

La historia de los científicos involucrados en el descubrimiento del *Helicobacter pylori*, en especial del pionero Giulio Bizzozero

Raúl Lazarte C.⁽¹⁾

THE HISTORY OF THE SCIENTISTS INVOLVED IN THE DISCOVERY OF THE *HELICOBACTER PYLORI* WITH SPECIAL REFERENCE TO THE PIONEER GIULIO BIZZOZERO

Helicobacter pylori is a microorganism closely associated to mankind, with a high prevalence associated to several gastroduodenal disorders. It was introduced in the scientific community in 1983 by Robin Warren and Barry Marshall, however hundred years before it was described by the Italian pathologist Giulio Bizzozero in dog stomach. In the present review we have analyzed the different steps in the discovery of *H. pylori* and a biography of the pioneer Giulio Bizzozero is presented.

Key words: *Helicobacter pylori*, history, Bizzozero.

El *Helicobacter pylori* es un organismo que ha tenido una asociación íntima con la humanidad desde hace muchas generaciones¹. Recientes estudios sugieren que el *H. pylori* se pudo haber diseminado desde el este de África con la migración humana hace aproximadamente 58.000 años².

Se evidenció presencia de *Helicobacter pylori* por medio de la técnica de ELISA en examen de heces en autopsia de momias preincásicas de 1.700 años de antigüedad en Sudamérica^{3,4}. En otro estudio, con técnicas de PCR, se encontró que las cepas de *H. pylori* de una población indígena nativa de la amazonía en Sudamérica tenían genotipos del este de Asia, en cambio en una población mestiza de una ciudad sudamericana (del mismo país), estuvieron ausentes. Estos hallazgos brindan evidencias de que el *H. pylori* estuvo presente en humanos de los ancestros de americanos que migraron de Asia hace 11.000 años⁵⁻⁷.

El *H. pylori* es miembro de un grupo de bacterias adaptadas para vivir en el moco del tracto digestivo de vertebrados. Tiene características específicas incluidas su morfología (forma espiralada, presencia de flagelos) y su metabolismo (microaeróbico, asacarolítico). Los *Helicobacter* gástricos probablemente evolucionaron de un ancestro bacteriano intestinal cuando el estómago apareció en los vertebrados, el *H. pylori* es un *Helicobacter* específico de los humanos¹. Antes de su aislamiento, se asumía que el estómago era un ambiente estéril debido a sus altos niveles de ácido, lo cual lo excluía como nicho ecológico para cualquier organismo⁸.

El *H. pylori* es entonces, una bacteria gramnegativa en forma de espiral (de la cual deriva su nombre), asociada con algunas patologías del tubo digestivo alto en humanos⁸. Tiene alta prevalencia universal ya que aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada⁸.

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universidad de Chile. Universidad Finis Terrae.

Desde su descubrimiento, ha existido un interés creciente en la investigación de su rol etiopatogénico en varias enfermedades gastro-duodenales. Hoy en día, se conoce que el *H. pylori* juega un rol crucial en la patogénesis de la gastritis crónica, enfermedad ulcerosa péptica; linfoma MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma) gástrico y adenocarcinoma gástrico⁹.

Fue incluido como agente carcinogénico tipo 1 por la OMS en 1994¹⁰.

Este microorganismo, fue finalmente introducido a la comunidad científica en 1983¹¹; por los trabajos de Robin Warren y Barry Marshall; quienes describieron una bacteria parecida al *Campylobacter* (*Campylobacter-like bacterium*) que había sido observada en gran cantidad en la mucosa gástrica de pacientes con gastritis crónica y úlceras duodenales¹¹. Este descubrimiento les significó obtener el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 2005.

Barry Marshall editó en el año 2002 un libro titulado "*Helicobacter Pionners*" ("Pioneros del *Helicobacter*")¹⁴; en él, se recolectaron estudios hechos por muchos investigadores que habían visto o sospechado la presencia de una bacteria en el estómago; pero cuyos trabajos languidecieron o fueron "borrados" de la memoria científica¹⁵. En los aproximadamente 100 años previos a la primera publicación de Warren y Marshall hubo muchos reportes de investigadores que descubrieron una bacteria en la mucosa gástrica^{13,16,17} y hasta lograron la curación de la enfermedad ulcerosa péptica con antibióticos solos o asociados¹⁸. Los trabajos de estos investigadores (en Italia^{13,14}, Irlanda¹⁹, Bélgica²⁰, Alemania⁴, Reino Unido²¹, Estados Unidos²⁰, Grecia¹⁸, China²², Unión Soviética¹⁷ y otros) nunca fueron tomados en consideración como trascendentes y ocasionalmente fueron desacreditados¹⁸. Para el Dr. Robin Warren, como menciona en su capítulo del libro editado por Barry Marshall, la historia del *Helicobacter* comenzó en su cumpleaños el 11 de junio de 1979; al estar examinando una biopsia gástrica que mostraba gastritis crónica, él notó una línea azul en la superficie de la mucosa gástrica. Con alta magnificación, pudo ver numerosos bacilos pequeños, muy

