

TRABAJO ORIGINAL

## Efecto del tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia funcional

T. de Artaza Varasa, J. Valle Muñoz, M. J. Pérez-Grueso, A. García Vela, R. Martín Escobedo, R. Rodríguez Merlo<sup>1</sup>, R. Cuenca Boy<sup>2</sup> y J. M. Carrobles Jiménez

Servicios de Aparato Digestivo, <sup>1</sup>Anatomía Patológica y <sup>2</sup>Farmacología Clínica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

### RESUMEN

**Objetivo:** este estudio ha tenido un doble objetivo: por un lado, evaluar el efecto del tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori* en la respuesta sintomática de pacientes diagnosticados de dispepsia funcional y, por otro, determinar si los hallazgos histológicos podían servir como predictor de la efectividad de la terapia. En particular, se trató de averiguar si la presencia de gastritis antral (la que se asocia a la enfermedad ulcerosa péptica) podría predecir una mayor respuesta sintomática al tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia funcional e infección por *Helicobacter pylori*.

**Pacientes y métodos:** estudio prospectivo, monocéntrico y aleatorizado, que incluyó a 48 pacientes con dispepsia funcional e infección por *Helicobacter pylori* (27 mujeres y 21 hombres, con edad media de  $37 \pm 13,5$  años). Veintisiete pacientes recibieron el tratamiento erradicador (rabeprazol, claritromicina y amoxicilina durante 10 días, seguido de 20 mg/día de rabeprazol 3 meses) y 21 el tratamiento control (20 mg/día de rabeprazol 3 meses). Los pacientes fueron seguidos durante un año. Todos rellenaron el Cuestionario de calidad de vida asociada a dispepsia, que evalúa cuatro apartados: intensidad de los síntomas habituales, intensidad del dolor de estómago, incapacidad debida al dolor y satisfacción con la salud.

**Resultados:** existió una mejoría significativa ( $p < 0,002$ ) en los síntomas de los pacientes, tanto a los 6 como a los 12 meses tras el inicio del tratamiento, que además fue común a las dos pautas de tratamiento. En el análisis de regresión lineal múltiple, los efectos del tratamiento erradicador y de tener una sintomatología menos intensa antes de recibir el tratamiento, fueron los dos únicos factores independientes de forma significativa. La respuesta al tratamiento erradicador a los 6 meses fue significativamente mayor que con el tratamiento control ( $p = 0,01$ ) en los pacientes con gastritis de predominio antral y en el apartado concreto de los síntomas habituales.

### ABSTRACT

**Objective:** this study evaluated *Helicobacter pylori* eradication therapy in terms of symptomatic response in patients with functional dyspepsia. On the other hand, we analyzed the importance of histologic findings as a predictor of treatment response. In particular, we studied whether antral gastritis (which is associated with peptic ulcer) may predict a greater symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia.

**Patients and methods:** this prospective, randomized, single-center trial included 48 patients with functional dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection (27 women and 21 men, mean age  $37 \pm 13.5$  years). Twenty-seven patients received a 10-day course of rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin (eradication group), followed by 20 mg of rabeprazole for 3 months. Twenty-one patients received 20 mg of rabeprazole for 3 months (control group). Patients were followed up over a 1-year period. All patients completed the *Dyspepsia-Related Health Scale Questionnaire*, which studies four dimensions: pain intensity, pain disability, non-pain symptoms, and satisfaction with dyspepsia-related health.

**Results:** there was significant symptomatic improvement ( $p < 0.002$ ) after 6 and 12 months, which was similar with both treatments. In the multivariate analyses, eradication therapy and less severe symptoms before treatment were the only independent factors. The symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication after 6 months was significantly greater as compared to control therapy ( $p = 0.01$ ) in patients with antral gastritis and in the non-pain symptoms dimension of the questionnaire.

