

Etiopatogenia de la hemorragia digestiva alta no variceal, respuesta inflamatoria y *Helicobacter pylori*

Etiopathogeny of the non-variceal high digestive hemorrhage, inflammatory answer and *Helicobacter pylori*

Dr. Gabriel González Sosa, Dr. Felipe Piñol Jiménez

Hospital Universitario General Calixto García. Ciudad Habana, Cuba.

RESUMEN

La infección por la bacteria *Helicobacter pylori* ocurre a nivel mundial, aunque es más frecuente en países en vías de desarrollo y en comunidades en condiciones socioeconómicas pobres, donde existe hacinamiento o migración de regiones de prevalencia alta. La infección ocurre principalmente durante la infancia y se incrementa con la edad. Se realizó una revisión exhaustiva donde se explican de manera explícita los mecanismos que desencadenan la respuesta inflamatoria una vez que la bacteria coloniza el estómago, que incluye dos etapas: la primera caracterizada por la llegada y penetración del microorganismo al moco gástrico, donde se asienta y se multiplica y la segunda etapa caracterizada por una amplificación de esta respuesta inflamatoria. El conocimiento de estos mecanismos etiopatogénicos no sólo ayuda a la erradicación de la bacteria, sino que contribuye a la regulación del sistema neuroinmune antes, durante y después del daño tisular, para lograr una regeneración tisular adecuada, mejorar la capacidad funcional del órgano sangrante e impedir la evolución tórpida de la enfermedad.

Palabras claves: helicobacter pylori, mecanismos etiopatogénicos, sistema neuroinmune.

ABSTRACT

The infection by *Helicobacter pylori* occurs worldwide, although it is more frequent in developing countries and in communities with poor socioeconomic conditions, where there is overcrowding or migration from regions of high prevalence. The infection occurs mainly during the childhood and increases with age. An exhaustive review was carried out where the mechanisms unchaining the inflammatory answer after the bacteria colonizes the stomach are explained in an explicit way. It has two stages: the first one is characterized by the microorganism arrival and penetration to the gastric mucus, where it settles and multiplies, and the second stage characterized by an amplification of the inflammatory answer. The knowledge of these etiopathogenic mechanisms does not only help the eradication of the bacteria but also contributes to the regulation of the neuroimmune system before, during and after tissue damage, for reaching an adequate tissue regeneration, improving the functional capacity of the bleeding organ, and preventing the disease torpid evolution.

Key words: helicobacter pylori, etiopathogenic mechanisms, neuroimmune system.

INTRODUCCIÓN

La infección por la bacteria *Helicobacter pylori* ocurre a nivel mundial, aunque es más frecuente en países en vías de desarrollo y en comunidades en condiciones socioeconómicas pobres, donde existe hacinamiento o migración de regiones de prevalencia alta. La infección ocurre principalmente durante la infancia y se incrementa con la edad; existen estudios que sugieren que el núcleo principal de la infección es el hogar durante los primeros años de vida.⁽¹⁾ Una revisión exhaustiva y crítica sobre el tema ha sido abordada por diferentes autores quienes explican de manera general los mecanismos por los cuales estos factores desencadenan una respuesta inflamatoria, donde participan mediadores químicos (citoquinas, radicales libres, neuropéptidos, eicosanoides, el sistema de complemento y las inmunoglobulinas) liberados por las células que intervienen en el proceso inflamatorio (neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas, etcétera) que de una manera u otra llevan a cabo diversas acciones biológicas que conllevan a la pérdida de continuidad de los tejidos dejando expuestos los vasos sanguíneos que pueden sangrar.^(2,3)

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar la actualización bibliográfica se desarrolló una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Cumed, en el período 2013-2015. Se utilizaron los siguientes descriptores: *helicobacter pylori*; mecanismos etiopatogénicos; sistema neuroinmune, aunque se incluyeron algunos artículos considerados como referentes en el tema, independientemente de su fecha de publicación.