adheridos al epitelio²³. En febrero de 1983, Warren y Marshall prepararon un resumen llamado "*Spiral Bacteria in gastritis and associated disease*" (Bacteria espiralada en gastritis y enfermedad asociada) para su presentación en el Congreso Australiano de Gastroenterología, siendo éste rechazado²⁴. Entonces ellos, enviaron una carta al Editor del *Lancet* titulada "*Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*" ("Bacilo curvo no identificado en el epitelio gástrico en gastritis crónica activa") que fue publicada en junio de 1983, ésta contenía excelentes fotografías de la histología, con la visión en microscopía electrónica de los organismos. Sin éstas ilustraciones probablemente no hubieran sido noticia o hubieran tenido menor poder de convencimiento^{11,24}. Más adelante Marshall probó el tercer postulado de Koch ingiriendo un cultivo de *Helicobacter pylori* con producción de gastritis²⁵, lo cual fue repetido y confirmado por Morris²⁶. Skirrow, microbiólogo que estudiaba el *Campylobacter*, sugirió que estos organismos eran miembros del género *Campylobacter*, y el nombre de *Campylobacter pyloridis* (derivado del griego *pyloro* y cuyo significado es "portero") se usó por su localización específica en la región antral o pilórica²⁷. El cultivo exitoso de la bacteria resultó en una aceptación del nombre, cambiado luego a *Campylobacter pylori*²⁷. Estudios posteriores de este organismo, particularmente a nivel genético, concluyeron que este germen correspondía a un nuevo género, *Helicobacter* (*helico*: curvo; *bacter*: bastón)^{5,28}. En 1997, la secuencia genómica completa de *H. Pylori* cepa 26695 fue publicada²⁹.

Circunstancias que llevaron al descubrimiento del *H. Pylori*

Marshall en 2005, luego de ganar el premio Nobel, se preguntaba cómo es que siendo la existencia de *H. pylori* tan obvia, recién en 1983 dos investigadores de Australia del Oeste, lograron su descubrimiento. El Comité del Premio Nobel, en la publicación de su comunicado de prensa, responde a esta pregunta succinctamente. En la delineación de la importancia del *H. Pylori*, reconoció que la "mente

preparada" y la "tenacidad" de los nuevos galardados fueron claves para su éxito, coincidiendo con Louis Pasteur, quien dijo en su célebre frase que: el azar sólo favorece a la mente preparada ("Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés"). Sin embargo, el Comité omitió mencionar a la suerte¹⁵.

Hubo muchos factores que intervinieron a favor de este descubrimiento. En un capítulo del libro mencionado; Warren menciona en particular, el avance en la endoscopia de fibra óptica como un factor clave para el éxito. Antes de la endoscopia moderna, el tejido gástrico sólo era obtenido por autopsia o resección quirúrgica. Cuando la biopsia endoscópica fue realizada en forma rutinaria, en los años 70; se empezaron a observar los detalles finos de la mucosa gástrica en pacientes vivos¹⁵.

Sin embargo, años antes, el desarrollo del microscopio, permitió anticiparse a estos descubrimientos. El microscopio significó uno de los avances más importantes en el desarrollo de la medicina y de las ciencias en general³⁰. El uso de lentes ya se conocía en la antigüedad, y durante la Edad Media se fabricaban monóculos. Zacharias Janssen, un fabricante holandés de anteojos, y su hijo introdujeron la combinación de dos o más lentes para incrementar la capacidad de amplificación, pero estos primeros microscopios fueron muy toscos y no lograron sobrepasar los diez aumentos³⁰.

La palabra microscopio, fue utilizada por primera vez por los miembros de la Accademia dei Lincei, una sociedad científica a la que pertenecía Galileo, allí publicaron un trabajo sobre la observación microscópica del aspecto de una abeja. A mediados del siglo XVII, un comerciante holandés Anton Van Leuwenhoek, comerciante de tejidos de Delft (Holanda), en su tiempo libre utilizando un microscopio simple de fabricación propia describió por primera vez protozoos, bacterias, espermatozoides y glóbulos rojos. Autodidacta y sin saber latín, tuvo dificultades para acumular información sobre el desarrollo científico. Antes de morir había acumulado unos 400 microscopios, parte de los cuales legó a la Royal Society de Londres, donde había enviado informes de sus informaciones³⁰.

En 1660, Marcello Malpighi, considerado como el creador de la microscopía biológica, redactó sus observaciones en forma de breves informes que mandaba a la Royal Society de Londres. Sus contribuciones en el campo de la botánica y de la biología influyeron decisivamente en el desarrollo de la microscopía. Fue el primero en confirmar, mediante examen microscópico de los pulmones, la presencia de los capilares a los que se había referido Harvey³⁰.