**Conclusions:** both treatments proved to be clinically beneficial in patients with functional dyspepsia. We observed a tendency to greater symptomatic benefit with *Helicobacter pylori* eradication therapy when compared to control treatment in patients with functional dyspepsia and in a population with a high prevalence of

Este estudio ha sido financiado con la beca nº 03015-00 de la Consejería de Sanidad, de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

Recibido: 19-02-08.

Aceptado: 30-07-08.

Correspondencia: Tomás de Artaza Varasa. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de la Salud. Avda. de Barber, 30. 45004 Toledo. e-mail: tarta-za@sescam.jccm.es

**Conclusiones:** ambos tratamientos producen una mejoría sintomática significativa en los pacientes con dispepsia funcional. Se observa una tendencia hacia un beneficio sintomático mayor con el tratamiento erradicador respecto al control en pacientes con dispepsia funcional y en un medio con elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. Existe una tendencia hacia la mejoría sintomática con el tratamiento erradicador en los pacientes que tienen una gastritis de predominio antral.

**Palabras clave:** Dispepsia funcional. *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador. Gastritis.

this infection. There is a tendency to symptomatic benefit with *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with antral gastritis.

**Key words:** Functional dyspepsia. *Helicobacter pylori*. Eradication therapy. Gastritis.

---

De Artaza Varasa T, Valle Muñoz J, Pérez-Gruoso MJ, García Vela A, Martín Escobedo R, Rodríguez Merlo R, Cuena Boy R, Carrols Jiménez JM. Efecto del tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia funcional. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 532-539.

---

## INTRODUCCIÓN

La dispepsia constituye un motivo frecuente de consulta médica, ya que afecta, aproximadamente, a un 25% de la población adulta en países industrializados (1). Por lo que respecta a nuestro país, los datos de prevalencia conocidos indican que el 39% de la población ha presentado alguna vez en su vida síntomas de dispepsia y el 24% lo ha hecho en los últimos 6 meses (2). Se calcula que la dispepsia representa aproximadamente un 8,2% de las consultas efectuadas en Atención Primaria y hasta un 40% de las llevadas a cabo en Gastroenterología (2).

En la mayoría de los pacientes con síntomas de dispepsia no se encuentra una causa para ellos tras emplear las pruebas diagnósticas habituales. Probablemente esta sintomatología sea secundaria más a un trastorno de la función que de la estructura del tracto digestivo alto y por ello a este tipo de dispepsia se la denomina *dispepsia funcional* (3).

Los mecanismos fisiopatológicos de la dispepsia funcional (DF) no se conocen con claridad (4,5) y quizá la única certeza que pueda asumirse es que se trata de un *trastorno de carácter heterogéneo* (6,7).

La elevada prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y la dispepsia en países occidentales, así como la concurrencia de úlcus péptico, dispepsia e infección por *Helicobacter pylori* en numerosos pacientes, ha conducido a plantearse también su posible papel etiológico en la dispepsia funcional. En este sentido, los datos de estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de esta infección en pacientes con dispepsia funcional respecto a la población general son contradictorios (8,9). Tampoco puede definirse hasta la fecha un conjunto de síntomas (específicamente el subgrupo denominado dispepsia tipo ulceroso) que pueda conside-

rarse característico de la infección por *Helicobacter pylori* (10-14).

En cualquier caso, para establecer un nexo de causalidad entre la infección por *Helicobacter pylori* y la dispepsia funcional, es preciso demostrar que los síntomas dispépticos desaparecen, o al menos mejoran, tras conseguir la erradicación de la bacteria. Pero tampoco esta cuestión está resuelta, y en la actualidad el tratamiento erradicador en la dispepsia funcional continúa siendo especialmente controvertido, aunque parece que un cierto número de pacientes (si bien, ciertamente pequeño) con dispepsia funcional se beneficiaría del tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori* (15,16). Sin embargo, existen pocos ensayos clínicos que hayan investigado cuáles son los factores que permitirían identificar precisamente a ese subgrupo con una respuesta terapéutica favorable (16). Entre tanto, la otra terapia que también parece haber demostrado ser efectiva en la dispepsia funcional es la administración de inhibidores de la bomba de protones, pero en este caso también el beneficio parece restringirse a un número pequeño de pacientes, tal como confirman dos recientes metaanálisis comparando este tratamiento respecto a placebo (17,18).