DISCUSIÓN

Estudios epidemiológicos realizados en diferentes partes del mundo, donde se destaca el de McColl KE, reportan que más de la mitad de la población mundial está infectada por la bacteria y a su vez explican de manera explícita los mecanismos que desencadenan la respuesta inflamatoria una vez que esta coloniza el estómago, hecho reflejado también en la literatura médica cubana por Paniagua EM,⁽³⁾ quienes explican de manera detallada la patogénesis de la infección por el *Helicobacter pylori* que incluye dos etapas: la primera caracterizada por la llegada y penetración del microorganismo al moco gástrico, donde se asienta y se multiplica. En esta etapa, la bacteria libera varias sustancias tóxicas que son capaces de estimular la respuesta inmunológica local, expresada en un aumento de IgA secretora, con el fin de controlar el proceso de la infección. Las principales células inflamatorias participantes en este evento inicial son los neutrófilos, que su presencia en compañía de folículos linfoides son considerados como signos de "actividad". Durante esta fase es frecuente observar la invasión de *Helicobacter pylori* en las células epiteliales.^(3,4) (Figura)

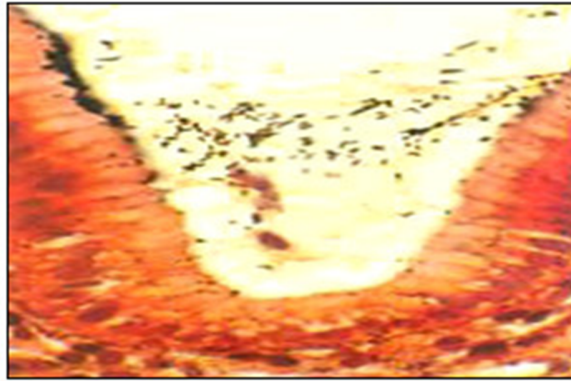


Fig. Invasión de *Helicobacter pylori*.

En la segunda etapa se presenta una amplificación de la respuesta inflamatoria, por la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastocitos y células no inmunes que al ser atraídas al sitio de la lesión, liberan gran variedad de mediadores químicos como: citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno (radicales libres de oxígeno) y el sistema de complemento, que perpetúan la inflamación. En esta última etapa también participan los neuropéptidos liberados por las neuronas del sistema nervioso entérico, que contribuyen a ampliar la respuesta inflamatoria, y aumentan los daños funcionales y estructurales del estómago colonizado por *Helicobacter pylori*.^(5,6)

Esta etapa es importante en la patogénesis de la inflamación gástrica, al resaltar la participación del sistema inmune local y sistémico en el control de la infección, y la neutralización de las toxinas bacterianas. Además, durante la misma se potencializa la destrucción tisular que según su intensidad y duración, puede crear lesiones tan severas como úlceras, que en el peor de los casos pueden sangrar.

Mediadores sistémicos

En la etapa inicial de la infección por *Helicobacter pylori*, las sustancias liberadas por la bacteria se disuelven en el moco gástrico y difunden fácilmente hacia la lámina propia, donde estimulan la migración de los neutrófilos al sitio de la lesión que, una vez activados, comienzan a liberar citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno (MRO) y componentes del sistema de complemento, que son los encargados de amplificar la respuesta inflamatoria.⁽⁷⁾

Estudios realizados en poblaciones de linfocitos T de la mucosa gástrica infectada por *Helicobacter pylori* han demostrado la existencia de un incremento de la secreción de citoquinas (IL) que derivan de los linfocitos TCD4, subtipo Th1, por lo que han sido consideradas como marcadores sistémicos y de tejidos, en sujetos afectados y que inician la respuesta inflamatoria.^(8,9)

Las citoquinas proinflamatorias, representadas por las IL-1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), son las más importantes, ya que en ellas recae el mayor peso de la respuesta inflamatoria y del daño tisular producido durante la infección por la *Helicobacter Pylori*. Los estudios de Traci L,⁽⁸⁾ y los de Ko Eun Lee,⁽⁹⁾ exponen la gran variedad de efectos biológicos que desencadena estas citoquinas, como son la inducción de la quimiotaxis de los leucocitos por estimulación de la IL-8, la sobreexpresión de las moléculas de adhesión celular y la generación de MRO, entre otras funciones como antisecretoras, estimulantes de prostaglandinas citoprotectoras E2 (PGE2) y además retardan el vaciamiento gástrico.