Por su parte, Robert Hooke obtiene la visión microscópica de un corcho. La observación de que el corcho estaba formado por compartimientos, a los que denominó "celdillas" fue usada en el siglo XIX para construir la teoría celular, en la que la célula es la unidad básica de la vida de un organismo³⁰. Estas experiencias y otras fueron publicadas en su libro "Micrographia"³¹ con dibujos de sus observaciones.

En la mitad tardía del siglo XIX, Roberto Koch, bacteriólogo alemán plantea la teoría científica de que la acción de bacterias eran la causa de algunas de las enfermedades. En 1881 Klebs patólogo alemán, notó la presencia de organismos parecidos a bacilos en el lumen de las glándulas gástricas, con una correspondiente infiltración celular inflamatoria de la mucosa gástrica³².

Luego en Italia (1892), se observó la colonización bacteriana en el estómago en seis perros, comunicándose que organismos en forma de "espiroqueta" o "espiralados" estaban presentes tanto en mucosa pilórica como fúndica y distribuidos en la base de las glándulas gástricas en las células epiteliales superficiales¹³.

"...Ancora piu curiosi sono degli spirilli che ho trovato costanti nello stomaco del cane e che, oltre all'essere numerosi nello strato di muco che riveste la mucosa, penetrano nel lume delle ghiandole tanto del piloro quanto del fondo..."^{12,13}.

("...Aún más curioso es que constantemente he observado espirilos en el estómago del perro y que además de encontrarse en numerosa cantidad en la capa de mucus que cubre la mucosa, penetran hasta el fondo del lumen de las glándulas del piloro...")^{12,13}.

Así con estas palabras, hace más de 100 años; el patólogo italiano Giulio Bizzozero, describió por primera vez la presencia de *Helicobacter* en el estómago de mamíferos (perros)¹³.

Estas observaciones se publicaron en un apéndice de la publicación principal sobre las glándulas tubulares del tracto gastroentérico y su relación con la capa epitelial mucosa. Bizzozero comunicó su descubrimiento durante un encuentro de la Academia Médica de Turín el 18 de marzo de 1892. La descripción del espirilo fue acompañada por numerosas ilustraciones incluidas en la publicación (Figura 1)^{12,13}. El autor lo describe textualmente así: "Tales espirilos son delgados de 3-8 micrones de largo y poseen 3-7 flagelos espiralados. Ellos se tiñen intensamente con fucsina o safranina disuelta en una solución de anilina, seguida con un lavado en alcohol. Son Gram-Negativos. Están usualmente en pequeño número en la parte más profunda de la glándula; en las partes superficiales, por el contrario son más abundantes, y a veces, se disponen en sucesión uno tras otro, formando un grupo que está en el eje del lumen de la glándula"^{12,13}.

El descubrimiento no fue fortuito, fue el resultado de una concurrencia de factores: un raro espíritu de observación (considerando la limitada tecnología), una singular habilidad en las técnicas histológicas y una nueva disciplina, la fisiología patológica. Previamente, la suma de estos diferentes determinantes fue resumida en su Manual de Microscopía Clínica, publicado en 1879 y traducido al francés, inglés y ruso^{12,33}. A través de este libro, Bizzozero quiso promocionar el uso del microscopio como un instrumento de diagnóstico entre los médicos e incluyó una descripción del microscopio, con varios capítulos dedicados a las bacterias patógenas y al examen de fluidos corporales^{13,33}.

El descubrimiento de que los estómagos caninos podían ser colonizados por organismos espiralados, es una consecuencia del interés de Bizzozero por este órgano. Su profundo conocimiento de las técnicas histológicas y microscópicas lo habilitaron para diferenciar las células parietales de las células principales. Además, incluyó en sus investigaciones a su discípulo favorito, Camilo Golgi más conocido por

su descubrimiento del aparato reticular celular que lleva su nombre¹³.

Durante el desarrollo del descubrimiento del *Helicobacter pylori*, han surgido varios hitos, los principales son resumidos en la Tabla 1³⁴.

El género *Helicobacter* consiste en 18 especies bien conocidas y otras 10 especies potenciales nuevas. Del primer grupo, 7 son de origen gástrico y los restantes han sido encontrados en el tracto intestinal de una amplia variedad de especies animales (Tabla 2)⁸.

