

Gastritis. Ulcus gástrico y duodenal

M^a Luz Cilleruelo Pascual¹, Sonia Fernández Fernández²

¹Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. ²Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

CONCEPTO

La enfermedad úlcero-péptica es un trastorno inflamatorio crónico de la mucosa gástrica y duodenal. La úlcera péptica es una lesión profunda de la mucosa que penetra en la muscularis mucosae mientras que la erosión es más superficial y no afecta a la muscularis. En nuestro medio, la úlcera es un hallazgo poco frecuente en el niño con síntomas dispépticos; en hospitales de referencia no se supera la cifra de 4 a 6 casos nuevos diagnosticados al año.

PATOGENIA

La inflamación de la mucosa gástrica y duodenal es el resultado del desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa gástrica. Dependiendo del grado de desequilibrio se desarrollará una gastritis de intensidad variable y, en casos más graves, una ulceración franca de la mucosa, pudiendo coexistir o no ambas lesiones.

Dentro de los factores agresivos o citotóxicos están el ácido clorhídrico, la pepsina, medicamentos como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los ácidos biliares y el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Los mecanismos defensivos o protectores de la mucosa gástrica reflejan la capacidad del huésped para protegerse de los efectos nocivos de los factores agresivos. Entre estos mecanismos citoprotectores encontramos la capa de moco, que protege a las células epiteliales del ácido clorhídrico y de la pepsina, y la secreción de bicarbonato que da lugar a una disminución de la acidez bajo la capa de moco, proporcionando una protección adicional a las células epiteliales. Las prostaglandinas defienden la mucosa inhibiendo directamente la secreción ácida a nivel de las células parietales, aumentando la producción

de bicarbonato y moco y mejorando el flujo sanguíneo de la mucosa.

El ácido clorhídrico se produce en las células parietales u oxínticas del cuerpo y fundus gástrico como respuesta a una serie de estímulos. Durante la fase cefálica de la digestión se estimula el vago que libera acetilcolina; durante la fase gástrica, la distensión del estómago por el bolo alimenticio, el aumento del pH >3 y ciertos aminoácidos producto del inicio de la digestión de las proteínas hacen que se libere gastrina por parte de las células G del antro y acetilcolina y, finalmente, durante la fase intestinal, la digestión proteica en curso libera gastrina. A su vez, la gastrina y la acetilcolina estimulan las células enterocromafin-like de la lámina propia para que produzcan histamina en zonas próximas a las células parietales, favoreciendo así la producción de ácido mediante un mecanismo paracrino. La vía final común de la producción de ácido en la célula parietal, independientemente de cual haya sido el estímulo, es la bomba de protones (H⁺/K⁺ ATPasa). Dicho enzima cataliza el bombeo de hidrogeniones fuera del citoplasma hacia la luz del canalículo secretorio a cambio de iones potasio. La salida de hidrogeniones permite que se acumule en la célula iones hidroxilo que, mediante la acción de la anhidrasa carbónica, se transforman en bicarbonato; éste pasa al torrente sanguíneo y es la fuerza que dirige la entrada de cloro a la célula y posteriormente a la luz gástrica donde se une a los hidrogeniones para formar ácido clorhídrico. Estos mecanismos de transporte están representados en la Figura 1.

En el recién nacido a término la acidificación gástrica se produce inmediatamente tras el nacimiento. La secreción ácida basal aumenta durante los prime-