Nuestro estudio ha tenido un doble objetivo: por un lado, evaluar el efecto del tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori* en la respuesta sintomática de pacientes diagnosticados de dispepsia funcional y por otro, determinar si los hallazgos histológicos podían servir como predictor de la efectividad de la terapia. En particular, se trató de averiguar si la presencia de gastritis de predominio antral (que es la que se asocia a la enfermedad ulcerosa péptica) podría predecir o no una mayor respuesta sintomática al tratamiento erradicador en los pacientes con dispepsia funcional e infección por *Helicobacter pylori*.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se invitó a participar en el estudio a pacientes con dispepsia no investigada que acudían por primera vez a las consultas externas del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Salud de Toledo durante el año 2005. Los pacientes fueron incluidos en el estudio si cumplían los dos criterios siguientes: pacientes diagnosticados de dispepsia funcional, de acuerdo con la definición establecida en Roma II (19) e infección por *Helicobacter pylori* demostrada al menos por dos de los siguientes métodos: histología, prueba rápida de la ureasa, prueba del aliento  $^{13}\text{C}$ -urea.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: edad inferior a 18 años o superior a 75 años, enfermedad crónica avanzada que impidiese acudir a controles o seguimiento, posibilidad de embarazo o lactancia, alergia a penicilinas o a macrólidos, tratamiento previo de erradicación para *Helicobacter pylori*, tratamiento con AINE o antibióticos durante el último mes, cirugía previa por úlcera, pacientes con enfermedad celiaca (anticuerpos antiendomiso positivos) o con intolerancia a la lactosa (diagnóstico por historia clínica), pacientes con diagnóstico previo de enfermedad por reflujo gastroesofágico o síntomas predominantes de esta enfermedad en el periodo de inclusión, pacientes con patología biliar detectada mediante una ecografía abdominal realizada ya durante la primera consulta y consumo de más de 40 gramos de alcohol diarios.

Aunque el consumo previo de antiseoretos no constituyó un criterio de exclusión, se suspendieron en todos los casos al menos 15 días antes de la realización de las exploraciones.

A todos los pacientes se les solicitaron las siguientes pruebas: ecografía abdominal, una endoscopia alta con toma de biopsias, incluyendo la realización de la prueba rápida de la ureasa (Pyloriset Urease<sup>®</sup>, Orion diagnostics, Espoo, Finlandia); prueba del aliento con  $^{13}\text{C}$ -urea (TAU-kit<sup>®</sup>, Isomed, Madrid) y determinación de anticuerpos antiendomiso.

El protocolo de todo el trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital Virgen de la Salud de Toledo. Asimismo, cada paciente que aceptó participar en el estudio firmó el consentimiento apropiado.

### Cuestionario de calidad de vida asociado a dispepsia

Todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión contestaron un cuestionario sobre calidad de vida asociado a dispepsia, que es una traducción del denominado *Dyspepsia Related Health Scale* (20). La versión adaptada y validada en lengua española de este cuestionario se denomina QoL-PEI (cuestionario de calidad de

vida en relación con los problemas de estómago e intestinales) (21). Este cuestionario (tal como se muestra en el Anexo) consta de 4 apartados. El primer apartado hace referencia a los distintos síntomas habituales en la dispepsia, otorgando una puntuación a cada uno de los síntomas por separado. El segundo apartado ("Intensidad del dolor") se centra exclusivamente en el dolor de estómago o malestar intestinal, como síntoma principal de la dispepsia, valorando su intensidad en los meses previos. El apartado tercero refleja la repercusión del dolor en la vida del paciente, interrogando sobre su interferencia en la vida diaria, en las relaciones familiares o de amistad y en la actividad laboral. Finalmente, el cuarto y último recoge la percepción que el paciente tiene de su calidad de vida mediante el análisis del grado de satisfacción con la salud debida a los problemas gastrointestinales. En cada apartado se obtiene una puntuación que posteriormente es transformada matemáticamente en una puntuación total que se expresa en forma de porcentaje, siendo los valores próximos al 100% indicativos de mejor calidad de vida. Una característica importante de este cuestionario es que el dolor y su intensidad tienen un mayor peso en la puntuación final que los otros síntomas.