Las IL-6 e IL-8 se encuentran elevadas, tanto en aquellos pacientes que tienen daños muy severos por la *Helicobacter pylori*, como en los que presentan daños ligeros. La IL-6 estimula la diferenciación de células B y produce IgM e IgG,⁽⁷⁾ mientras que la IL-8, ejerce una potente acción quimiotáctica de neutrófilo. Actualmente, se reconoce que el epitelio gástrico es la fuente más importante de IL-8. La secreción rápida de IL-8 por las células epiteliales gástricas, demuestra que el epitelio contribuye activamente a la regulación de la respuesta celular mucosal ante un agente patógeno. La unión de IL-8 a glicosaminoglicanos en el tejido parece facilitar la persistencia de gradientes bioactivos importantes para el reclutamiento celular, por lo tanto, tiene una función destacada en la amplificación de la respuesta celular a la infección, no sólo por su acción quimiotáctica, sino también por provocar falla respiratoria celular, activar la lipooxigenasa (pero no la liberación de ácido araquidónico), por inducir la liberación de Ca⁺⁺ intracelular e incrementar la formación de MRO.⁽⁸⁻¹⁰⁾

El FNT α con fuerte actividad proinflamatoria es similar a las IL-1 e IL-8, con un alto potencial citotóxico al causar daño vascular y tisular severo, inducir la lisis de las células epiteliales y estimular enzimas destructivas en condiciones determinadas. Reportes recientes señalan su identificación e incremento en la mucosa antral infectada por *Helicobacter pylori*, al igual que como ocurre con la IL-8, donde se considera como el primer mediador en la patogénesis de la infección, el daño y la inflamación de la mucosa gástrica. El FNT α , en particular, ayuda a que los leucocitos se adhieran a las células endoteliales de los capilares, así como también al reclutamiento de leucocitos en el lugar de la infección.

Todos estos hallazgos nos permiten plantear que en la fisiopatología de las lesiones gástricas, las citoquinas ejercen funciones específicas, que según su intensidad y duración, provocan daños anatomo-funcionales del estómago expresados en la clínica

como gastritis, úlceras, cáncer que en sus complicaciones está la HDANV en forma de melena y hematemesis.⁽¹¹⁾

Eicosanoides: estudios recientes de Yun Shao y colaboradores y de German E y colaboradores reportan la importancia de los eicosanoides durante la respuesta inflamatoria y la infección de la bacteria *Helicobacter pylori*, y concluyen que la elevación de los niveles séricos de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos están ligados a la actividad inflamatoria, son considerados como posibles mediadores de la inflamación gástrica asociada a la infección por *Helicobacter pylori* y otros agentes agresivos.^(12,13)

De todos los eicosanoides, el leucotrieno (LT), el LTB₄ y el LTC₄ son los de mayor importancia, al ser considerados como potentes quimiotácticos de leucocitos (neutrófilos y células mononucleares), estimulantes de la contracción de la musculatura lisa y activadores de la función de los linfocitos, amplificando así la respuesta inflamatoria. Numerosos estudios han demostrado la existencia de altos niveles de LTB₄ y LTC₄ en la mucosa gástrica de pacientes infectados por *Helicobacter pylori* en comparación con tejidos normales. El LTB₄ es considerado como un fuerte proinflamatorio que, al igual que el factor activador de plaquetas, tienen acciones muy definidas sobre la adhesión y activación de los neutrófilos; además de su efecto vasoconstrictor, es relajante de los vasos sanguíneos del estómago e interfiere el flujo sanguíneo de la mucosa agravando el daño inducido por cualquier agente extraño.

Entre las prostaglandinas, la PTGE₂ y la PTGI₂, son las que tienen mayores efectos fisiológicos, consideradas como potentes vasodilatadoras, broncodilatadoras e inhibidoras de la agregación plaquetaria y citoprotectora de la mucosa gástrica (PTGE₂).

Durante la respuesta inflamatoria, las células epiteliales del estómago producen grandes cantidades de PTG, pero sus funciones citoprotectora se ven afectadas por el pH intraluminal, puesto que el estado de hipocidez creado por la presencia del *Helicobacter pylori* conlleva una disminución de la síntesis de PTGE₂ y disminuye su concentración, lo cual demora la reparación del tejido dañado.

Estos hallazgos destacan la importancia del papel de las PTG en la reparación tisular, porque a pesar de no poder realizar sus funciones cabalmente por las causas mencionadas, son capaces de incrementar la proliferación celular, ejercer efecto antiinflamatorio e intervenir en la angiogénesis y en la reconstrucción de la matriz celular, aunque en menor escala.

Tromboxano A₂ (TXA₂), sintetizado por las plaquetas, funciona como un agregante plaquetario y vasoconstrictor durante el proceso inflamatorio.