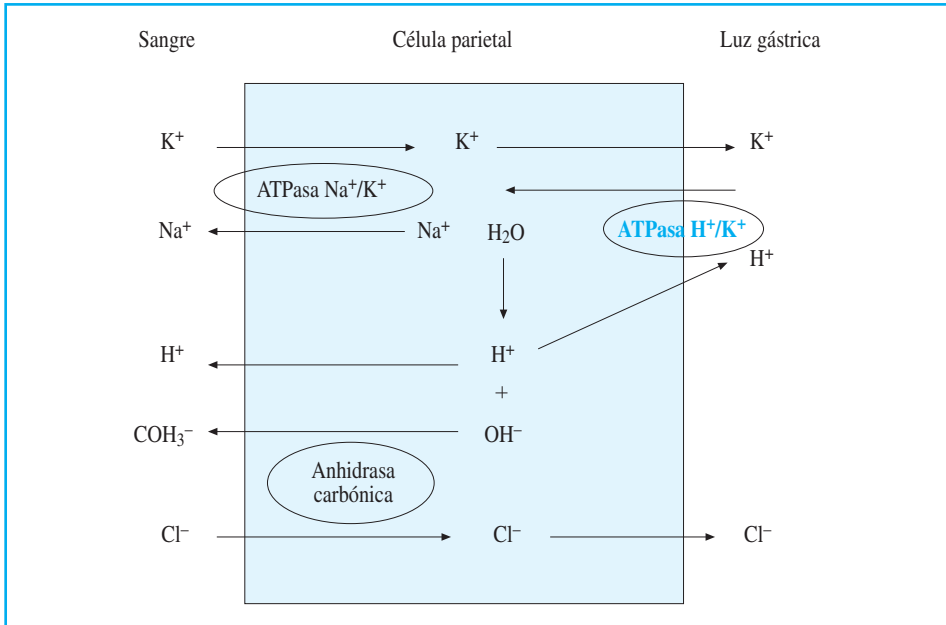


FIGURA 1. Mecanismos de producción de ácido: procesos de transporte.

ros meses de vida, independientemente de la edad de gestación, alcanzando los niveles del adulto a los 4-6 meses de edad. La úlcera duodenal se asocia, con mayor frecuencia que la gástrica, a un aumento en la producción de ácido. No obstante, la hipersecreción de ácido por sí sola no es previsible que cause ulceración, salvo en los raros casos de síndrome de Zollinger-Ellison,

CLÍNICA

El dolor epigástrico recurrente es el síntoma característico de la enfermedad úlcero-péptica y en muchos casos existe una historia familiar de enfermedad ulcerosa. En niños mayores de 10 años los síntomas son similares a los del adulto, sin embargo, el niño pequeño es incapaz de localizar el dolor y puede presentarse con anorexia e irritabilidad, sobre todo durante las comidas, e incluso hemorragia digestiva. Los síntomas suelen ser episódicos repitiéndose cíclicamente con periodos de remisión de semanas o meses. En las series de niños con úlcus duodenal se estima que, en

el episodio inicial, el 90% de los afectados manifiestan dolor abdominal, el 37% melena, el 10% vómitos y el 5% hematemesis. Sólo en el 7% de los casos de dolor abdominal de tipo funcional los síntomas despiertan al niño durante la noche mientras que esto ocurre en el 60% de los afectos de úlcera péptica. Hay que diferenciar entre el despertar nocturno y la dificultad en conciliar el sueño, que es más característica del dolor abdominal de origen funcional.

En general, los síntomas de la enfermedad péptica pueden englobarse en el término dispepsia, definida como un síndrome de síntomas no específicos, continuos o intermitentes, relacionados con el tracto digestivo superior. En la valoración del paciente dispéptico es importante realizar una adecuada historia clínica con una cuidadosa encuesta dietética, en la que pueden identificarse alimentos que empeoran o desencadenan los síntomas. Debe interrogarse acerca de la ingesta de medicaciones potencialmente ulcerogénicas y, asimismo, es útil tener en cuenta si la administración de fármacos que inhiben la secreción áci-

da mejora la sintomatología. La exploración física suele ser poco reveladora y el dolor a la palpación a nivel de epigastrio parece relacionarse mal con la existencia de patología.

Se consideran síntomas de alarma en la historia clínica: Pérdida de peso, presencia de sangre en heces, vómitos significativos, dolor nocturno que despierta al niño e historia familiar de enfermedad úlcero-péptica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Estaría indicada la realización de hemograma con velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, test de función hepática, amilasa, lipasa y hemorragias ocultas en heces. En función de los síntomas clínicos que predominen y los hallazgos de la exploración física se efectuarán pruebas más dirigidas para descartar las entidades que se muestran en la Tabla I y que constituyen el diagnóstico diferencial de la dispepsia. Entre estas exploraciones se encuentran el tránsito digestivo, la ecografía abdominal, la pHmetría intraesofágica de 24 horas, los estudios de motilidad y la valoración psicológica. No debe olvidarse que, tras el conjunto de síntomas propios de la dispepsia, el paciente puede estar iniciando un trastorno de la conducta alimentaria.