### Histología gástrica e infección por *Helicobacter pylori*

Durante la realización de la gastroscopia se tomaron dos biopsias del antro gástrico (a 3 cm del píloro) y dos biopsias del cuerpo gástrico (cara anterior y posterior). Además, se tomó una muestra adicional del antro gástrico para hacer el test rápido de la ureasa (Pyloriset Urease<sup>®</sup>, Orion diagnostics, Espoo, Finlandia). Las biopsias de cada localización anatómica (antro y cuerpo) se introdujeron en envases separados con formalina neutra al 10%. Una vez procesadas, fueron embebidas en parafina y se realizaron los bloques correspondientes de forma rutinaria. Se cortaron secciones finas (4-6  $\mu\text{m}$ ) y se tiñeron con hematoxilina-eosina. El grado y topografía de la gastritis crónica fueron evaluadas conjuntamente por dos patólogos siguiendo las indicaciones del sistema Sydney revisado (22). Teniendo en cuenta la distribución topográfica y la presencia o no de atrofia se clasificó la gastritis crónica (23,24): pangastritis no atrófica, gastritis de predominio antral y gastritis atrófica multifocal. La existencia de *Helicobacter pylori* se evaluó en biopsias gástricas teñidas con Giemsa.

### Tratamientos

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados para recibir dos tipos de tratamiento: rabeprazol (20 mg/12 horas), claritromicina (500 mg/12 horas) y amoxicilina (1 g/12 horas) durante 10 días, seguido de 20 mg/día de rabeprazol hasta completar 3 me-

ses (tratamiento denominado *experimental*), o rabeprazol (20 mg/día) durante 3 meses (tratamiento control).

### Aleatorización

Se empleó un sistema de aleatorización simple y estratificado, por sexo y edad (mayores y menores de 45 años). Para la asignación de los pacientes a los grupos se empleó un sistema de sobres cerrados.

### Desarrollo del estudio y seguimiento

Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de un año, acudiendo a la consulta de Aparato Digestivo en dos ocasiones (a los 6 meses –con el resultado de la prueba del aliento postratamiento– y al año de la inclusión en el estudio). En esas dos ocasiones los enfermos únicamente tuvieron que rellenar el *Cuestionario de calidad de vida asociado a dispepsia* que se emplea para evaluar la respuesta al tratamiento.

Un total de 92 pacientes con dispepsia no investigada aceptaron participar en el estudio. En 15 de ellos se detectaron causas orgánicas de dispepsia, por lo que el número de pacientes diagnosticados de dispepsia funcional fue de 77. De este grupo de pacientes, 50 presentaban infección por *Helicobacter pylori* (64,9%). Dos pacientes rehusaron entrar en el estudio, por lo cual, finalmente, 48 pacientes con dispepsia funcional e infección por *Helicobacter pylori* fueron aleatorizados para recibir 27 de ellos el tratamiento erradicador (*experimental*) y 21 el tratamiento control.

### Análisis estadístico

El análisis principal se realizó por intención de tratar, es decir, incluyendo de este modo a todos los pacientes aleatorizados (cumplidores, no cumplidores, pérdidas y retiradas y violaciones del protocolo). También se realizó un análisis por protocolo, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados que completaron el tratamiento y los seguimientos establecidos. El objetivo fundamental fue averiguar la proporción de pacientes que referían una disminución en la intensidad de sus síntomas respecto a su situación basal, tanto a los seis meses como a los doce meses desde el comienzo del tratamiento. Para la descripción se utilizaron medias y desviaciones estándar o porcentajes, según procediese. Para la comparación entre grupos se emplearon la prueba de  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher en el caso de las variables cualitativas; la prueba de t de Student (o la prueba de Wilcoxon en caso de no aplicabilidad de la primera) para las variables de intervalo y para las ordinales, la prueba de Wilcoxon. Se aplicó la modalidad de la prueba correspondiente a muestras relacionadas para las comparaciones antes-después (de ad-

ministrado el tratamiento) y la correspondiente a muestras independientes para comparaciones entre pacientes distintos. El *software* empleado en el análisis estadístico fue el SPSS 10.

