

Dolor abdominal, dispepsia y gastritis en pediatría. Rol del *Helicobacter pylori*

Paul Harris D.¹, Alex Godoy F.², Ernesto Guiraldes C.¹

Resumen

Helicobacter pylori (*H. pylori*), el patógeno más común del tracto gastrointestinal en seres humanos, es la causa más frecuente de gastritis crónica, está asociado etiológicamente con úlcera gastroduodenal y algunos cánceres gástricos. La creciente acumulación de información ha hecho necesario reevaluar los conceptos de gastritis, dolor abdominal y dispepsia en pediatría, por lo que el objetivo de esta revisión fue actualizar estos conceptos enfatizando la relación de estas entidades y discutir la evidencia disponible para promover una buena práctica clínica, al respecto. La asociación entre la infección por *H. pylori* y otras condiciones, como dolor abdominal recurrente y dispepsia no ulcerosa, no ha sido demostrada y es más bien especulativa. El *H. pylori* es considerado un patógeno, porque, entre otras características, cumple cada uno de los postulados de Koch como causante de gastritis crónica; en efecto, *H. pylori* juega un rol crítico y necesario en la patogénesis de la gastritis crónica activa. El papel de *H. pylori* como causa de úlcera péptica en adultos ha sido bien establecido. Aunque en niños las evidencias no son tan potentes, sí son altamente sugerentes. Aun cuando la mayoría de la población mundial está colonizada por *H. pylori*, solo una pequeña proporción tendrá manifestaciones clínicas producidas por la infección. Aproximadamente el 10% de ellos desarrollará úlcera péptica a lo largo de su vida, y las personas infectadas tendrán un incremento de 2 a 6 veces en el riesgo de desarrollar cáncer y linfoma tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) comparado con población no infectada.

(Palabras clave: dispepsia, gastritis, *Helicobacter pylori*.)

Abdominal pain, dyspepsia and gastritis in Paediatrics: the role of *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is the most common bacterial pathogen of the gastrointestinal tract in humans and also the most common cause of chronic gastritis and is aetiologically associated with duodenal and gastric ulcer, gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma. The explosive accumulation of published reports makes it necessary to review the concepts of gastritis, recurrent abdominal pain and dyspepsia in children. Therefore the aim of this study was to update the concepts and to clarify their relationship with *H. pylori* and to discuss their validity in order to promote good clinical practice. Causative associations between *H. pylori* infection and other conditions are tenuous and speculative, these conditions include recurrent abdominal pain and non-ulcer dyspepsia. *H. pylori* is firmly established as a human pathogen because it fulfills each of Koch's postulates as an infective agent causing chronic-active gastritis. Indeed *H. pylori* plays a critical and necessary role in the pathogenesis of chronic -active gastritis in adults. Whether

1. Médicos. Departamento de Pediatría, Sección Gastroenterología Pediátrica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Licenciado en Ciencias Biológicas. Departamento de Genética Molecular y Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a Dr. Paul Harris D.: e.mail: pharris@med.puc.cl.

Parte de los conceptos revisados aquí provienen de información generada y parcialmente apoyada por grants FONDECYT (#1980986 y #1000734) y parcialmente por un grant del NIH en Estados Unidos (DK-54495-01).

Trabajo recibido el 16 de agosto de 2000, devuelto para corregir el 12 de diciembre de 2000, segunda versión el 11 de enero de 2001, aceptado para publicación el 8 de marzo de 2001.

H. pylori is a cause of peptic ulcer disease is less well established in children, nevertheless, the evidence for its causation is compelling. There is a strong epidemiological association between H. pylori and peptic ulceration in the absence of drug ingestion in adults. Although many people are infected, only a small proportion will have clinical manifestations of disease. Approximately 10% of those infected will develop peptic ulcer disease during their lifetime. Infected persons have a 2-6 fold increased risk of developing cancer or MALT lymphoma compared to their uninfected counterparts.

(Key words: dyspepsia, gastritis, *Helicobacter pylori*.)

INTRODUCCIÓN

El redescubrimiento del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en 1983 se considera uno de los aportes científicos más relevantes en el desarrollo de la gastroenterología en este siglo. El progresivo conocimiento de la relación entre esta bacteria y distintas enfermedades clásicamente consideradas de origen "péptico", las cuales afectan un gran porcentaje de la población, ha estimulado un gran esfuerzo en investigación clínica y básica. Simultáneamente, las instituciones de salud pública de países desarrollados han localizado grandes recursos para instigar la investigación en esta área y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas que consigan aminorar el impacto socioeconómico asociado a la enfermedad ulcerosa y al cáncer gástrico. La creciente acumulación de información ha hecho necesario reevaluar los conceptos de gastritis, dolor abdominal y dispepsia en pediatría, por lo que el objetivo de esta revisión fue actualizar estos conceptos, enfatizando su relación con *H. pylori* y presentarlos a la comunidad nacional para evitar el sobrediagnóstico y sobreatamiento, como consecuencia de conceptos no validados sobre etiopatogénesis. La metodología incluyó revisión de artículos primariamente en población pediátrica, publicados en revistas con comité editorial, y estableciendo el año 1985 como límite inferior de búsqueda. En aquellas áreas con ausencia de información en niños, se citó trabajos en población adulta. Excepcionalmente se citaron artículos publicados antes de 1985, cuando estos fueron considerados relevantes. Se excluyeron los casos clínicos, a excepción de la sección referente a linfoma tipo MALT (tejido linfoide asociado a mucosas).