Si tras la valoración de las características de los síntomas y la normalidad de las exploraciones complementarias, el paciente se diagnostica de dispepsia, podría realizarse un tratamiento empírico inicial con inhibidores de los receptores H_2 durante 2 a 4 semanas. Si el niño no mejora o si los síntomas reaparecen al suspender la medicación estaría indicada la realización de una gastroscopia. La decisión de realizar esta exploración va a depender de la frecuencia e intensidad de los síntomas y si estos alteran de forma significativa las actividades del paciente. La gastroscopia se llevará a cabo inicialmente en casos de sangrado digestivo, hallazgos patológicos en el tránsito digestivo, disfagia, rechazo completo de la alimentación y vómitos persistentes.

En la endoscopia deben describirse tanto la normalidad como los hallazgos visualizados y su localización anatómica. Las lesiones más frecuentes son: mucosa eritematosa, nodularidad, engrosamiento de los pliegues gástricos, erosión y úlcera. La erosión

TABLA I. Causas de enfermedad úlcero-péptica

Enfermedad úlcero-péptica primaria

- Asociada a *H. pylori*
- No asociada a *H. pylori* o idiopática
- Estados de hipersecreción ácida:
 - Síndrome de Zollinger-Ellison
 - Hiperplasia o hiperfunción de las células G
 - Gastrinoma
 - Mastocitosis sistémica
 - Síndrome de intestino corto
 - Hiperparatiroidismo
 - Fibrosis quística

Enfermedad úlcero-péptica secundaria

- Enfermedad de Crohn con afectación digestiva alta
- Úlceras de estrés. Úlceras neonatales
- Gastropatía traumática o por prolapso
- Gastropatía inducida por drogas
- Gastritis alérgica. Gastritis eosinofílica
- Gastropatía secundaria al uso de inhibidores de la bomba de protones
- Gastritis en la enfermedad celíaca
- Gastritis en la enfermedad granulomatosa crónica
- Gastritis colágena
- Infecciosa: CMV (enfermedad de Menétrier), influenza A, herpes simple. Epstein-Barr, micoplasma, anisakiasis, *G. lamblia*, candidiasis
- Gastropatía urémica. Gastritis en la hipertensión portal
- Gastritis crónica varioliforme
- Gastritis en la enfermedad de injerto frente a huésped
- Gastritis en la Púrpura de Schöölein-Henoch
- Gastropatía secundaria a ingesta de cáusticos
- Gastropatía secundaria a reflujo biliar
- Gastritis en la anemia pernicioso y otras enfermedades autoinmunes
- Gastritis inducida por ejercicio
- Gastritis en las enfermedades granulomatosas
- Gastropatía secundaria a radiación

tiene habitualmente una base blanquecina y está rodeada de eritema. La ulceración presenta una base más profunda y de bordes más prominentes que la erosión.

Para el estudio histopatológico deben tomarse biopsias de la lesión y/o de la mucosa que la rodea. Se recomienda extraer al menos dos biopsias de antro gástrico, localización que proporciona la máxima eficacia diagnóstica en el niño, aunque también pueden obtenerse de la unión entre el antro y cuerpo (mayor frecuencia de localización de metaplasia), el cuerpo gástrico y el cardias.

En la gastritis se observa un infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos, monocitos y células plasmáticas, acompañado o no de neutrófilos, que marcan el grado de actividad de la inflamación. Asimismo, pueden encontrarse folículos linfoides muy sugestivos de infección por *H. pylori*. La atrofia gástrica se define como la pérdida de las glándulas de la mucosa que son reemplazadas por tejido fibroso o por células metaplásicas intestinales. Debe distinguirse de la “pseudootrofia” que se produce cuando existe un intenso infiltrado inflamatorio y edema que presiona las glándulas, hallazgos reversibles cuando cede la inflamación. La atrofia gástrica, aunque infrecuente, puede encontrarse en el niño sobre todo asociada a la infección por *H. pylori*. Se recomienda un seguimiento prolongado de estos pacientes dado que no se conoce su evolución en el paciente pediátrico.