### RESULTADOS

De los 48 pacientes incluidos en el estudio, 27 eran mujeres y 21 hombres. La edad media fue de  $37 \pm 13,5$  años. Los 48 pacientes acudieron a la revisión de los 6 meses y completaron el preceptivo cuestionario. Cinco de los pacientes no acudieron a la revisión de los 12 meses ni tampoco pudo localizárseles con objeto de que cumplimentasen el citado cuestionario. De estos 5 pacientes, 1 pertenecía al grupo del tratamiento erradicador y 4 al del grupo control.

En la tabla I se exponen las características basales de estos pacientes, incluyendo las puntuaciones obtenidas en cada uno de los cuatro apartados del *Cuestionario de calidad de vida asociado a dispepsia*, comprobando que ambos grupos eran homogéneos.

Tabla I. Características basales de los 48 pacientes aleatorizados

Características	Tto. erradicador (n = 27)	Tto. control (n = 21)	
Sexo			
Mujeres	15 (55,5%)	12 (57,1%)	n.s.
Hombres	12	9	
Edad (años)			
Media	$37,8 \pm 13,4$	$36,7 \pm 13,7$	n.s.
Rango	20-67	18-70	
Tabaquismo	6 (22,2%)	5 (23,8%)	n.s.
Síntomas habituales	$60,6 \pm 15,5$	$63,2 \pm 17$	n.s.
Intensidad del dolor	$50,1 \pm 19,5$	$46,1 \pm 20,3$	n.s.
Discapacidad debida al dolor	$50,1 \pm 24,9$	$54,2 \pm 22,6$	n.s.
Satisfacción con la salud	$67,1 \pm 19,9$	$68,1 \pm 18,7$	n.s.

n.s.: no significativo. Las puntuaciones obtenidas en los cuatro apartados del cuestionario de calidad de vida se expresan en escala porcentual, en la que el 100% equivale a una mejor calidad de vida, y el 0% a una peor calidad de vida.

Los hallazgos histológicos fueron los siguientes: 47 pacientes tenían gastritis crónica (sólo en un paciente la mucosa era normal). Veinticuatro pacientes presentaban pangastritis, 21 gastritis de predominio antral y 2 tenían una gastritis crónica con atrofia multifocal.

De los 27 pacientes a los que se administró el tratamiento *experimental*, se consiguió la erradicación en

**Tabla II. Puntuación en el Cuestionario de calidad de vida asociada a dispepsia en los dos grupos de pacientes (antes del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses)**

	Basal		6 meses		12 meses		p
	E	C	E	C	E	C	
Síntomas habituales	60,7 ± 14,3	63,2 ± 17	84,3 ± 15,2	76,1 ± 19,3	81,2 ± 23,6	77,9 ± 21,2	< 0,01
Intensidad del dolor	43,6 ± 21,1	46,1 ± 20,3	76,8 ± 24,2	74,7 ± 23,7	78,2 ± 24,5	74,9 ± 23,7	< 0,01
Discapacidad debida al dolor	48,9 ± 27,3	54,2 ± 22,6	86,5 ± 19,4	78,5 ± 20,2	83,8 ± 22,5	83,5 ± 23,8	< 0,01
Satisfacción con la salud	69,6 ± 20,3	68,1 ± 18,7	52,0 ± 15,7	54,1 ± 17,3	46,7 ± 7,5	50,7 ± 6,9	< 0,01

E: tratamiento experimental (pauta erradicadora); C: tratamiento control (rabeprazol). Las puntuaciones obtenidas en los cuatro apartados del cuestionario de calidad de vida se expresan en escala porcentual, en la que el 100% equivale a una mejor calidad de vida, y el 0% a una peor calidad de vida.