I. GASTRITIS Y *HELICOBACTER PYLORI*

H. pylori es la causa de la gastritis crónica activa¹⁻³, sin embargo, la mayoría de los individuos infectados, incluyendo aquellos en edad pediátrica, son asintomáticos sin intervención específica. La infección persiste a lo largo de la vida y no es predecible quién desarrollará complicaciones. La evidencia de la asociación causal entre *H. pylori* y gastritis crónica activa⁴ está basada en los siguientes aspectos: 1) *H. pylori* se encuentra específicamente asociado a gastritis no explicadas por otras causas, 2) la erradicación de *H. pylori* lleva a la resolución de la inflamación gástrica, 3) la exposición a la bacteria, tanto de seres humanos como animales, produce el desarrollo de gastritis, y 4) la bacteria no se encuentra en estómagos histológicamente normales. Los criterios de Hill, propuestos inicialmente para definir la inferencia causal entre cáncer pulmonar y el consumo de tabaco, han sido usados para definir la asociación entre la infección por *H. pylori* y posibles enfermedades asociadas (tabla 1).

La historia natural de la infección por *H. pylori* presenta dos fases, determinadas a partir de estudios en voluntarios. En la fase aguda existe una intensa proliferación bacteriana e inflamación gástrica, con un período transitorio de síntomas gastrointestinales inespecíficos en algunas personas; durante este período se desarrolla hipoclorhidria, la cual puede durar meses. La respuesta inmune toma semanas en producirse y la presencia de la bacteria en las heces es máxima. Después de un período de algunas semanas, se establece una fase crónica, en que la respuesta inflamatoria es reducida a niveles bajos, pasando a un estado estable denominado gastritis superficial crónica difusa.

Tabla 1

Criterios de Hill para inferencia causal en niños infectados con *H. pylori*¹

Condición	Evidencia experimental	Secuencia temporal	Fuerza de la asociación	Consistencia de la asociación	Especificidad de la asociación	Plausibilidad biológica
Gastritis crónica	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Úlcera duodenal	No	No	Si	Si	?	Si
Úlcera gástrica	No	No	?	?	No	Si
Dolor abdominal recurrente	No	No	?	?	No	No

¹ : Modificada desde referencia (6).

?: Cuestionable.

El huésped desarrolla una respuesta inmune que generalmente es inefectiva en la eliminación de *H. pylori*. El pH gástrico normal se restablece. Las personas infectadas se vuelven asintomáticas (si es que han tenido algún síntoma asociado) y esta inflamación crónica asintomática es la consecuencia final en la mayoría de los casos. El grupo menor de sujetos con infección por *H. pylori* que llega a desarrollar complicaciones, como úlcera péptica y cánceres gástricos, podría ser visto como grupo "blanco" especial para la erradicación de la bacteria³; sin embargo, no existe actualmente un preciso delineamiento para identificar a aquellos individuos que, estando asintomáticos e infectados por *H. pylori*, sean de alto riesgo para desarrollar estas complicaciones (figura 1).

Los experimentos realizados por Marshall y Morris, al autoinocularse *H. pylori*, renovaron el concepto de que la infección por esta bacteria es la causa de gastritis. La asociación entre la infección por *H. pylori* y gastritis en niños fue inicialmente descrita por Czinn y cols. en 1986⁵. Posteriormente, otros estudios se desarrollaron en distintos países confirmando esta relación. Dado que la terapia antimicrobiana podía revertir la gastritis, se postuló la posibilidad de que la erradicación de la infección debería curar o prevenir los eventos posteriores, es decir, las enfermedades gastroduodenales asociadas con la gastritis (figura 1). En una revi-

sión de 27 estudios prospectivos en niños, con casuísticas que incluían desde 25 a 363 niños referidos a centros de salud terciarios, por síntomas gastrointestinales, McArthur y cols. describieron las características de la infección por *H. pylori*⁶. En esta población de niños, la prevalencia de la infección gástrica por *H. pylori* estuvo en un rango entre 8 y 63%, con una media de 26%. La proporción de gastritis crónica en niños con *H. pylori*, comparada con aquellos no infectados, estuvo entre 1,9 y 71,0, con una media geométrica estimada de 4,6. Este incremento del riesgo de gastritis antral para niños con infección por *H. pylori* fue consistente y estadísticamente significativo. Numerosos estudios han demostrado que la infección por *H. pylori* no se asocia con una sintomatología específica en niños⁶⁻⁹. En un estudio de 245 niños sanos, pero con evidencia serológica de colonización por *H. pylori*, las encuestas hechas a los padres de los pacientes revelaron que consideraban a los niños como asintomáticos. En otros estudios de niños derivados a endoscopia digestiva alta, la presencia de dolor abdominal recurrente y vómitos no permitieron diferenciar a niños con colonización gástrica por *H. pylori* de aquellos que no fueron colonizados¹⁰⁻¹². Después de la erradicación de la infección por *H. pylori*, los síntomas mejoraron solamente en aquellos niños con úlcera duodenal⁸. Por lo tanto, los niños con *H. pylori* y