El espirilo descrito por Bizzozero fue presumiblemente el *Helicobacter heilmannii* o *H. felis*^{13,35}. La morfología *in vivo* de estas dos bacterias es similar, aunque difieren en el patrón de enrollamiento (más sutil o escaso en *H. felis*; y más consistente en *H. heilmannii*) y en el caso de *H. felis*, por la presencia de fibrilos periplásmicos^{13,35}, los cuales ciertamente no pudieron ser detectados por los toscos instrumentos que Bizzozero usaba a finales del siglo XIX. Ambas especies, en particular *H. heilmannii*, pueden colonizar transitoriamente

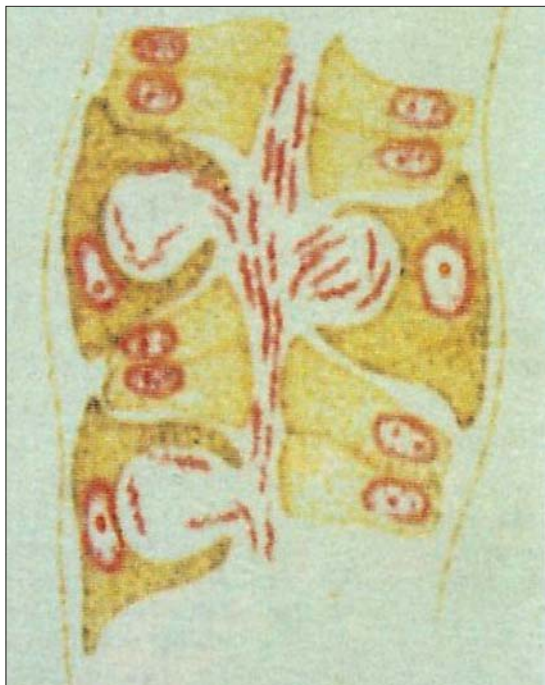


Figura 1. Detalle de un dibujo de Bizzozero, mostrando espirilos libres en el lumen de la glándula gástrica canina y recogidos en vacuolas (x 3)^{12,13}.

el estómago humano. El estómago del perro puede ser colonizado por otra especie de *Helicobacter* recientemente reconocida, morfológicamente similar al *H. heilmannii*: El *H.*

Bizzozeronii^{13,35,36}. Es ahora conocido que estas especies, las cuales recibieron su nombre en honor al científico italiano, pueden ser transmitidas a humanos¹³.

Tabla 1. Historia del descubrimiento del *Helicobacter pylori**

1875	Bottchet/Letulle	Bacterias en márgenes ulcerosos
1881	Klebs	Colonización bacteriana e inflamación
1881	Letulle	<i>Staphylococcus aureus</i> induce gastritis en cuyes
1888	Jaworski	<i>Vibrio rugula</i> en el estómago
1893	Bizzozzero	Espiroquetas en el estómago de perro
1906	Krienitz	Espiroquetas en estómagos con cáncer gástrico
1917	Dragstedt	Bacteria no induce úlcera gástrica
1924	Luck	Actividad de ureasa en el estómago
1940	Freeberg/Barron	Espiroquetas gástricas inducen úlcera gástrica
1966	Aoyagi	Muy alta actividad de ureasa en estómago
1979	Warren	Bacteria espirilada en estómago humano
1983	Warren	Bacteria espirilada gástrica asociada con gastritis en humanos
1984	Inoue	Primer cultivo exitoso de <i>H. Pylori</i> en Japón
1985-1987	Marshall/Morris	Inoculación con <i>H. Pylori</i> probando el tercer postulado de Koch
1989	Goodwin	Bacteria espirilada nueva llamada <i>H. pylori</i>
1994	OMS	OMS declara a <i>H. Pylori</i> como agente carcinogénico para cáncer gástrico ¹⁰
1997	Tomb	Publicación secuencia genómica completa <i>H. pylori</i> ^{29 *25}

Tabla 2. Hospedero natural y sitio usual de aislamiento de especies de helicobacter⁸

Especie de <i>Helicobacter</i>	Hospedero principal	Origen
<i>H. pylori</i>	Humano	Gástrico
<i>H. mustelae</i>	Hurón	Gástrico
<i>H. nemestrinae</i>	Mono macaco	Gástrico
<i>H. felis</i>	Perro, gato	Gástrico
<i>H. acinonychis</i>	Chita	Gástrico
<i>H. bizzozeroni</i>	Perro	Gástrico
<i>H. salomonis</i>	Perro	Gástrico
<i>H. heilmannii</i>	Humano, gato, perro, cerdo	Gástrico
<i>H. cinaedi</i>	Humano, hámster	Intestinal
<i>H. fennelliae</i>	Humano, hámster	Intestinal
<i>H. muridarum</i>	Rata, ratón	Intestinal
<i>H. canis</i>	Perro	Intestinal
<i>H. pullorum</i>	Aves de corral	Intestinal
<i>H. pamentesis</i>	Ternero	Intestinal
<i>H. hepaticus</i>	Ratón	Intestinal
<i>H. bilis</i>	Ratón	Intestinal
<i>H. cholecistystus</i>	Hámster	Intestinal
<i>H. trogontum</i>	Rata	Intestinal
<i>H. rodentium</i>	Ratón	Intestinal

N. Figura y L. Biancardi¹³, piensan que la designación de *Helicobacter bizzozeroni* dado a las especies reconocidas de helicobacter que colonizan el estómago de los perros, no es gramáticamente correcta. Una regla taxonómica que regula la designación de especies de todas las bacterias debe ser binomial y los nombres deben ser latinos o latinizados.