Aunque la erradicación del *H. pylori* da lugar a la curación de la gastritis, la asociación entre gastritis por *H. pylori* y epigastralgia recurrente es muy débil. Por este motivo, los comités de expertos no aconsejan la búsqueda rutinaria de la infección por *H. pylori* mediante métodos diagnósticos no invasivos (serología, test del aliento con urea C¹³, antígeno de *H. pylori* en heces). Si los síntomas del niño son lo suficientemente importantes como para sospechar enfermedad orgánica, el paciente debe remitirse para completar el estudio, dentro del cual se valorará la realización de una gastroscopia.

CLASIFICACIÓN

Enfermedad úlcero-péptica primaria

La localización más frecuente de este tipo de úlceras es el duodeno y asocian una gastritis crónica. Dentro de ellas se consideran las producidas por el *H. pylori*. El *H. pylori* es una bacteria espiral, flagelada, Gram negativa que causa la mayoría de las gastritis encontradas en la valoración endoscópica de los niños

con epigastralgia recurrente. La primoinfección por *H. pylori*, aunque raramente diagnosticada, se adquiere en la infancia dando lugar a una gastritis aguda que cursa con hipoclorhidria y un periodo transitorio de síntomas dispépticos. Después de un intervalo de semanas se desarrolla una gastritis crónica, con o sin infiltrado de neutrófilos, que es de predominio antral. La acidez gástrica retorna a la normalidad y la gastritis sigue un curso asintomático en la mayoría de los casos. La evolución posterior es muy variable y depende de factores tanto de la bacteria como del huésped. Los pacientes con gastritis de predominio antral presentan una mayor producción de ácido y tienen riesgo de desarrollar úlcera duodenal. Por el contrario, los pacientes con gastritis de predominio en cuerpo gástrico producen menos ácido, lo que les predispone al desarrollo de úlcera gástrica. En este caso, y en un porcentaje bajo de individuos, puede desarrollarse atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente, carcinoma gástrico. Desde el punto de vista endoscópico, en la gastritis por *H. pylori* es característica la existencia de nodularidad en el antro gástrico que puede persistir meses o incluso años tras la erradicación del germen.

Existen úlceras *H. pylori* negativas cuya causa es desconocida por lo que también se denominan idiopáticas. El carácter diferencial respecto a las anteriores es que no se observa nodularidad, la gastritis está prácticamente ausente y con cierta frecuencia se presentan en forma de hemorragia digestiva.

Las enfermedades en las que se produce una hipersecreción ácida son infrecuentes en los niños. Los ejemplos de estas situaciones se enumeran en la Tabla I.

Enfermedad úlcero-péptica secundaria

Ocurren en presencia de factores ulcerogénicos identificables, diferentes a la existencia del *H. pylori*. Suelen ser de carácter agudo y la localización es más frecuente en estómago que en duodeno. Un listado de sus causas se enumera en la Tabla II.

La aspirina y los AINES causan lesión directa de la mucosa gástrica pero también, y lo que es clínicamente más relevante dado que por vía parenteral producen los mismos efectos, van a alterar los mecanismos protectores a través de una disminución en la

TABLA II. Diagnóstico diferencial de la dispepsia.**Dispepsia funcional****Dispepsia orgánica:**

- Enfermedad úlcero-péptica
- Reflujo gastroesofágico
- Enfermedad de la mucosa gastroduodenal: enfermedad de Crohn, gastritis eosinofílica
- Alteraciones de la motilidad gastroduodenal
- Pancreatitis
- Colecistitis
- Colelitiasis
- Alteraciones de la motilidad: gastroparesia, pseudoobstrucción, disquinesia biliar

secreción de bicarbonato. Ambos fármacos causan daño microvascular y retrasan la cicatrización del epitelio. El principal motivo de preocupación es el uso prolongado de AINES. Aunque el ácido no parece jugar un papel directo en el desarrollo de la ulceración, la supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce el riesgo de ulceración y sangrado en estos casos. Asimismo, se recomienda la erradicación del *H. pylori* en niños que precisen tratamiento con AINES a elevadas dosis o a largo plazo. Otras drogas capaces de producir lesiones gástricas son el ácido valproico, dexametasona, agentes quimioterápicos, el cloruro potásico, hierro, cisteamina (utilizada en el tratamiento de la cistinosis), tratamiento prolongado con flúor y el alcohol.

