causar gastritis era ridiculizada por los científicos expertos, quienes manifestaron escepticismo, en base también a la creencia de que una bacteria no podía vivir en un medio ácido como el estómago.

Primer estudio para localizar la bacteria

En 1982, ellos lograron recibir fondos y apoyo para hacer un estudio de un año investigando las biopsias gástricas de 100 pacientes. Al inicio, los resultados fueron

frustrantes. Las primeras 30 muestras no mostraron cambios que apoyaran su hipótesis.

Sin embargo y de forma casual, hubo un giro inesperado en las observaciones pues la muestra número 31 salió positiva. Esto sucedió por un supuesto “descuido o error”, que al final fue una feliz coincidencia: se determinó que



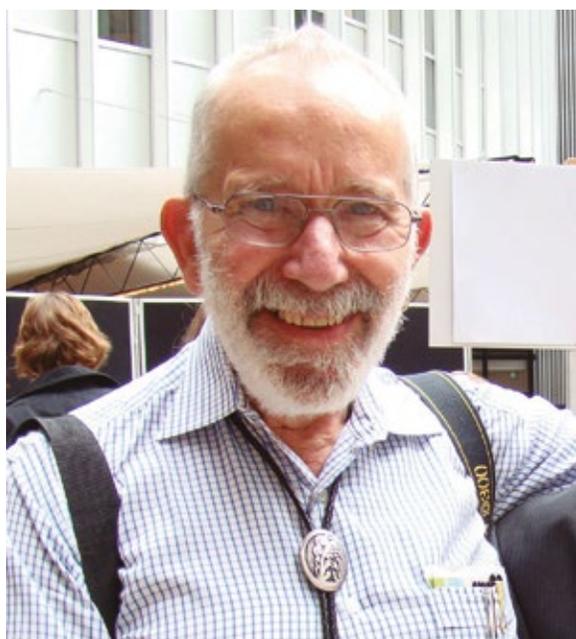
Dr. Barry Marshall (2021, cc).

los tecnólogos del laboratorio descartaban las muestras luego de 2 días, lo que era la práctica estándar para muchos cultivos, en especial de la boca; pero, con la muestra 31 que había sido tomada un día jueves ocurrió que, por olvido, esta no se descartó antes del fin de semana y, al regresar el lunes, los tecnólogos observaron que era positiva y encontraron finalmente el germen que venían buscando. Así, determinaron que esta bacteria crecía en forma más lenta que en los dos días que se le daba a las muestras. De esa manera se prosiguieron los estudios y entonces sí se pudo determinar positividad en la mayoría de las muestras. La bacteria que hasta ese momento era desconocida fue llamada por ellos “Campylobacter-like” por su parecido a esta especie. Sometieron los primeros resultados a la Sociedad Gastroenterológica de Australia, pero su artículo fue rechazado y, más bien, catalogado en el 10% más bajo de los recibidos en ese año.

En 1983, la revista *The Lancet* los publicó en dos breves cartas, con el mismo título, firmadas separadamente por los dos investigadores.

Prueba decisiva e inoculación de Marshall

Sin embargo, aún era necesario confirmar que la causa de las úlceras estomacales era una bacteria y que este problema se podía curar con antibióticos. Ese era el planteamiento en el que venían trabajando Warren y Marshall.



Dr. John Robin Warren (2009, cc, A. Sharma).

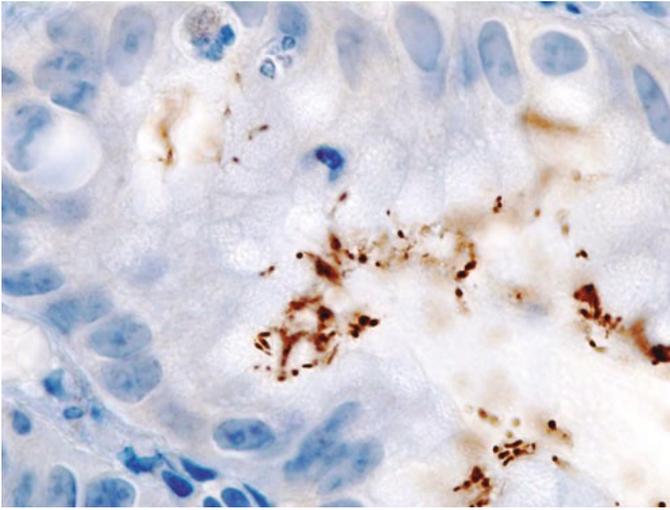
Para continuar los estudios, trataron de probar en animales, pero no tuvieron éxito en infectar a cerdos, por lo que decidieron probar en humanos: para cumplir con esto, Marshall decidió ser él mismo el “conejiillo de indias”. Así, se inoculó a sí mismo la bacteria para comprobar y describir en forma directa los efectos del germen.