En fin, todos estos mediadores se encuentran elevados en mayor o menor medida e la mucosa gástrica de pacientes infectados con *Helicobacter pylori*, a diferencias de los que no tienen esta bacteria, que presentan niveles bajos de dichos mediadores.⁽¹⁴⁾

Metabolitos reactivos de oxígeno (MRO)

En la respuesta inflamatoria de los tejidos hay evidencia de que no sólo participan los productos de sistema inmune, sino otros metabolitos no específicos, liberados por las células, denominados metabolitos reactivos de oxígeno (MRO).⁽¹⁵⁾

Los MRO desempeñan un papel importante en el desarrollo de la inflamación de la mucosa. Se produce en grandes cantidades en el sitio de la lesión, como consecuencia de la estimulación mantenida de las células epiteliales por las sustancias liberadas por neutrófilos, macrófagos y las propias células epiteliales que participan en el proceso inflamatorio, con lo cual se crea un desbalance en su síntesis, que se conoce con el nombre de estrés oxidativo, a favor de su hiperproducción. El resultado de esta en la mucosa gástrica induce diferentes efectos tóxicos en cadena, por mecanismos directos e indirectos a nivel celular.

Mecanismos directos: están dados por la facultad que tiene los MRO de modificar los ácidos hialurónicos de los mucopolisacárido y de colágeno, y de provocar la oxidación de los grupos sulfidrilo, lo que favorece la alteración de la integridad de las membranas celulares y por ende hace consigo su ruptura.

Mecanismos indirectos: son aquellos que se producen cuando los MRO estimulan la lipoperoxidación al inducir la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados contenidos en los fosfolípidos de las membranas, actúan sobre las proteínas y el ácido nucleico de la célula, así como, también favorecen la formación de eicosanoides al liberar AA de las membranas.

De esta forma, la lipoperoxidación cambia la estructura y función de las membranas y actúa como intermediaria en el transporte de electrones y de otras moléculas (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , etcétera), que son importantes para la acción y formación de los MRO en la célula.

Por este mecanismo se incrementan las síntesis de ciclooxigenasa, lipoxigenasa, el factor activador de plaquetas, la IL-6, y el FNT α , lo que sugiere que los altos niveles de MRO en el jugo gástrico y en la biopsia gástrica, perpetúan el proceso inflamatorio indirectamente.

En fin, los MRO a través de ambos mecanismos, provocan daño al tejido de forma reversible e irreversible, a actuar sobre todo tipo de sustancia bioquímica (ácido nucleico, proteínas, aminoácido libre, lípidos, lipoproteínas, carbohidratos y tejido conectivo), así como modificar simultáneamente varias funciones celulares (el fluido, el metabolismo y la expresión de genes).

A los MRO se le atribuyen otros efectos en el proceso inflamatorio como son: incremento de la quimiotaxis, agregación plaquetaria, alto potencial citotóxico y acción bactericida, los cuales, conjuntamente con la activación de las células polimorfonucleares y la producción de metabolitos de AA (LT,PTG,TBX), dañan la célula y provocan citólisis, hemólisis, hemorragia y activación de la coagulación intravascular.

Estudios recientes señalan que los MRO producidos en la mucosa gástrica como respuesta a la inflamación, junto con la histamina, el leucotrieno, el tromboxano, y el factor activador de plaquetas, son capaces de provocar alteraciones en la microvasculatura, los cuales agravan el daño de la mucosa, al favorecer la isquemia.^(16,17)

Otro mecanismo por el cual los MRO también provocan daño celular se produce cuando interactúan con el óxido nítrico derivado de las células endoteliales, porque al interactuar unos con otros, se produce peróxido de nitrito, agente tóxico para la membrana celular. Es importante tener esto presente, porque el óxido nítrico está

extensamente distribuido en el tracto digestivo desde la boca hasta ano. Se involucra en la hemodinámica esplénica y sistémica, en la protección de la mucosa, en los mecanismos inmunológicos, en la función hepática y en la secreción endocrina. También está involucrado en el control de la peristalsis, como neurotransmisor inhibitorio no adrenérgico, no colinérgico y relajante de la musculatura lisa.

Estudios experimentales en animales y humanos con inflamación crónica del estómago señalan una alta producción de óxido nítrico, el cual desempeña un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria al influir sobre el flujo sanguíneo y las funciones de los leucocitos.⁽¹⁶⁾

Estos hallazgos demuestran que en la inflamación crónica del estómago por *Helicobacter pylori* y otros agentes agresivos existe una hiperproducción de MRO y óxido nítrico, que expresa la existencia de un desbalance entre los mecanismos prooxidantes y antioxidantes, con predominio de los primeros, los cuales alteran las proteínas y los lípidos de la membrana celular.