22 (81,4%), mientras que en el grupo control se documentó la negativización de *Helicobacter pylori* en sólo uno de ellos (1/20; 4,7%).

Respecto al primer objetivo de nuestro estudio, en la tabla II se puede comprobar que existió una mejoría significativa en los síntomas de los pacientes, tal como refleja la evolución en la puntuación del cuestionario de calidad de vida asociada a dispepsia en cada uno de sus cuatro apartados. Esta mejoría se constató a lo largo de todo el seguimiento, es decir, tanto a los 6 meses como a los 12 meses tras el inicio del tratamiento. Y el efecto positivo fue común a las dos pautas de tratamiento: erradicador y control. Respecto a la primera de las terapias, en el análisis se incluyó sólo a los 22 pacientes que alcanzaron la erradicación. Pero cuando se compararon las puntuaciones del cuestionario obtenidas con ambos tratamientos en la revisión efectuada a los 6 y a los 12 meses, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p > 0,175$ ).

Finalmente, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, utilizando como variables independientes las siguientes: edad, sexo, gastritis de predominio antral, los síntomas basales y el tipo de tratamiento (experimental o control). Y como variables dependientes: la diferencia entre el valor inicial y el valor a los 6 y 12 meses del seguimiento en cada uno de los cuatro apartados que conforman el Cuestionario de calidad de vida asociada a dispepsia. Se observó que los efectos del tratamiento erradicador y de tener un valor más bajo de síntomas habituales basalmente (es decir, una sintomatología menos intensa antes de recibir el tratamiento), fueron los dos únicos independientes de forma significativa en este modelo, aunque el beneficio del tratamiento erradicador se limita al apartado de los síntomas habituales en la dispepsia y a los 6 meses desde el comienzo de dicho tratamiento. Además, comprobamos que el tratamiento erradicador produjo una mejoría en los síntomas de los pacientes mayor del 50% (aplicable a los cuatro apartados del cuestionario) respecto al tratamiento control y con una diferencia que se encuentra muy cerca de la significación estadística ( $p = 0,06$ ).

Respecto a la posible influencia de los hallazgos histológicos y tras constatar la homogeneidad de ambos grupos de pacientes (tratamiento experimental y control), se determinaron las variaciones obtenidas en los cuatro apartados del cuestionario, entre los valores basales y a

los 6 y 12 meses tras el comienzo del tratamiento y según la existencia o no de gastritis de predominio antral. La existencia de gastritis crónica antral no tuvo influencia sobre la respuesta sintomática, ya que en ningún caso se registraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación del cuestionario entre los valores basales y postratamiento ( $p > 0,175$  en todos los casos). Por último, se analizó la diferencia entre la puntuación final (a los 6 y a los 12 meses) y la inicial en los cuatro apartados del cuestionario, obtenida con ambos tratamientos (experimental y control) y según la existencia o no de gastritis de predominio antral. La respuesta al tratamiento erradicador a los 6 meses, fue significativamente superior a la obtenida con el tratamiento control en los pacientes con gastritis de predominio antral y en el apartado concreto de los síntomas habituales, tal y como se refleja en la figura 1. No se registraron otras diferencias significativas en las comparaciones entre ambos tratamientos.