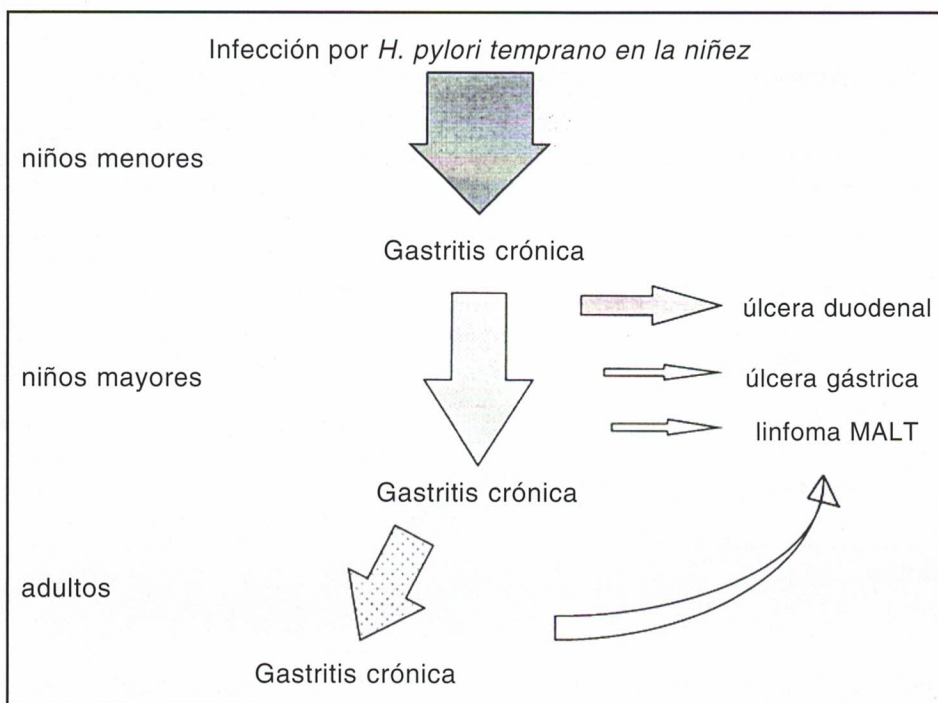


Figura 1: La infección por *H. pylori* en niños está asociada con un número de potenciales consecuencias. Sin embargo, la mayoría de los niños infectados desarrollarán gastritis superficial crónica sin sintomatología alguna. Un grupo menor de niños mayores o adolescentes desarrollarán úlcera duodenal. Linfoma tipo MALT y úlcera gástrica son raras vez observadas en pediatría. Muchos niños alcanzarán la adultez, donde ellos pueden presentar diferentes modalidades de evolución.

gastritis no se distinguen de los niños no infectados, sobre la base de síntomas iniciales⁷. La gastritis asociada a *H. pylori* no es característica desde el punto de vista endoscópico, aunque la nodularidad de la mucosa antral ha sido descrita como un hallazgo frecuente en niños con gastritis por *H. pylori*¹³. Estudios posteriores han descrito que hasta el 80% de los niños con infección por *H. pylori* tienen gastritis nodular antral a la endoscopia^{14, 15}; sin embargo, esto parece ser variable en diferentes centros, y este alto porcentaje de asociación no ha sido reproducido consistentemente.

La relación entre *H. pylori* y gastritis es constante y directa. Solamente una pequeña proporción de aquellos pacientes con infección por *H. pylori* desarrollará úlcera péptica o cáncer gástrico^{16, 17}. Los factores que pueden ser importantes incluyen la interacción con factores ambientales, diferencias en la susceptibilidad del huésped, y diferencias en la virulencia de distintas cepas de *H.*

*pylori*¹⁸. En resumen, hay una fuerte y consistente evidencia de que la infección por *H. pylori* está asociada con gastritis antral en niños, aunque el impacto clínico ulterior de esta condición es poco clara¹⁹⁻²³.

II. ÚLCERA PÉPTICA Y *HELICOBACTER PYLORI*

La úlcera péptica en niños es infrecuente y su incidencia es desconocida²⁴⁻²⁷. No hay datos acerca de la verdadera prevalencia de úlcera gástrica y duodenal en la población pediátrica. En un extenso metaanálisis se estudió la prevalencia de la infección por *H. pylori* en niños con úlcera péptica, excluyéndose de este los casos con sepsis y aquellos con ingestión de antiinflamatorios no esteroidales (AINES)⁶; la prevalencia de *H. pylori* fue consistentemente más alta en niños con úlcera duodenal (media 92%), comparado con niños con úlcera gástrica (media 25%) (tabla 2).

Tabla 2

Asociaciones clínicas en niños y adolescentes con infección por *Helicobacter pylori*, comparados con adultos

Condición	Niños y adolescentes		Adultos (%)
	% ¹	Rango ¹	
Gastritis crónica activa	95	90-100	90-100
Úlcera duodenal	92	33-100	88-100
Úlcera gástrica	25	11-75	58-100
Dolor abdominal recurrente	22	0-81	ND ²
Dolor abdominal recurrente (bajo criterios de Apley)	6	0-9	ND ²
Dispepsia no-ulcerosa	ND ²	ND ²	40-80
Cáncer gástrico	ND ²	ND ²	46-94

¹ Basado sobre referencia (6).

² ND: información no disponible.

El síntoma más común de la úlcera péptica es el dolor urente en el epigastro, que típicamente ocurre cuando el estómago está vacío, entre comidas y en horas de la mañana. Esto puede ocurrir a otras horas, durar desde minutos a horas y ser aliviado por alimentación o por antiácidos. Menos comunes son las náuseas, los vómitos y la pérdida de apetito. La hemorragia digestiva puede presentarse como hematemesis o melena, pero un sangramiento menor y prolongado es posible que conduzca a debilitamiento y fatiga con anemia.

Úlcera duodenal. Casi todas las úlceras pépticas en niños están localizadas en el duodeno. La úlcera duodenal en niños está fuertemente asociada a la presencia de *H. pylori* en la mucosa antral²⁸⁻³¹, aunque es rara vez vista en niños bajo los diez años de edad^{25, 32}. La enfermedad es generalmente silente mientras se mantiene el tratamiento con antagonistas-H₂, pero la recurrencia de la úlcera es común después de suspender la terapia, en ausencia de erradicación de la bacteria³³. Diferentes estudios retrospectivos reportan la presencia de *H. pylori* en 90 a 100% de los individuos con úlcera duodenal^{31, 34}, y se ha estimado que incrementa el riesgo de úlcera duodenal 3 a 12 veces en comparación con el riesgo de la población no infectada. En niños, la úlcera duodenal, en ausencia de colonización por *H. pylori* de la mucosa gástrica, es infrecuente^{28, 30, 31}. Los estudios

preliminares en niños muestran que las tasas de recaída de úlcera duodenal prácticamente desaparecen si el *H. pylori* es eliminado apropiada y permanentemente de la mucosa gástrica^{35, 36}.