Consecuentemente debería ser *Helicobacter bizzozeri*^{13,35}.

Guilio Bizzozero: Biografía

Giulio Cesare Bizzozero nació en Varese el 20 de marzo 1846^{13,14,37}. Sus padres fueron Felice Bizzozero, industrial y Carolina Veratti³⁷. Su apellido probablemente deriva de "Bizzozero", una localidad cercana a Varese^{13,14}. Perteneció a una familia de clase media que se vió profundamente involucrada en la Unificación y el Risorgimento (que comprendió las actividades sociales y políticas militares, directamente relacionadas con la liberación de Italia del dominio austriaco³⁷). Creció en un medio cultural estimulante, y en 1861 luego de completar sus estudios escolares clásicos en Milán, se enroló en la Universidad de Pavia como estudiante de Medicina^{37,39}. Esta universidad durante el siglo XIX fue el principal centro cultural de La Lombardía y albergó a grandes investigadores entre ellos: Cardano, Scarpa, Volta, Tissot. Entre los siglos XIX y XX incluyó entre sus miembros a: Golgi, Bassi, Corti, Sertoli, Negri, Grassi y Carini³⁷. En 1862, a la edad de 16 años, estudió por un año en el Instituto de Fisiología Experimental de Eusebio Oehl en Pavia³⁷, allí desarrolló su primer trabajo en Anatomía microscópica referente a la distribución de vasos sanguíneos^{13,14}. Mientras que como estudiante del Instituto de Patología General, publicó muchos trabajos experimentales concernientes a la histología normal y patológica. En 1866, a la edad de 20 años se graduó en Medicina y ganó el premio Matteucci por tener excelentes notas obtenidas en sus exámenes y por sus excelentes trabajos de investigación^{13,14,37}.

Participó como médico militar en la Tercera Guerra de Independencia contra Austria. Via-

jó para expandir su conocimiento científico, visitando los laboratorios del histólogo Heinrich Frey en Zurich³⁷ y al fundador de la patología celular, Rudolf Virchow en Berlín, a quien se refería como: "Bizzozero mi mejor pupilo"³⁸.

En 1867, de vuelta en Pavia, inició su carrera como profesor de patología general e histología, regresando como un "profeta" italiano de las nuevas teorías propuestas por Virchow en la estructura celular y patología celular³⁷.

Bizzozero se interesó en muchos campos de la medicina. El estudio de las células sanguíneas y el mecanismo de la coagulación fueron dos contribuciones con las que ganó un lugar en la Historia de la Medicina. Sus principales observaciones de la médula ósea datan de sus tiempos de estudiante, en él asistió al laboratorio de Mantegazza en el Instituto de Patología General (Universidad de Pavia). En 1868-1869, publicó una serie de observaciones sobre la función hematopoyética de la médula ósea: "Sulla funzione ematopoiética del midollo delle ossa. Due comunicazioni preventive sul



Figura 2. Giulio Bizzozero (1846-1901). Clendening History Of Medicine Library, University of Kansas Medical Center.

midollo delle ossa", en la cual confirmó la conjetura de que la médula ósea tiene una fuerte influencia en la hematopoyesis³⁹; describió elementos medulares diferentes y sugirió la metaplasia de células rojas dentro de células blancas. Él también inició un examen sistemático de los desórdenes de la médula ósea^{13,37,40}.

En 1873 a la edad de 27 años, fue elegido Jefe de Patología General en la Universidad de Turín, donde fundó el Instituto de Patología General^{37,40}. Su laboratorio permitió el crecimiento de grandes científicos, entre ellos algunos de los grandes investigadores de la medicina italiana (por ejemplo el Premio Nobel de Medicina en 1906: Camilo Golgi)^{13,14}.

Al mismo tiempo, inició una nueva interpretación de la patología general e inspiró un nuevo curso de estudio basado en un acercamiento biológico.

Apoyó la publicación científica activamente en: El "Giornale di Scienze Fisiche e Naturali" (Revista de Ciencias Físicas y Naturales) y el Archivio Italiano per le Scienze Mediche (Archivo Italiano para la Ciencia Médica) con dos secciones: Revista Bibliográfica Italiana y Nuove Pubblicazioni; por todo esto, es reconocido como una autoridad en la Medicina Experimental italiana. Bizzozero también implementó muchas actividades cívicas en Turín, como el establecimiento del Laboratorio de Higiene y el Hospital "Amedeo d' Aosta", y modernizó la distribución del agua y el sistema de drenaje^{13,14,37,40}.