Primero, realizaron una endoscopia de base que no mostró ninguna úlcera o alteración en la mucosa; luego tomó un caldo que contenía cultivos del germen que estaban investigando. Pensó que quizás desarrollaría en algunos años una úlcera. Pero, para su sorpresa, tan solo a los 3 días desarrolló náuseas y una halitosis debido a aclorhidria. No había ácido en el estómago para destruir a las bacterias, y sus productos de desecho se manifestaban como un mal aliento, el cual fue notado solo por su madre. Entre los días 5 y 8 desarrolló vómitos. Al día 8 le hicieron una segunda endoscopia y demostraron una inflamación masiva (gastritis), y de la biopsia se pudo cultivar la misma bacteria, confirmando que esta se había establecido en el estómago. Al día 14 le hicieron una tercera endoscopia y se iniciaron antibióticos. De esa manera, con la autoinoculación de la bacteria que origina gastritis, Marshall logró cumplir los postulados de Koch para gastritis –pero no para úlceras pépticas–, siendo también tratado y curado con sales de bismuto y metronidazol.

Tabla: Postulados clásico de Koch para investigación científica

1. El agente patógeno debe encontrarse en los enfermos pero no en los sanos;
2. Debe ser posible extraerlo del huésped y cultivarlo en un medio puro;
3. El agente aislado en un cultivo debe provocar la enfermedad en un huésped sano al ser inoculado; y
4. Al analizar el nuevo huésped, este debe presentar exactamente el mismo organismo patógeno.

En colaboración con microbiólogos, clasificaron la nueva bacteria dentro del género *Helicobacter*, como *pylori*. Después, determinaron que esta bacteria se encontraba en casi todos los pacientes con inflamación gástrica, con úlcera gástrica o duodenal. Estos resultados fueron publicados finalmente en 1984 en la revista *The Lancet*.



Helicobacter pylori (Inmunohistoquímica; cc 1.2).

Posteriormente, los resultados se publicaron en 1985 en *Medical Journal of Australia*, convirtiéndose con el tiempo en uno de los más citados de esa revista.

Luego de este descubrimiento, Warren y Marshall siguieron trabajando en el estudio de la epidemiología de estas infecciones y así se demostraría que la gran mayoría de las úlceras gástricas y duodenales tienen al *Helicobacter pylori* como causa (cerca del 80% y del 90%, respectivamente).

Actualmente, la gastritis y la úlcera péptica se consideran enfermedades infecciosas. En su diagnóstico y tratamiento se incluyen métodos de detección de la bacteria y antibióticos, respectivamente. Además, se ha comprobado la relación causal entre el *Helicobacter pylori* y el adenocarcinoma y el linfoma gástrico, y se ha sugerido su relación con algunas enfermedades extradigestivas.

Marshall y Warren continuaron sus investigaciones y obtuvieron múltiples reconocimientos internacionales, llegando a recibir, en 2005, el Premio Nobel de Medicina, “por sus trabajos sobre la bacteria ‘*Helicobacter pylori*’ y su papel en el desarrollo de la gastritis y la úlcera péptica”. Este fue el segundo Premio Nobel que se otorgó por descubrir un agente etiológico per se, a 100 años de distancia de aquel que se otorgó en 1905 a Roberto Koch por descubrir la *M. tuberculosis*. Esto resalta aún más la repercusión de este descubrimiento.



La infección con *H. pylori* es un importante problema de salud pública mundial, ya que el 50% de la población humana se encuentra crónicamente infectada por este patógeno. Se estima que, al año, ocurren más de 7 millones de casos de enfermedades gástricas, lo que tiene por resultado miles de muertes. Además, el adenocarcinoma gástrico es una importante causa de muerte en el mundo, más aún con el envejecimiento de la población mundial.

Comentario

Al inicio, fue difícil conseguir apoyo y aprobación. La teoría del germen de Warren y Marshall encontró mucho escepticismo en la comunidad médica, científica, farmacéutica y de investigadores. Sin embargo, el tiempo y los resultados de sus experimentos acabaron dándoles la razón. Marshall demostró por autoinoculación de estas bacterias, hoy llamadas *Helicobacter pylori*, que ellas causan gastritis y que su colonización crónica lleva directamente a una ulceración péptica. Gracias a esto, en la actualidad los pacientes con úlceras gástricas y duodenales pueden ser tratados con una combinación de antibióticos y otros fármacos apropiados.