Sistema del complemento: la activación de la cascada del complemento es un punto clásico en el daño celular y participa en un gran número de desórdenes inflamatorios. La posibilidad de que los componentes del sistema de complemento sean producidos en cantidades anormales y localizados en el tracto digestivo, los involucra en la patogénesis de las lesiones gástricas. En estudios realizados en la mucosa gástrica infectada por la *Helicobacter pylori*, se ha observado que los neutrófilos y demás células inmunes activadas, así como los mediadores liberados por la bacteria (lipopolisacáridos y factor activador de plaquetas), son capaces de activar el sistema de complemento y, de esta forma, provocar la lisis celular, contribuyendo a la amplificación de la respuesta inflamatoria, con lo que se demuestra que la activación de complemento desempeña un papel importante en el proceso inflamatorio de la mucosa gástrica.⁽¹⁸⁾

Neuropéptidos: el aparato digestivo está inervado por el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso entérico (SNE). El hecho más relevante en el conocimiento del sistema nervioso entérico es el hallazgo de gran variedad de mensajeros químicos (péptidos y no péptidos) en las neuronas, que tienen un número importante de funciones reguladoras del aparato digestivo. Dentro del grupo de sustancias liberadas por las neuronas entéricas se destacan la sustancia P, la bombesina, la colecistoquinina-8 (CCK-8), la somatostatina, entre otras, que actúan localmente como neurotransmisoras y neuromoduladoras.^(19,20)

Sustancia P: actúa directamente sobre el sistema inmune al estimular la función quimiotáctica de los neutrófilos, la proliferación de linfocitos y la activación de macrófagos y monocitos. Todas estas funciones tienen un papel importante en la patogénesis de la inflamación gástrica, puesto que expresan la presencia de una desregulación entre el SNE y el sistema inmune, lo cual contribuye a la amplificación de la respuesta inflamatoria e induce vasodilatación, extravasación de plasma, incremento de la secreción exocrina y cambios de la motilidad intestinal.⁽²¹⁾

Bombesina: Se ha demostrado que tiene acciones biológicas potentes, incluyendo efectos secretores y motores en el aparato digestivo de los mamíferos. Estimula la secreción de ácido clorhídrico al actuar sobre las células parietales, independientemente del pH del medio; también aumenta la secreción pancreática, la actividad mioeléctrica intestinal y la contractilidad del músculo liso. Su relación con la

infección por la *Helicobacter pylori* se pone en evidencia por estudios que señalan que la hipergastrinemia asociada con la *Helicobacter pylori*, es estimulada y creada por la acción de la bombesina, pues una vez erradicada la bacteria, los altos niveles de esta hormona vuelven a la normalidad.⁽²²⁾

CCK-8: posee acciones biológicas muy potentes sobre el aparato digestivo, en especial, en el segmento biliopancreático y además tiene varias acciones secretoras y motoras en el intestino como relajación del esfínter de Oddi, inhibición del vaciamiento gástrico y estimulación de la actividad motora, favoreciendo el reflujo biliar duodeno gástrico. No obstante, algunos trabajos señalan que los niveles elevados de la CCK-8 en la gastritis por la *Helicobacter pylori* contribuyen a la aparición de la hipergastrinemia y a los trastornos de la motilidad, y que una vez erradicada la bacteria, sus valores regresan a la normalidad.^(23,24)

Somatostatina: constituye uno de los neuropéptidos más importantes en relación con la infección por la *Helicobacter pylori*. Sus acciones más reconocidas son la inhibición de las secreciones del estómago, el páncreas, el intestino delgado y el aparato biliar así como que altera los patrones de la actividad motora gastrointestinal.⁽²⁵⁾

Durante la infección por la *Helicobacter pylori*, los trastornos de la secreción acidopéptica son los más reportados, caracterizados por hipoacidez e hipergastrinemia.

La fisiopatología de este trastorno ha sido poco estudiada, pero algunos trabajos resaltan la función de los neuropéptidos sobre dicha regulación, tal es el caso de la somatostatina, que actúa en el estómago sobre las células G e inhibe la liberación de gastrinas, frente a los cambios de pH, por lo cual se le considera como una hormona inhibidora de estas células.