La llamada gastropatía traumática o por prolapso se produce durante episodios de náuseas y vómitos intensos o repetidos que ocasionan una hemorragia subepitelial en el fundus y parte proximal del cuerpo gástrico. Al mismo tiempo se producen erosiones en la unión gastroesofágica, el llamado Síndrome de Mallory-Weiss. Aunque estas situaciones tienden a resolverse de forma rápida pueden causar una pérdida de sangre significativa.

TRATAMIENTO**Disminución de los factores agresivos:****Neutralización ácida**

Los antiácidos están indicados en niños de cualquier edad a 0,5 ml/kg/dosis una y tres horas tras las

comidas y antes de acostarse. Dadas las múltiples dosis diarias que se precisan para que estos fármacos sean eficaces, el cumplimiento del tratamiento es, a nivel práctico, muy difícil, por lo que se usan para el alivio temporal de los síntomas. Habitualmente estos fármacos combinan las sales de aluminio y magnesio para disminuir los efectos secundarios de estreñimiento y diarrea respectivamente que poseen estas sustancias.

Los antagonistas de los receptores H_2 compiten con la acción de la histamina de forma muy selectiva y reversible. El más utilizado es la ranitidina. En el niño pequeño la ranitidina puede administrarse en forma de comprimidos efervescentes o como fórmula magistral a concentración de 15 ó 20 mg por mililitro. Su mayor inconveniente es el desarrollo de taquifilaxia con el uso prolongado. No tiene efecto sobre el *H. pylori* por lo que puede retirarse 48 horas antes de la realización de los test dirigidos a su diagnóstico.

Los IBP actúan inhibiendo irreversiblemente la vía final común de la formación de ácido. Son los anti-secretores más potentes y su uso no genera tolerancia. Para ejercer su acción precisan que las bombas de protones estén activas, por lo que deben administrarse 30 minutos antes del desayuno. Consiguen un efecto estable el tercer día del tratamiento, observándose siempre un pH gástrico más elevado durante el día que durante la noche. Incluso cuando se administra una segunda dosis antes de la cena, no se puede evitar el descenso del pH nocturno debido a la producción de una secreción muy ácida, aunque de escaso volumen.

La mayoría de los estudios con IBP están realizados en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico, sin embargo, en la práctica, son utilizados en otros trastornos ulceropépticos.

Los principales fármacos de este grupo son el omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y esomeprazol. Cada uno de estos fármacos ha ido mejorando el perfil de eficacia antisecretora. Las cápsulas tienen una cubierta que se deshace en el pH ácido del estómago donde se liberan los gránulos que hay en su interior. Estos gránulos tienen una cubierta resistente al ácido y cuando llegan a las porciones proximales del intestino, con un pH más alcalino, se libera el profármaco y se absorbe. Si el niño no es capaz de tragar la cápsula es necesario abrirla y los gránulos deben ser

TABLA III. Fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad úlcero-péptica

Fármaco	Dosificación	Formulación
<i>Antagonistas H₂</i>		
Ranitidina	8-10 mg/kg/día cada 12 horas Máximo 150 mg 2 dosis al día	Comprimidos 150 y 300 mg Comprimidos efervescentes 150 y 300 mg
<i>Inhibidores bomba protones</i>		
Omeprazol ¹	1 mg/kg/día (0,7-3,3 mg/k/d) Máximo 20 mg 2 dosis al día	Comprimidos 20 mg y 40 mg
Lansoprazol ²	15 mg < 30 kg 30 mg > 30 kg	Cápsulas y comprimidos bucodispersables 15 y 30 mg
Pantoprazol ³	0,6-0,9 mg/kg/d Dosis máxima 40 mg al día	Comprimidos de 20 y 40 mg
Esomeprazol ⁴	- 1-11 años: 10 mg < 20 kg 10-20 mg > 20 kg - 12-17 años: 20-40 mg	Sobres 10 mg Comprimidos de 20 y 40 mg Comprimidos gastrorresistentes (mups) 20 y 40 mg
<i>Agentes citoprotectores</i>		
Sucralfato	40-80 mg/kg/día Máximo 1 gramo 4 dosis al día	Tabletas 1 gramo Sobres 5 ml / 1 gramo

¹Omeprazol: Aprobado en niños mayores de un año. ²Lansoprazol comprimidos bucodispersables: La evaluación de la farmacocinética en niños de 1 a 17 años fue similar a la del adulto a las dosis indicadas en la tabla. ³Pantoprazol: Existen pocos estudios en la edad pediátrica. ⁴Esomeprazol: Aprobado en niños mayores de un año.