El punto de vista según el cual los trastornos gástricos son enfermedades infecciosas está bien establecido y hay evidencia del rol de *H. pylori* en cáncer gástrico. El trabajo de Marshall y Warren ha producido uno de los cambios más radicales en la percepción médica en los últimos 50 años. **G**

Barry James Marshall

Nació en 1951 en Kalgoorlie y creció en Perth, ciudades al oeste de Australia. Allí fue a la escuela y luego estudió en la Escuela de Medicina de la Universidad del Oeste de Australia, donde se graduó en 1974.

Se casó en 1972 con Adrienne; tienen 4 hijos.

Fundó la Helicobacter Foundation en 1994.

Luego de su trabajo en Fremantle Hospital, Marshall continuó haciendo investigación en el Royal Perth Hospital y en la Universidad de Virginia (1986), donde continuó como miembro de la facultad después de su regreso a Australia, donde ha seguido realizando investigación en la Universidad de Western Australia.

Desde 2007, fue nombrado co-Director del “Marshall Centre” fundado en su honor, institución de investigación y estudio de enfermedades en especial infecciosas y donde se han incorporado nuevas tecnologías como el análisis genómico.

Desde 2020, también forma parte del comité científico de una compañía de chips de computación.

Premios y reconocimientos

- 1994: Premio Warren Alpert;
- 1995: Premio de la Asociación Médica de Australia;
- 1995: Premio Albert Lasker;
- 1996: Premio Gairdner;
- 1997: Premio Paul Ehrlich;
- 1998: Premio Dr. A.H. Heineken en Medicina, Ámsterdam;
- 1998: Medalla Florey, Canberra;
- 1998: Medalla Buchanan, The British Society of Medicine;
- 1999: Medalla Benjamin Franklin, Filadelfia;
- 1999: Miembro de Royal Society, Londres;
- 2002: Premio Keio en Ciencias Médicas;
- 2003: Medalla por centenario de Australia;
- 2005: Premio Nobel Medicina, por sus trabajos sobre la bacteria *Helicobacter pylori* y su papel en el desarrollo de la gastritis y la úlcera péptica;
- 2006: Australiano del Oeste del año;
- 2007: Miembro de la Orden de Australia;
- 2009: Doctor Honorario, Universidad de Oxford; y
- 2015: Miembro de la Academia de Salud y Medicina de Australia; Embajador de Ciencias de la Vida de Australia Occidental.

John Robin Warren

Nació en Adelaide, Australia, en 1937.

Estudió Medicina en la Universidad de Adelaide y trabajó como Médico Asistente en Patología y Hematología en el Royal Adelaide Hospital. Fue elegido al Colegio de Patólogos de Australia y trabajó la mayor parte de su carrera como Patólogo Senior en el Royal Perth Hospital.

Se casó con Winifred Williams, con quien tuvo 5 hijos. Ella fue una reconocida psiquiatra que falleció en 1997. Luego de su muerte, el Dr. Warren se retiró de la práctica de la medicina.

Contribuyó a desarrollar el test diagnóstico de la úrea en el aliento para detectar el *Helicobacter pylori*.³

Premios y reconocimientos

- 1994: Premio de la Fundación Warren Alpert;
- 1995: Distinción del Colegio de Patólogos;
- 1996: Medalla de la Universidad de Hiroshima;
- 1997: Premio Paul Ehrlich;
- 1997: Doctor Honorario, Australia West University;
- 1997: Doctor Honorario, U Francisco de Vitoria;
- 2005: Premio Nobel de Medicina; y
- El asteroide 254863 lleva su nombre (Robinwarren).

Referencias

- Warren JR (June 1983). Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet*. 321 (8336): 1273–5..
- Marshall BJ, Warren JR (June 1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*. 323 (8390): 1311–5.
- Barry, Marshall (2005). *Autobiography*. Nobel Foundation. Archived from the original on 18 February 2007.
- Barry Marshall Interview, H. Pylori and the Making of a Myth. *Academy of Achievement*. 23 May 1998. Archived from the original on 24 June 2013. Retrieved 28 January 2007.
- The Doctor Who Drank Infectious Broth, Gave Himself an Ulcer, and Solved a Medical Mystery. *Discover Magazine*. 24 January 2018.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ (1985). Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Medical Journal of Australia*. 142 (8): 436–9..
- Surveyor I, Goodwin CS, Mullan BP, Geelhoed E, Warren JR, Murray RN, Waters TE, Sanderson CR (1989). The 14C-urea breath-test for the detection of gastric *Campylobacter pylori* infection. *Med J Aust*. 151 (8): 435–439.
- WHO/OMS ; gastric cancer. *Statistics and Epidemiology*. 2022.
- Arnold M, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020. Vol 159 (1), p 335-349.
- Marshall B (Editor). *Helicobacters pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist Who Discovered Helicobacters*. 1892-2002. Melbourne: Blackwell Science. Asia Pty Ltd . First printed 2002.