Estudios realizados en pacientes con *Helicobacter pylori* positivo, han permitido determinar niveles bajos de somatostatina en sangre y tejido, al igual que baja densidad de las células D al nivel antral, con la consiguiente pérdida de la regulación de la secreción de gastrina acompañada de alteración de la motilidad gástrica. Todas estas alteraciones desaparecen una vez erradicada la *Helicobacter pylori*.^(26,27)

Inmunidad humoral, *Helicobacter pylori* y lesiones gástricas

La *Helicobacter pylori*, como se ha mencionado con anterioridad, tiene un considerable poder para inducir respuesta inmune de tipo humoral específica, tras su llegada a la mucosa gástrica. Estudios inmunológicos de la mucosa gástrica con infección crónica por la bacteria, la asocian a una respuesta específica de los tipos IgA e IgG, que reflejan la actividad inmunológica local y sistémica, respectivamente, mientras que en la infección aguda se halla una respuesta específica de tipo IgM.⁽²⁸⁾

La respuesta inmune local está dirigida a la neutralización de las citotoxinas generadas por la bacteria (actividad mediada por la IgA) o a desarrollar una actividad dependiente de sistema del complemento para eliminarla por medio de las células polimorfonucleares (actividad mediada por la IgG). Sin embargo, a pesar de la intensa actividad inmunológica local, la infección progresa hacia la cronicidad en la mayoría de los pacientes y se desconoce si esta imposibilidad para la infección se relaciona con factores propios de la bacteria o del huésped, entre otros desconocidos.

La importancia que tiene la activación de la inmunidad humoral ante la infección por la *Helicobacter pylori* no está dado solamente por la capacidad del huésped de poner sus mecanismos de defensa en acción para eliminar la bacteria, sino por el hecho de que las sustancias liberadas por las células inflamatorias (como las citoquinas) son capaces de estimular la diferenciación y la proliferación de las células B, incrementando los niveles de IgA, IgG e IgM con funciones determinadas. Por ejemplo, la IgA inhibe la adhesividad de *Helicobacter pylori*, la IgG activa la opsonización y el complemento, que son elementos primarios en la respuesta inmune, expresados en la fagocitosis y la capacidad bactericida de las células polimorfonucleares.

Una vez que los pacientes reciben tratamiento médico de forma adecuada, se produce un descenso detectable en los niveles de IgG e IgA, caída que se realiza gradualmente, hasta regresar a la seronegatividad de varios meses o años después de erradicada la bacteria.

En tal sentido, una vez explicado todos estos mecanismos que se desencadenan tras la llegada de la *Helicobacter pylori* al estómago, y producir el daño de la mucosa (gastritis) por acción de las toxinas bacterianas y los mediadores químicos liberados por las células inflamatorias que participan en el daño tisular, se revelan de forma detallada las diversas hipótesis que tratan de explicar el comienzo y el final del daño tisular provocado por la bacteria y otros agentes agresivos, y permite definir a las lesiones gástricas asociadas a la *Helicobacter pylori* y otros agentes agresivos, no sólo como una entidad de etiología infecciosa, sino como una entidad donde existe una alteración de los mecanismos neuroinmunes del estómago, que pierden su acción reguladora y defensora de la mucosa, y agravan el daño iniciado por la bacteria. A lo cual se le suman los mecanismos propuestos para explicar el nocivo círculo vicioso existente entre el proceso de coagulación e inflamación que genera una respuesta endotelial alterada como ocurre durante la infección.

En tal sentido, se reporta que durante la injuria las células endoteliales expresan en su superficie moléculas de superficie como: la P-selectina, E-selectina y moléculas de adhesión intracelular y de adhesión vascular. Estas moléculas tienen también actividad quimiotáctica, por lo que atraen a los leucocitos e inician un proceso de interacción con el endotelio, hay marginación, adhesión, rolamiento y migración tisular. Este proceso en un inicio tiene como objetivo la protección tisular contra agresores externos, la reparación y la remoción de los tejidos lesionados. Sin embargo, cuando este proceso no es apropiado para su control se amplifica aún más la respuesta inflamatoria, en la cual juegan un papel importante los MRO, las enzimas proteolíticas como la elastasa, los polimorfonucleares, los linfocitos T y las células asesinas naturales que liberan citoquinas como el TNF- α y IL-6 que inducen y potencian el daño endotelial. Al mismo tiempo el mecanismo de isquemia-reperfusión y las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva en conjunto con la IL-6, activan el complemento vía la fosfolipasa A2 secretada por el epitelio dañado lo que induce apoptosis local y mayor propagación de la respuesta inflamatoria y por ende ruptura del vaso sanguíneo.