ingeridos sin masticar en un vehículo ácido, como el yogur o zumo de fruta. Si no se administra de esta manera, la cubierta de los gránulos se disolverá en el pH prácticamente neutro del esófago y el fármaco será destruido en el estómago. Existe la posibilidad de reconstituírlos de forma líquida en una solución de bicarbonato sódico al 8,4%. Sin embargo, un estudio reciente ha puesto en entredicho la biodisponibilidad del omeprazol administrado de esta manera. Otra alternativa es el uso de las formas flas (bucodispersables) y los comprimidos gastrorresistentes (*mups: multiple unit pellet system*) que pueden disolverse en agua o zumos de frutas (Tabla III).

Esomeprazol está aprobado en España para el tratamiento de la ERGE en niños a partir de 1 año.

Hasta el momento actual no se han descrito casos de atrofia gástrica atribuible a la utilización de IBP.

Su uso prolongado o a elevadas dosis puede causar hiperplasia de las células parietales que desaparece a las semanas de la interrupción del tratamiento.

Los nuevos IBP en desarrollo no precisarán para ejercer su acción que las bombas de protones estén activas, por lo que conseguirán una completa inhibición de la secreción desde el primer día del tratamiento.

Mejora de los factores defensivos: Agentes citoprotectores

El sucralfato forma un gel pegajoso que se adhiere a las proteínas de la mucosa lesionada; de esta forma la protege al mismo tiempo que aumenta el flujo sanguíneo y la producción de moco y bicarbonato. No sólo actúa a nivel del pH ácido del estómago sino también, y de forma eficaz, en esófago y duodeno. Debe tomarse con el estómago vacío y evitarse la ingestión

de leche y antiácidos ya que se une a ellos y se neutralizaría su efecto. Esta afinidad hace que pueda alterarse la absorción de otras sustancias como la digoxina, ciprofloxacino, fenitoína, ranitidina y vitaminas liposolubles. Está contraindicado en niños con insuficiencia renal.

Disminución de los factores agresivos y mejora de los factores defensivos: Erradicación del *H. pylori*

Debe efectuarse un tratamiento erradicador en pacientes con úlcera por *H. pylori*. En el caso de gastritis sin úlcera, puede ofrecerse el tratamiento, informando al paciente y a su familia que la desaparición del germen, y la consiguiente curación de la gastritis, no conllevan necesariamente la resolución de los síntomas.

El tratamiento recomendado para la erradicación del *H. pylori* es la triple terapia. Consiste en un fármaco que neutraliza la acidez gástrica, como el subcitratato de bismuto o un IBP, y dos antibióticos, la amoxicilina y el metronidazol o la claritromicina en pautas de 10 a 14 días. El fracaso del tratamiento se relaciona con la falta de cumplimiento y, sobre todo, con las resistencias antibióticas. En nuestro medio, la resistencia al metronidazol es elevada, pero lo es aún más a la claritromicina, lo que limita enormemente su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blecker U, Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 141-146.
2. Bourke B, Ceponis P, Chiba N, Czinn S, Ferraro R, Fischbach L et al. Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach to the *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: an evidencebased evaluation. *Canadian J Gastroenterol* 2005; 19: 399-408.
3. Chelimsky G, Czinn S. Peptic ulcer disease in children. *Pediatrics in Review* 2001; 22: 349-354.
4. Croxtall JD, Perry CM, Keating GM. Esomeprazole in gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008; 10: 199-205.
5. Croom KF, Scott LJ. Lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. *Drugs* 2005; 65: 2129-2135.
6. Dohil R, Hassall E. Gastritis, gastropathy and ulcer disease. R. Wyllie and JS Hyams Ed. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, 2006; 373-407.
7. Hassall E, Kerr W, ElSerag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007; 150: 262-267.
8. Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinetics* 2005; 44: 441-466.
9. Rowland M, Bourke B, Drumm B. Gastritis and peptic ulcer disease. Walker, Durie, Hamilton, Walker-Smith, Watkins Ed. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 2000; 383-404.
10. Sachs G, Shin JM, Vagin O, Lambrecht N, Yakubov I, Munson K. The gastric H, K ATPase as a drug target. Past, present and future. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: S226-S242.