No todos los postulados de Koch han sido cumplidos concluyentemente para establecer la infección por *H. pylori* como causa de ulceración en el duodeno. La ausencia de úlcera duodenal documentada en los escasos y cuestionados experimentos con voluntarios humanos, así como en animales de estudio, han dificultado el establecimiento de causalidad⁶. Sin embargo, hay convincente evidencia de que la infección por *H. pylori* está realmente relacionada a la ulceración duodenal; la más importante de estas es el cambio en la historia natural de la úlcera duodenal, en adultos. Actualmente, la clásica recurrencia de 80% en la úlcera duodenal, cuando los pacientes eran tratados con agentes supresores de ácido (los cuales no afectan al *H. pylori*), ha disminuido a 3% de recurrencia cuando la infección por *H. pylori* es erradicada. En niños hay una dramática disminución en la incidencia de recaída de úlcera duodenal después de la erradicación de *H. pylori*³⁷. Este cambio en la historia natural también ha alterado la recurrencia de hemorragias y otras complicaciones³⁸. Por lo tanto, las recomendaciones actuales son tratar a los individuos infectados por *H. pylori* (mediante erradicación de la bacteria) cuando se demuestra úlcera endoscópicamente^{2, 39}.

Los síntomas propios de la úlcera duodenal varían con la edad, siendo menos específicos en niños y adolescentes en quienes los síntomas iniciales frecuentemente incluyen rechazo alimentario o vómitos. En algunos, la primera señal de úlcera duodenal es sangramiento gastrointestinal alto o dolor abdominal agudo resultante de perforación. En adolescentes con úlcera duodenal, el dolor abdominal puede ser mal localizado, o presentarse en la zona periumbilical y, más raramente, en el cuadrante inferior derecho²⁵. El dolor puede ser nocturno o temprano en la mañana, sin ser precipitado ni aliviado por comidas o uso de antiácidos²⁶.

Una aparente paradoja es que la úlcera duodenal y el cáncer gástrico, dos enfermedades asociadas a *H. pylori*, parecen ser mutuamente excluyentes. La presencia o historia de úlcera duodenal protege contra el desarrollo de cáncer gástrico. Esto ha sido propuesto en personas que son infectadas a una temprana edad y han presentado una inflamación gástrica a lo largo de los años. Una inflamación de prolongada evolución (como ocurre en muchos niños en Chile) puede progresar a gastritis atrófica⁴⁰ y esta podría a su vez disminuir la secreción ácida y los niveles requeridos para producir y mantener una úlcera duodenal. La edad de adquisición de gastritis atrófica, y no la infección por sí misma, parece ser más importante para el desarrollo del cáncer gástrico.

Úlcera gástrica. Las úlceras gástricas son muy raras en niños y son secundarias en la mayoría de los casos. La incidencia general de *H. pylori* en úlcera gástrica es aproximadamente de 25% (tabla 2). Si se erradica la bacteria, la recaída se reduce de 50% a menos de 5% a un año de seguimiento.

La úlcera gástrica, en el escenario de gastritis por *H. pylori* sin enfermedades concurrentes o medicación usada, es extremadamente rara en niños^{25, 35}. Se ha observado que una alta proporción de úlceras de la mucosa gástrica ocurren en el contexto de uso de AINES o corticoesteroides^{2, 41}. Los niños mayores y adolescentes describen síntomas más semejantes a los del adulto, con dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho, después de comer. El dolor se alivia con los alimentos o con antiácidos y se agrava con la ingesta de bebidas car-

bonatadas (pH 2,8 a 3,2), jugos, pepinillos, vinagre, tomates y especias⁴².

En resumen, hay una fuerte y consistente evidencia de que la infección por *H. pylori* está asociada con úlcera duodenal en niños. Sin embargo, la infección por *H. pylori* por sí sola no es suficiente ni necesaria para el desarrollo de úlcera duodenal. Al mismo tiempo hay una evidencia relativamente débil de la asociación entre *H. pylori* y úlcera gástrica en niños.

III. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO Y LINFOMA TIPO MALT

El rol postulado del *H. pylori* en el desarrollo del cáncer gástrico, se basa en el hecho de que la infección por la bacteria, relacionado a gastritis crónica de larga evolución, conduce a atrofia de la mucosa. Algunos pacientes, luego de un largo tiempo, presentan metaplasia intestinal. Es probable que otros cofactores interactúen con *H. pylori* en este proceso.

Estudios caso-control han mostrado evidencias epidemiológicas del papel de una larga permanencia de la infección por *H. pylori* y gastritis crónica en el desarrollo de una variedad de cánceres gástricos, incluyendo adenocarcinomas y linfomas tipo MALT¹. Aunque el cáncer gástrico y las enfermedades linfoproliferativas son infrecuentes en niños, la adquisición de la bacteria en la niñez parece ser un factor crítico de riesgo de estas neoplasias.