El daño endotelial y las proteínas de fase aguda como el TNF- α y algunas interleucinas, inducen la formación del factor inhibidor plaquetario (en inglés PAF), lo que precipita la formación del coágulo primario. El endotelio dañado produce un incremento del factor tisular lo que inicia la vía intrínseca de la coagulación incrementando la producción de trombina. La interacción de las membranas plaquetarias activadas con algunos factores de la coagulación y pequeñas cantidades de trombina inducen la amplificación de la respuesta pro-coaguladora. La trombina es un ávido reclutador de plaquetas y retroalimenta positivamente al sistema al poseer la capacidad de activar a los factores

V, VIII y IX. La trombina tiene la capacidad de estimular la proliferación celular al estimular la proliferación de factor crecimiento desde las plaquetas y es capaz de amplificar la respuesta inflamatoria al mediar la expresión de moléculas de adhesión y ser quimiotáctica directa para los polimorfonucleares, los que liberan enzimas proteolíticas. El TNF- α ha demostrado potenciar esta citotoxicidad de los polimorfonucleares incrementándose los niveles de lactoferrina y elastasa, lo que potencia el efecto procoagulatorio al inactivar a la antitrombina III.

El número de moléculas de trombomodulina es constante, la generación de una respuesta procoagulante rápidamente consume a la trombomodulina, lo que resulta en una menor producción de proteína C activada (PCA). La inhibición adicional de la fibrinólisis debido al incremento en la producción del inhibidor del activador tisular del plasminógeno PAI-1 por el endotelio dañado y estimulado por el TNF- α , induce a la trombosis microvascular que conlleva a la formación de un coágulo firme en la estructura vascular severamente dañada. Hecho que fundamenta el uso del ATx como agente antifibrinolítico e inmunomodulador en la relación coagulación –inflamación.⁽²⁸⁾

CONCLUSIONES

El conocimiento de estos mecanismos etiopatogénicos no sólo ayuda a la erradicación de la bacteria, sino que contribuye a la regulación del sistema neuroinmune antes, durante y después del daño tisular, para lograr una regeneración tisular adecuada, mejorar la capacidad funcional del órgano sangrante e impedir la evolución tórpida de la enfermedad. Todo esto facilita a clínicos, gastroenterólogos, cirujanos y médicos en general, no sólo a buscar la terapéutica adecuada para erradicar la bacteria, sino también a dirigir sus acciones hacia la búsqueda de tratamientos capaces de regular el sistema neuroinmune antes, durante y después del daño tisular, con el objetivo de lograr una regeneración tisular adecuada, mejorar la capacidad funcional del órgano sangrante e impedir la evolución tórpida de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Warren R, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1(8336): 1273-75. Citado en Pub;Med: PMID: 6134060
- 2- Cervantes García E, García-González R. *Helicobacter pylori* y la respuesta inmune. *RevLatinoam Patol Clin Med Lab [Internet]*. 2015 [citado 9 May 2016]; 62(2): 112-118. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt152g.pdf>
- 3- Paniagua EM, Piñol JF. *Gastroenterología y Hepatología Clínica*. 1era ed. La Habana: ECIMED; 2015. p. 807-902.
- 4- McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-604. Citado en Pub Med; PMID: 20427808.
- 5- Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *J Physiol*. 2014; 15: 592. Citado en Pub Med; PMID: 24566540.