La experiencia y la destreza de Bizzozero fueron útiles para la realización de su "Manuale di Microscopia Clinica" ("Manual de Microscopía Clínica")³³, publicado en 1879 y traducido al francés, inglés y ruso. A través de este libro de bolsillo, Bizzozero promovió el uso del microscopio como un instrumento diagnóstico entre los médicos; incluía una descripción del microscopio con instrucciones para su uso, y varios capítulos fueron dedicados a las bacterias patógenas y al examen de los fluidos corporales^{14,33}. En 1879, Bizzozero también inventó el cromocitómetro, que sirve para realizar una estimación de la hemoglobina de la sangre; y es aún usado en la práctica clínica^{14,37,40,41}.

Los estudios del origen infeccioso de la tuberculosis (demostrados por Koch en 1882),

algunos aspectos de las reacciones inflamatorias y una descripción del proceso de fagocitosis (más tarde demostrado por Ilya Ilyich Metchnikoff; quien en 1908 compartió con Paul Ehrlich el premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus trabajos en fagocitosis e inmunidad)⁴², dieron a Bizzozero el título de Padre de la Histología Italiana y se le reconoció como uno de los próceres de la medicina preventiva¹⁴.

En 1881, teniendo como antecedente previo la publicación de Max Schultze (en 1865) en la que se realiza la primera descripción exacta y convincente de las plaquetas, como un constituyente normal de la sangre⁴³; Bizzozero alcanzó el pináculo de su productividad científica con el descubrimiento de una "partícula sanguínea constante, diferente de las células rojas y blancas", la existencia de la cual "había sido sospechada por varios autores durante algún tiempo"^{37,43,44}.

Mostró que la plaqueta es el primer componente de la sangre que se adhiere a las paredes de los vasos sanguíneos dañados *in vivo* e *in vitro*; siendo subsecuentemente cubiertos por fibrina. Así, uno de los primeros nombres de la plaqueta fue "corpúsculo de Bizzozero". Bizzozero llamó a este tercer elemento morfológico de la sangre como "piastrina" (1883-1884) (en Italiano: "placas pequeñas", Bulnchplätten en alemán y "petites plaques" en Francés) posteriormente llamadas "plaquetas"^{37,45,46,47}.

Además del descubrimiento de las plaquetas en la homeostasis, también identificó a la médula ósea como el sitio de producción de las células sanguíneas⁴³. Desde 1884, Bizzozero fue Director de la Escuela Veterinaria de Turín; en 1886 a la edad de 40 fue nombrado Canciller de la Universidad de Turín^{13,14,37}. En 1887, fue miembro del Consejo Italiano Superior de Salud, en 1888 fue acogido como miembro de la Academia de Ciencias de Berlín y en 1890 fue senador del Reino de Italia^{13,14,37}.

En 1892, descubrió que el estómago del perro podía ser colonizado por organismos espiralados, cuya morfología se confirmó posteriormente con su identificación como *Helicobacter*, todo esto fue una consecuencia del interés de Bizzozero por este órgano. Su pro-

fundo conocimiento de las técnicas histológicas y microscópicas le permitieron diferenciar las células parietales de las células principales, y establecer que las células cervicales generaban tanto las células principales como las células epiteliales superficiales. Bizzozero involucró a su discípulo favorito, Camilo Golgi (más conocido por su descubrimiento en el aparato reticular interno celular, llamado aparato de Golgi) en su interés por las glándulas gástricas.

La investigación fue fructífera y llevó al entendimiento de la función secretora ácida de la célula parietal gástrica y los canales luminales^{13,14}.

Bizzozero escribió sobre las ventajas de la vacunación y de la aplicación práctica de los principios de higiene en el mejoramiento de la salud pública. Relacionó el cáncer con el hábito de fumar³⁷.

Bizzozero también dejó su huella en el campo de la nefrología. En 1896 en Turín, C. Sacerdotti, otro de sus discípulos, publicó su hipótesis sobre la hipertrofia renal compensatoria del riñón después de la uninefrectomía. Él postuló la existencia de mediadores liberados por el riñón, basado en la observación de muchas mitosis ocurridas en el epitelio renal (una expresión de la hipertrofia renal) cuando los riñones de un perro normal recibían una transfusión sanguínea de perros uninefrectomizados. Las observaciones de Sacerdotti fueron confirmadas años más tarde, con el descubrimiento de péptidos proliferativos^{13,14}.

En los últimos años de su vida, tuvo un serio brote de coroiditis que lo obligó a retirarse de la actividad de investigación con el microscopio, esto no impidió que tomara parte en el debate público, contribuyendo en 1879 con el trabajo "Sui Provvedimenti Contro la Trichina" (Medidas contra la Triquinosis)^{13,14}. Un colega piamontés decía: "como Beethoven que compuso aún después de quedarse sordo; Bizzozero con ojos demasiado débiles para el trabajo en laboratorio; no dejó de enriquecer el arte de la curación con sus contribuciones maestras"³⁸.