Adenocarcinoma gástrico. Actualmente, el cáncer gástrico raramente ocurre antes de los 40 años de edad. Los niños no desarrollan cáncer gástrico, pero la adquisición de *H. pylori* tempranamente en la niñez podría conducir a un incremento en la prevalencia de atrofia gástrica en adultos jóvenes, con una baja en la producción de secreción ácida, que podría reflejarse en un incremento del riesgo de cáncer gástrico posteriormente en el curso de la vida. La asociación entre gastritis crónica y cáncer gástrico ha sido reconocida por décadas y su conexión con la infección por *H. pylori* fue confirmada después de los descubrimientos del papel del microorganismo en la patogénesis de la gastritis. En 1994, la agencia internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la investigación del cáncer, cla-

sificó al *H. pylori* como un definitivo carcinógeno (en el sistema de clasificación para carcinógenos biológicos y putativos ambientales)¹⁷. Esta clasificación fue basada en las conexiones epidemiológicas y no en un patrón patogénico específico. La incidencia de cáncer gástrico usualmente es paralela a la infección por *H. pylori* en países con una alta incidencia de cáncer gástrico, y es compatible con *H. pylori* como la causa de una lesión precursora, gastritis atrófica crónica^{40,43}. La evidencia más fuerte para la relación entre la infección y un posterior desarrollo de adenocarcinoma gástrico viene de estudios serológicos que demuestran que los individuos infectados con *H. pylori* tienen una mayor incidencia de carcinoma gástrico. Estos estudios prospectivos han establecido que el período entre el diagnóstico de la infección y el descubrimiento del cáncer fue de 6 a 14 años. En el grupo de estudio EUROGAST, se demostró que la infección por *H. pylori* incrementó el riesgo de cáncer en un factor de 6, comparado con la población sin infección⁴⁴.

Linfoma gástrico primario de células B ("B-cell") o de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). En los niños, los linfomas corresponden solamente a un 10% de todas las neoplasias a esta edad, pero solamente un 13% de dichos tumores son histológicamente linfomas no-Hodgkin que se originan en el abdomen⁴⁵. El estómago normal no contiene folículos linfoides, pero un número variable de folículos linfoides mucosos están presentes en casi todos los pacientes en que la infección por *H. pylori* se asocia a una gastritis crónica activa. La adquisición de tejido gástrico linfoide es causada por la estimulación persistente de antígenos a partir de subproductos de la infección crónica por *H. pylori*⁴⁶. Después de que el tejido linfoide es estimulado, formando MALT, se produce un daño a nivel genético en algunas células, lo que conduce al desarrollo de linfoma gástrico. Los linfomas gástricos MALT son típicamente linfomas monoclonales de células B (T-dependiente), cuyo estímulo antigénico podría ser el *H. pylori*. La asociación entre linfoma gástrico MALT y la gastritis crónica precede al descubrimiento de *H. pylori*, y ha sido recientemente confirmada por la demostración de una asociación epidemiológica entre *H. pylori* y linfoma gástrico MALT^{47,48}. En resumen, la relación

causal entre la infección por *H. pylori* y linfoma gástrico MALT es apoyada por el alto índice de regresión de este después de curada la infección (> 75%). En contraposición a los decepcionantes resultados con adenocarcinomas gástrico, una vez curada la infección por *H. pylori*, la remisión del linfoma MALT se observa en muchos casos. La completa resolución puede tomar 6 a 12 meses y el linfoma puede repetirse con la reinfección por *H. pylori*. El hecho de que la infección por *H. pylori* preceda al diagnóstico del linfoma por una media de 14 años, apoya el argumento de que la gastritis inducida por *H. pylori* puede ser un precursor del linfoma⁴⁷. En nuestro conocimiento, han sido descritos pacientes pediátricos con enfermedad linfoproliferativa asociada a *H. pylori*: un niño de 11 años de edad con síntomas abdominales prolongados, quien resolvió su enfermedad después de tratamiento con antibióticos y un curso de 6 meses de quimioterapia⁴⁹; una niña de 16 años de edad con dolor abdominal recurrente, que requirió quimioterapia y radioterapia, sin respuesta, hasta la erradicación de la bacteria con antibióticos⁵⁰; y una niña de 14 años de edad, que fue tratada solo con erradicación de la bacteria⁴⁶. Todos ellos presentaron remisión del linfoma después de la erradicación de *H. pylori*.

IV. DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE, DISPEPSIA Y *HELICOBACTER PYLORI*

Con la aparición de *H. pylori* en el contexto de la patología digestiva, los síndromes de dolor abdominal recurrente (DAR) y dispepsia han sido reexplorados. Mientras DAR es definido por la presencia de 3 o más episodios de dolor abdominal, suficientemente debilitantes para afectar la actividad rutinaria y que ocurre en los 3 meses precedentes a la evaluación clínica⁵¹, el término dispepsia ha sido usado en individuos adultos en años recientes, y algunos autores lo han extrapolado a niños. Bajo la clásica definición de Apley⁵¹, DAR puede ser visto como un concepto amplio, que incluye patrones de dolor abdominal en niños con dolor periumbilical, dolor epigástrico, dispepsia, dolor abdominal bajo con alteración en el patrón defecatorio, etc.⁵². En oposición a lo último, algunos autores consideran al DAR y dispepsia como entidades diferentes,

enfatiéndose la localización y los síntomas asociados. A pesar de todo, la definición es importante para establecer grupos homogéneos de pacientes para la realización de estudios focalizados en la relación —si existe— entre estos síntomas y el papel de la infección por *H. pylori*.