- 6- Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 817: 195-219. Citado en Pub Med; PMID: 2499703.
- 7- Ihan A, Pinchuck IV, Beswick EJ. Inflammation, immunity and vaccines for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2012; (Supl1): 16-21. Citado en Pub Med; PMID: 22958150.
- 8- Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(36): 12781–12808. Citado en Pub Med; PMID: 25278678.
- 9- Ko Eun L, Pham Ngoc K, Yong X. *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2013 December 7; 19(45): 8192–8202. Citado en Pub Med; PMID: 3857441.
- 10- Nakagawa H, Tamura T, Mitsuda Y. Significant Association between Serum Interleukin-6 and *Helicobacter pylori* Antibody Levels among H. pylori-Positive Japanese Adults. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 142358. Citado en Pub Med; PMID: 24453409.
- 11- Speciale A, Canali R, Chirafisi J. Cyanidin-3-O-glucoside protection against TNF- α -induced endothelial dysfunction: involvement of nuclear factor- κ B signaling. *J Agric Food Chem.* 2010; 58(22): 12048-12054. Citado en Pub Med; PMID: 20958056.
- 12- Shao Y, Sun K, Wei X. *Helicobacter pylori* infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(36): 12860–12873. Citado en Pub Med; PMID: 25278683.
- 13- Wassermann GE, Olivera-Severo D, Uberti AF. *Helicobacter pylori* urease activates blood platelets through a lipoxygenase-mediated pathway. *J Cell Mol Med.* 2010; 14(7): 2025–34. Citado en Pub Med; PMID: 19754669.
- 14- Ricci V, Romano M, Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World J Gastroenterol.* 2011 March 21; 17(11): 1383–99. Citado en Pub Med; PMID: 21472096.
- 15- Malinska H, Kahleova H, Topolcan O. Postprandial oxidative stress and gastrointestinal hormones: is there a link? *PLoSOne.* 2014; 9(8): e103565. Citado en PubMed; PMID: 25141237.
- 16- Hidekazu S, Toshihiro N, Hitoshi T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr.* 2012; 50(1): 35–39. Citado en PubMed; PMID: 22247598.
- 17- Shibata N, Matsui H, Yokota T. Direct effects of nitric oxide on histamine release from rat enterocromafines-like cells. *Eur J Pharmacol.* 2006; 535(1-3): 25-33. Citado en PubMed; PMID: 16527266.
- 18- Ihan AI, Pinchuk IV. Inflammation, Immunology and Vaccines for *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter.* 2012; 17(S1): 16–21. Citado en PubMed; PMID: 22958150.

- 19- Piñol JF, Paniagua EM. Neuropéptidos y *Helicobacter pylori* en la gastritis crónica. Rev Cubana Med [Internet]. 2006 [citado 9 May 2016]; 45(3): Disponible en: scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000300008
- 20- Piñol JF, Paniagua EM, Salvador JC. Hormonas y neuropéptidos gastrointestinales. 2da ed. La Habana: ECIMED; 2015.p. 1-78.
- 21- Koon H, Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance p: the gastrointestinal system as a model. Ann N Y AcadSci. 2006; 1088: 23-40. Citado en Pub Med; PMID: 17192554.
- 22- Calam J. *Helicobacter pylori* and hormones. Yale J Biol Med. 1996 Jan-Feb; 69(1): 39–49. Citado en Pub Med; PMID: 19855041.
- 23- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology. 2008; 134: 1842-60. Citado en Pub Med; PMID: 18474247.
- 24- Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol. 2014 May 14; 20(18): 5212–25. Citado en Pub Med; PMID: 24833851.
- 25- Holzer P, Aitak F. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. Adv Exp Med Biol. 2014; 817: 195–219. Citado en Pub Med; PMID: 24997035.
- 26- Sgouros SN, Bergele C, Viazis N. Somatostatin and its analogues in peptic ulcer bleeding: facts and pathophysiological aspects. Dig Liver Dis. 2006; 38(2): 143-148. Citado en Pub Med; PMID: 16005698.
- 27- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Ann InternMed. 2010; 152(2): 101-13. Citado en Pub Med; PMID: 20083829.
- 28- Lanas A, Calvet X, Feu F. Primer consenso español sobre el manejo de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. MedClin (Barc) [Internet]. 2010 [citado 9 May 2016]; 135: 608-16. Disponible en: [http://www.dep4.san.gva.es/contenidos/urg/archivos/guias/2010/consenso%20HDA%20ulcera%20peptica%20\(CIBERehd%202010\).pdf](http://www.dep4.san.gva.es/contenidos/urg/archivos/guias/2010/consenso%20HDA%20ulcera%20peptica%20(CIBERehd%202010).pdf)

Recibido: 3/4/17
Aceptado: 14/2/18

Gabriel González Sosa. Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana. Calle 27 y Ronda. Ciudad de La Habana. Correo Electrónico: cancer@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Dr. Gabriel González Sosa, Dr. Felipe Piñol Jiménez. Etiopatogenia de la hemorragia digestiva alta no variceal, respuesta inflamatoria y *Helicobacter pylori*. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 Ene-Feb [citado: fecha de acceso]; 40(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2283/3706>