Murió el 8 de abril de 1901, a la edad de 55 años, de bronconeumonía^{13,14}, tuvo un funeral público de excepcional magnitud y solemnidad al cual asistieron sus colegas y compatriotas³⁸. En la revista *Lancet* del 20 de abril de 1901,

se le rindió homenaje en el Obituario, haciendo mención de todos sus logros a través de una vida dedicada a la investigación³⁸. Cien años después, el 4 de enero de 2001 en *Nature*, John Heillbron y William Bynun hicieron un reconocimiento de sus logros⁴⁸. Asimismo, Paolo Mazzarello et al, en *Nature Reviews* (2001), hace una revisión de la historia de este pionero de la biología celular³⁷. También, R. Vighiani en *Pathologica* (2002), hace una remembranza al centenario de su muerte⁴⁰.

Fue un hombre joven, dinámico, bien humorado, agraciado y sociable, Bizzozero fue un héroe para muchos estudiantes y médicos jóvenes, ya que muchos de ellos empezaron su carrera bajo su dirección. Su autoridad nunca fue impuesta, pero generalmente fue aceptada como consecuencia de su magnética personalidad, la cual fue la marca de un líder natural³⁷.

Resumen

El *Helicobacter pylori* es un microorganismo que ha tenido una asociación íntima con la humanidad desde hace muchas generaciones. Con alta prevalencia universal, juega un rol crucial en la patogénesis de varias patologías gastroduodenales. Fue introducido a la comunidad científica en 1983; por los trabajos de Robin Warren y Barry Marshall. Sin embargo, cien años antes, fue el patólogo italiano Giulio Bizzozero, el que describió por primera vez la presencia del *Helicobacter* en el estómago de mamíferos (perros). En la presente revisión, se realizó una investigación sobre las diferentes etapas en el descubrimiento del *H. pylori* y se presenta una biografía del pionero Giulio Bizzozero.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, historia, Bizzozero.

Agradecimientos

Agradezco a: Los bibliotecólogos documentalistas: Srta. Loreto Ugas Lisboa (Clínica Hospital del Profesor), Sr. Pedro Gutiérrez B. (Hospital Clínico Universidad de Chile), y al Dr. Jaime Poniachik Teller por su apoyo a la realización de este trabajo.

Bibliografía

- 1.- Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133: 985-1001.
- 2.- Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445: 915-918.
- 3.- Correa P, Willis D, Allison M, Gertzen E. *Helicobacter pylori* in pre-Columbian mummies. *Gastroenterology* 1998; 114: 4. G3919.
- 4.- Sonnenberg A. A personal history of giving birth to the cohort phenomenon of peptic ulcer disease. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia 2002; 53-74.
- 5.- Pamo O. El ADN y las infecciones del pasado. *Diagnóstico* 2003; 42: 245-251.
- 6.- Ghose Ch, Pérez-Pérez G I, Domínguez-B M G, Pride D T, Bravi C M, Blaser M J. East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its Ancient human carriage. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 15107- 15111.
- 7.- Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard J K, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003; 299: 1582-1585.
- 8.- Windsor H, O'Rourke. Bacteriology and Taxonomy of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 623-631.
- 9.- Jafri N, Hornung C, Howden C. Meta-analysis: Sequential Therapy Appears Superior to Standard Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Patients Naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148: 923-931.
- 10.- IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks on humans, Lyon: World Health Organisation 1994. 61: 177-240.
- 11.- Warren J R, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1 (8336): 1273-1275.
- 12.- Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroentérico e sui rapporti del loro epitelio coll'epitelio di rivestimento della mucosa. *Atti della Reale Accademia delle Scienze di Torino* 1892; 28: 233- 251.
- 13.- Figure N, Bianciardi L. Helicobacters were discovered in Italy in 1892. An episode in the scientific life of an eclectic pathologist, Giulio Bizzozero. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 1-13.
- 14.- Marshall B (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist Who Discovered Helicobacters. 1892-2002*. Melbourne: Blackwell Science. Asia Pty Ltd . First printed 2002.
- 15.- Parsonnet J. Clinician-Discoverers –Marshall, Warren and *H. pylori*. *N Eng J Med* 2005; 223: 2421-2423.
- 16.- Ito S. How I discovered helicobacters in Boston in 1967. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 89-98.
- 17.- Morozov I. *Helicobacter pylori* was discovered in Russia in 1974. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd, 2002; 105-118.
- 18.- Rigas B, Papavassiliou E. John Lykoudis. The general practitioner in Greece who in 1958 discovered the etiology of, and a treatment for, peptic ulcer disease. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 75-87.
- 19.- O'Connor H, O' Morain C. Gastric urease in ulcer patients in the 1940s. The Irish Connection. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 29-38.
- 20.- Lieber Ch. How it was discovered in Belgium and the USA (1955-1976) that urease was caused by a bacterial infection: In Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892- 1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 39-51.
- 21.- Steer H. The discovery of *Helicobacter pylori* in England in the 1970s. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 119-129.
- 22.- Xiao S-D, Shi Y, Liu W-Z. How we discovered in China in 1972 that antibiotics cure peptic ulcer. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne:

- Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 99-104.
- 23.- Warren R. The discovery of *Helicobacter pylori* in Perth, Western Australia. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 151-64.
 - 24.- Marshall, B. The discovery that *Helicobacter pylori*, a spiral bacterium, caused peptic ulcer disease. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd 2002; 165-202.
 - 25.- Marshall B J, Amstrong J A, Mc Gechie D B, Glancy R J. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust* 1985; 142: 436-439.
 - 26.- Morris, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 192-199.
 - 27.- Skirrow M B. Taxonomy and biotyping: Report on the session. In Pearson DA, Shirrow, MB Rowe B, et al (eds): *Campylobacter II*. London, Public Health Laboratory service 1983; 33-38.
 - 28.- Goodwin in C S, Armstrong J A, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter pylori* comb. nov. *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 397-405.
 - 29.- Tomb J F, White O, Kerlavag A R, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 539- 547.
 - 30.- Lyons A, Petrucelli J. *Historia de la Medicina*. Edición original 1978. Edición en Español 1994. Mosby/Doyma Libros. Madrid. España; 439.
 - 31.- Hooke R. *Micrographia. Some Physiological Descriptions of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses with Observations and Inquiries Thereupon*. 1667.
 - 32.- Klebs C. *Über infectiose. Magenaffectionen*. *Allgemein Wien Med Z* 1881; 29-30.
 - 33.- Bizzozero G. *Manuale di Microscopia Clinica*. Vallardi, Milano. Prima Edizione. 1879.
 - 34.- Fukuda Y, Shimoyama T, Shimoyama T, Marshall B. Kassai, Kobayashi and Koch's postulates in the history of *Helicobacter pylori*. In: Marshall, Barry (Editor). *Helicobacter pioneers: Firsthand Accounts from the Scientist who Discovered Helicobacters, 1892-1982*. Melbourne: Blackwell Science Asia Pty Ltd, 2002; 15-24.
 - 35.- Hänninen M-L, Happonen I, Saari S, Jalava K. Culture and characteristics of *Helicobacter bizzozeronii*, a new canine gastric Helicobacter sp *Int Syst Bacteriol* 1996; 46: 160-166.
 - 36.- Fox J G, Lee A. The role of *Helicobacter species* is newly recognized gastrointestinal tract diseases in animals. *Lab Anim Sci* 1997; 47: 222-255.
 - 37.- Mазzarello, P, Calligaro A L, Calligaro A. Giulio Bizzozero: a pioneer of cell biology. *Nature reviews. Molecular cell biology* 2001; 2: 776-784 .
 - 38.- Obituary. *The Lancet* 1901; 157: 1176.
 - 39.- Bizzozero G. Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa. Comunicazione preventiva. *Gazzetta Medica italiana, Lombardia* 1868; VI, 1 (46): 381-382.
 - 40.- Vigliani R (August 2002). Giulio Bizzozero: Remembrance 100 years after his death. *Pathologica*; 94: 206-215.
 - 41.- Bizzozero G. Il cromocitometro, Nuovo strumento per dosare l'emoglobina sul sangue. *Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino* 1879, XIV (47) : XXXII.
 - 42.- Nobelprize (webpage). The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908 "in recognition of their work on Immunity": http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/index.html
 - 43.- Brewer D B, Schultze M (1865), Bizzozero G (1882) and the discovery of the platelet. *Br J Haematol* 2006; 133: 251-258.
 - 44.- Bizzozero G. Su di un nuovo elemento del sangue dei mammiferi e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione. *Osservatore Gazzetta delle Cliniche* 1881; 17: 785-787.
 - 45.- Bizzozero, G. Sur les petites plaques du sang des mammifères, deuxième note. *Arch Ital Biol* 1882; 1: 1-4.
 - 46.- Bizzozero G. Über einem neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Archiv path Anat Physiol Klin Med* 1882; 90: 261- 332.
 - 47.- Ribatti D, Crivellato E. *Leukemia Research* 2007; 31: 1339-1341.
 - 48.- Hellbron J L, Bynum W F. 1901 and all that. *Nature* 2001; 409: 13-16.

Correspondencia a:
Dr. Raúl Lazarte Cuba
E-mail: raulazarte@yahoo.com