Dolor abdominal recurrente. Solamente un porcentaje bajo (3 a 10%) de los niños con DAR tienen una etiología orgánica, la cual incluye enfermedades de diversa índole: gastrointestinales y otras. En el restante grupo de niños con DAR, los síntomas se consideran de naturaleza funcional con una epidemiología bien caracterizada: afecta al menos a 10% de niños escolares (grupo usual de 5-14 años); se presenta en una de cada 4 niñas de nueve años de edad, en las niñas es más común que en los niños después de los siete años de edad; el dolor es difusamente localizado, usualmente periumbilical; frecuentemente se presentan varias crisis de dolor durante el día, pero de corta duración; raramente interfiere con el apetito o actividad voluntaria; con escasa frecuencia los niños despiertan desde el sueño, y el dolor puede ocurrir en horas específicas (por ej.: en la mañana escolar). Hay mayor tendencia a pensar en una etiología orgánica del DAR en un paciente determinado si existen: vómitos recurrentes, dolor nocturno, epigastralgia habitual, pirosis persistente y baja de peso. Numerosos estudios no han podido demostrar una mayor tasa de infección por *H. pylori* en niños con DAR comparados con niños asintomáticos^{6,53}. En un estudio retrospectivo, que incluyó a 296 niños sometidos a endoscopia alta, un análisis riguroso de la anamnesis y examen físico, no permitió encontrar elementos clínicos que diferenciaron confiablemente niños con o sin infección por *H. pylori*⁵⁴. La infección por *H. pylori* no estuvo asociada con sintomatología clínica específica, incluyendo la duración del dolor abdominal, localización del dolor y la historia de melena o vómitos⁷. En un estudio prospectivo de 111 niños, Hardikar y cols. encontraron una asociación negativa entre *H. pylori* y DAR, lo que sugiere, en conjunto con estudios adicionales, que *H. pylori* probablemente no tiene un rol etiológico en el DAR⁵³⁻⁵⁶. No es claro si los niños con DAR y *H. pylori* representan una entidad diferente que el DAR de aquellos niños no infectados. En total, 8 estudios estimaron la

prevalencia de la infección por *H. pylori* en niños con DAR⁶. Las conclusiones de aquellos estudios fueron consistentes, con un índice de prevalencia informado de la infección por *H. pylori* entre los rangos de 0 a 81% (media geométrica 22%). Todos los niños incluidos en estos análisis fueron referidos a hospitales terciarios por síntomas gastrointestinales. Si se incluyen en el análisis solo los tres estudios que definieron su población, basados en la estricta definición de Apley para DAR⁵¹, entonces la prevalencia de la infección por *H. pylori* resulta ser muy inferior, entre 0% a 9% (media geométrica 6%)⁵⁷⁻⁵⁹. En resumen, hay una débil e inconsistente evidencia de una asociación entre la infección por *H. pylori* y el clásico DAR en niños.

Dispepsia. La dispepsia puede ser definida como la presencia de síntomas no específicos relacionados al tracto gastrointestinal superior, que son intermitentes o continuos por los últimos dos meses de duración. Dispepsia también puede ser definido en un sentido más amplio como dolor o malestar centrado en la parte media superior del abdomen. Los más comunes síntomas asociados con la dispepsia en niños son dolor epigástrico, vómitos recurrente, dolor nocturno, dolor al comer y anorexia. La mayoría de los niños con diagnóstico inicial de dispepsia corresponden a niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico, asociado o no a esofagitis, gastritis inducida por drogas (por ej.: AINES) o úlcera péptica. La dispepsia no ulcerosa o también llamada dispepsia funcional, por el contrario, es definida como la presencia de síntomas dispépticos en ausencia de anormalidades endoscópicas. Aunque algunos casos de dispepsia en adultos indudablemente son ligados a la infección por *H. pylori*, es imposible identificar aquellos casos, y la fuerza de la asociación general es totalmente débil. Por ejemplo, la frecuencia de *H. pylori* en pacientes con dispepsia es igual que en aquellos pacientes asintomáticos. También los estudios prospectivos de terapia antimicrobiana dirigida en contra de *H. pylori* han sido decepcionantes^{60, 61}. A pesar de este cuerpo de evidencia, muchos clínicos están buscando relación diagnóstica de la infección por *H. pylori* en adultos dispépticos, y la evidencia de infección es usualmente seguida por el tratamiento⁶². De todos modos el debate sobre la

infección por *H. pylori* y gastritis crónica activa, como causa de los síntomas clínicos en la ausencia de úlcera péptica, es permanente^{8, 63}. Simplemente, el identificar al *H. pylori* en un niño sintomático no proporciona evidencia de que la infección es la causa de los síntomas. Similarmente, la resolución de los síntomas con terapias anti*Helicobacter* es difícil de interpretar, porque la respuesta a placebo es alta y de una frecuencia similar en la resolución de los síntomas. Las recomendaciones, por lo tanto, no apoyan la erradicación de *H. pylori* en la ausencia de evidencia endoscópica de úlcera péptica o gastritis erosiva^{2, 39, 61, 64}.

V. EFECTO DE LOS AINES Y DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

No hay datos disponibles acerca del uso de AINES y úlcera péptica en niños. De la literatura en adultos, sabemos que los AINES son usados por millones de personas, con un número significativo de complicaciones. Algunos estudios sugieren que el uso de AINES es el más importante factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones gástricas⁶⁵. Debido a la presencia de *H. pylori* en la vasta mayoría de pacientes con úlcera gástrica, la interacción entre *H. pylori* y el uso de AINES es de gran interés. Erradicada la infección por *H. pylori*, se reduce la incidencia general de úlcera por AINES, aunque la erradicación no elimina el factor de riesgo intestinal en pacientes que continúan con el uso de AINES.

La infección por *H. pylori* podría teóricamente estar involucrada en el reflujo gastroesofágico (RGE)⁶⁶. El *H. pylori* no tiene efecto sobre la barrera gastroesofágica, pero tiene efectos predecibles sobre la secreción ácida, la cual une a la infección por *H. pylori*, RGE y enfermedades asociadas. La severidad del RGE y la presencia de complicaciones asociadas están relacionadas a la exposición del esófago a la acidez, la cual está relacionada a la existencia de anormalidades en la función de la barrera, tanto como de la secreción ácida. Si en cualquier población o grupo de pacientes la extensión y severidad de la inflamación en el cuerpo gástrico determina el rango de secreción ácida, entonces el promedio de la secreción ácida sería más alta en una po-

blación sin infección por *H. pylori* que en una población infectada con la bacteria. La secreción ácida sería más baja en la población con una gastritis severa mayor, y adicionalmente la prevalencia de RGE sería más alta en aquellos sin infección y sin gastritis. Por lo tanto, la cura de la infección por *H. pylori* en un paciente con úlcera duodenal podrá incrementar la percepción del paciente acerca de sus síntomas, los cuales estaban encubiertos por el uso regular de drogas antisecretoras que no son ahora necesarias para el tratamiento de los síntomas de úlcera duodenal curada en forma definitiva. Debido a que el RGE en niños está relacionado a relajaciones transitorias en la función del esfínter esofágico inferior, el extrapolar aquellos datos desde adultos a niños no es apropiado. Por tanto, mayores estudios para clarificar cualquier relación potencial entre RGE en niños y la infección por *H. pylori* son necesarios.

VI. OTRAS ASOCIACIONES CLÍNICAS

La infección por *H. pylori* ha sido asociada con una amplia variedad de otras condiciones médicas en adultos, incluyendo enfermedades coronarias, gastropatías con pérdida de proteínas, infecciones entéricas recurrentes, enfermedades periodontales, dolor de cabeza, rosácea, alergia a los alimentos, baja estatura, enfermedades de la tiroides y fenómeno Raynaud. Muchas de estas observaciones carecen de controles apropiados y no deben considerarse en el espectro de enfermedades asociadas a *H. pylori* sin una clara evidencia, más allá de toda duda razonable.

CONCLUSIONES

El redescubrimiento del *Helicobacter pylori*, y el progresivo conocimiento de su relación con distintas enfermedades clásicamente consideradas de origen "péptico", ha estimulado un gran esfuerzo en investigación clínica y básica. Esta creciente acumulación de información ha hecho necesario reevaluar los conceptos de gastritis, dolor abdominal y dispepsia en pediatría. *H. pylori* es el patógeno más común del tracto gastrointestinal en seres humanos y es la causa más frecuente de gastritis crónica y úlcera

gastroduodenal, y está relacionado etiológicamente con algunos cánceres gástricos. La asociación entre la infección por *H. pylori* y otras condiciones, como dolor abdominal recurrente y dispepsia no ulcerosa, no ha sido demostrada. Aunque la mayoría de la población mundial está colonizada por *H. pylori*, solo una pequeña proporción tendrá manifestaciones clínicas producidas por la infección. El desafío para los próximos años en pediatría es poder predecir quiénes están expuestos a desarrollar las complicaciones mencionadas, para poder desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas localizadas en niños de riesgo.

REFERENCIAS

- Veldhuyzen van Zanten S, Sherman P: A systematic overview of *Helicobacter pylori* infection as the cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer, and non-ulcer dyspepsia: Applying eight diagnostic criteria in establishing causation. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 177-85.
- Sherman P: Peptic ulcer disease in children. Diagnosis, treatment, and the implication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 1994; 23: 707-25.
- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272: 65-69.
- Valle J, Kekki M, Sipponen P, et al: Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 546-50.
- Czinn S, Dahms B, Jacobs G, Kaplan B, Rothstein F: Campylobacter-like organisms in association with symptomatic gastritis in children. *J Pediatr* 1986; 109: 80-83.
- McArthur C, Saunders N, Feldman W: *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995; 273: 729-34.
- Reifen R, Rasooly I, Sherman P, Murphy K, Drumm B: *Helicobacter pylori* infection in children. Is there any specific symptomatology? *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1488-92.
- Gormally SM, Prakash N, Durnin MT, Daly LE, Clyne M, Kierce BM: Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr* 1995; 126: 753-6.
- Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Keynolen K, Vandenpals Y: Symptomatology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1156-8.
- Fiodorek SC, Malaty HM, Evans DL, et al: Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics* 1991; 88: 578-82.
- Glassman MS, Schwartz SM, Dallal S, et al: *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal disease in children: Diagnostic utility of enzyme-linked immunosorbent assay. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 993-7.
- Glassman MS, Schwartz SM, Medow MS, et al: Campylobacter pylori-related gastrointestinal disease in children. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1501-4.
- De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, et al: *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: Clinical, serological and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 310-6.
- Hasall E, Dimmick JE: Unique features of *Helicobacter pylori* infection in children. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 417-23.
- Cadranel S, Goossens H, De Boeck M, et al: Campylobacter pyloridis in children. *Lancet* 1986; 1: 735-6.
- Chong S, Lou Q, Asnicar M, et al: *Helicobacter pylori* infection in recurrent abdominal pain in childhood: comparison of diagnostic test and therapy. *Pediatrics* 1995; 96: 211-5.
- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 177-240.
- Graham DY, Genta RM, Go MF, et al: Which is the most important factor in duodenal ulcer pathogenesis: the strain of *Helicobacter pylori* or the host? In: Hunt RH, Tytgat C; NJ, eds. *Helicobacter pylori*: Basic Mechanisms to Clinical Cure. Lancaster, Kluwer Academic Publishers, 1996: 85-91.
- Taylor D, Blaser M: The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 42-59.
- Peterson W: *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-8.
- Drumm B: *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 169-82.
- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-6.
- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
- Deckelbaum RJ, Roy CC, Lussier-Lazaroff J, et al: Peptic ulcer disease: A clinical study in 73 children. *Can Med Assoc* 1974; 111: 225-8.
- Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA, et al: Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. *Pediatrics* 1988; 82: 410-4.
- Murphy MS, Eastham EJ, Jiménez M, Nelson R, Jackson RH: Duodenal ulceration: review of 110 cases. *Arch Dis Child* 1987; 62: 554-8.
- Puri P, Boyd E, Blake N, et al: Duodenal ulcer in childhood: A continuing disease in adult life. *J Pediatr Surg* 1978; 13: 525-6.
- Drumm B, Pérez-Pérez GI, Blaser M, et al: Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990; 322: 359-63.
- Drumm B, Sherman P, Cutz E, et al: Association of Campylobacter pylori on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987; 316: 1557-61.
- Hill R, Pearman J, Worthy P, et al: Campylobacter pyloridis and gastritis in children. *Lancet* 1986; 1: 387.
- Kilbridge PM, Dahms BB, Czinn SJ: Campylobacter pylori-associated gastritis and peptic ulcer disease in children. *Am J Dis Child* 1988; 142: 1149-52.
- Chiang BL, Chang MH, Lin MI, et al: Chronic duodenal ulcer in children: Clinical observatin and response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 161-5.

33. Tam PK, Saing H: The use of H₂-receptor antagonist in the treatment of peptic ulcer disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 41-6.
34. Drumm B, O'Brien A, Cutz E, et al: Campylobacter pyloridis associated primary gastritis in children. *Pediatrics* 1987; 80: 192-5.
35. Oderda G, Farina L, Ansaldi N: Peptic ulcer in children: 5 years follow-up after ranitidine therapy. *Pediatr Res* 1988; 24: 417.
36. Yeung CK, Fu K, Yuen K, et al: *Helicobacter pylori* and associated duodenal ulcer. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1212-6.
37. Israel D, Hassall E: Treatment and long-term follow-up of *H. pylori*-associated duodenal ulcer decrease in children. *J Pediatr* 1993; 123: 53-8.
38. Sonnenberg A, Townsend WF: Cost of duodenal ulcer therapy with antibiotics. *Archives of Internal medicine* 1995; 155: 922-8.
39. Van Zanten S, Sherman P: Indications for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic overview. *Can Med Assoc* 1994; 150: 189-98.
40. Harris P, Guiraldes E: Epidemiología del cáncer gástrico y *Helicobacter pylori* en Chile. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67: 87-91.
41. Bourke BG, Sherman PM, Drumm B: Peptic ulcer disease: what is the role for *Helicobacter pylori*? *Seminars in Gastrointestinal Diseases* 1994; 5: 24-31.
42. Griboski J: Peptic ulcer disease in children. *Pediatrics in Review* 1990; 1: 15-21.
43. Correa P: *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art. *Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 477-81.
44. The EUROGAST Study Group: An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
45. Blecker U, McKeithan T, Hart J, Kirschner B: Resolution of *Helicobacter pylori* -Associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterol* 1995; 109: 973-7.
46. Sorrentino D, Ferraccioli GF, DeVita S, et al: B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996; 38: 837-40.
47. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
48. Carlson SJ, Yokoo H, Vanagunas A: Progression of gastritis to monoclonal B-cell lymphoma with resolution and recurrence following eradication of *Helicobacter pylori*. *JAMA* 1996; 275: 937-9.
49. Ashorn P, Lahde PL, Ruuska T, Makiperna A: Gastric lymphoma in an 11-year-old boy: a case report. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 66-7.
50. Horstmann M, Ertmann R, Winkler K: Relapse of MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* after antibiotic treatment. *Lancet* 1994; 343: 1098-99.
51. Apley J, Naish N: Recurrent abdominal pain: a field survey of 1000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 165-70.
52. Farrell KDr: Apley meets *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 118-9.
53. Hardikar W, Feekery C, Smith A, Oberklaid F, Grimwood K: *Helicobacter pylori* and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 148-52.
54. Gremse D, Sacks A: Symptoms of gastritis due to *H. pylori* in Children. *Southern Medical Journal* 1996; 89: 278-81.
55. Dill S, Payne-James J, Misiewicz J, et al: Evaluation of 13C-urea breath test in the detection of *Helicobacter pylori* and in monitoring the effect of tripotassium dicitratobismuthate in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1990; 31: 1237-41.
56. Dooley CP, Cohen H: The clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1988; 108: 70-9.
57. Fiedorek SC, Casteel HB, Pumphrey CL, et al: The role of *Helicobacter pylori* in recurrent, functional abdominal pain in children. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 347-9.
58. Van der Meer S, Forget PP, Loffeld RJ, Stobberingh E, Kuijten RH, Arends JW: The prevalence of *Helicobacter pylori* serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 799-801.
59. Mavromichalis I, Zaramboukas T, Richman P, Slavin G: Recurrent abdominal pain of gastrointestinal origin. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 560-3.
60. Talley NJ: *Helicobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 220: 19-22.
61. Talley NJ: A critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994; 106: 1174-183.
62. Rabeneck L, Graham DY: *Helicobacter pylori*: when to test, when to treat. *Ann Intern Med* 1997; 126: 315-6.
63. Gormally S, Drumm B: *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1994; 70: 165-166.
64. McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Keone C, O'Morain C: Long term prospective study of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 114-9.
65. Laine LA: *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996; 100: 52S-57S.
66. Graham DY, Yamaoka Y: *H. pylori* and cagA relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter* 1998; 3: 145-51.