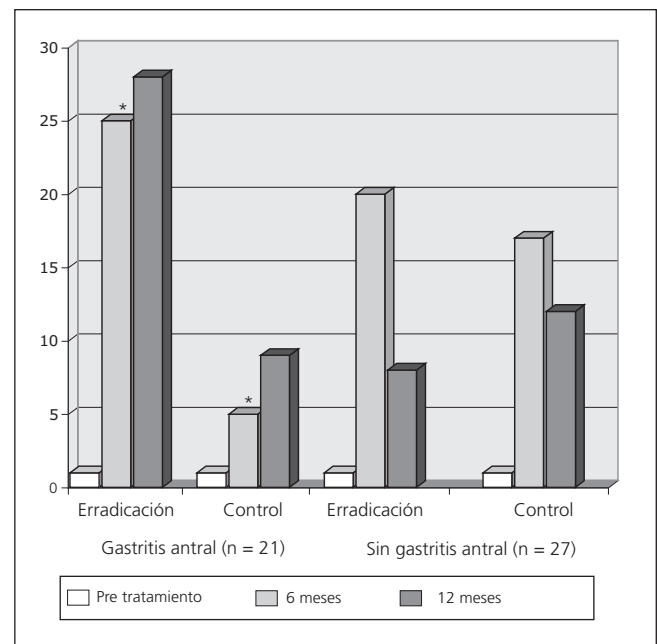


Fig. 1. Mejoría porcentual en la escala de síntomas habituales de dispepsia a los 6 y 12 meses de tratamiento (\* $p = 0,01$ ).

## DISCUSIÓN

El análisis del efecto del tratamiento erradicador para la infección por *Helicobacter pylori* en la respuesta sintomática de los pacientes con dispepsia funcional, constituyó el primer objetivo de nuestro trabajo, para lo cual se diseñó un estudio monocéntrico, siguiendo criterios estrictos para la definición de la dispepsia funcional, con una aleatorización rigurosa y además utilizando un método adecuado para medir el impacto de la dispepsia en la calidad de vida relacionada con la salud, como es el cuestionario QoL-PEI, tal y como se ha descrito previamente.

Los porcentajes de erradicación de *Helicobacter pylori* en nuestro estudio indican, por un lado, que la infección por *Helicobacter pylori* fue correctamente evaluada y por otra, que la triple terapia administrada a los pacientes (inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina) es una pauta con la que se obtienen muy buenos resultados, tal como confirma el último consenso europeo al respecto (25) y siempre que se consiga un buen cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (26). Además, esta pauta erradicadora fue muy bien tolerada por los pacientes, no registrándose ningún caso de abandono del tratamiento.

Comprobamos que existió una mejoría significativa en los síntomas de los pacientes y esta mejoría se registró tanto a los 6 meses como a los 12 meses tras el inicio del tratamiento. Además, el efecto positivo es común a las dos pautas de tratamiento: experimental (incluyendo sólo a los pacientes que consiguieron la erradicación) y control (Tabla II). Esto último confirmaría el beneficio que parece obtenerse con los inhibidores de la bomba de protones en los pacientes con dispepsia funcional (17,18).

Con objeto de controlar los posibles sesgos de confusión en el análisis de la influencia de todos los factores que pudieran estar implicados en la mejoría sintomática experimentada por los pacientes, se realizó un análisis de regresión múltiple, observando que los efectos del tratamiento erradicador y de tener un valor más bajo de síntomas habituales basalmente (es decir, una sintomatología menos intensa antes de recibir el tratamiento), son los dos únicos independientes de forma significativa en este modelo, de modo que el tratamiento erradicador produce un beneficio significativamente mayor que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, si bien este beneficio se limita al apartado de los síntomas habituales en la dispepsia y a los 6 meses desde el comienzo de dicho tratamiento.

Más aún, y con objeto de cuantificar este beneficio, comprobamos que el tratamiento erradicador produjo una mejoría en los síntomas de los pacientes mayor del 50% (aplicable a los cuatro apartados del cuestionario) respecto al tratamiento control y con una diferencia que se encuentra muy cerca de la significación estadística ( $p = 0,06$ ). Se ha escogido este parámetro (mejoría sintomática del 50%), por otro lado común a otros estudios de características similares (27,28), porque parece poco prácti-

co tratar de alcanzar una mejoría global, teniendo en cuenta que la dispepsia funcional es un trastorno heterogéneo del que no se conocen claramente sus mecanismos fisiopatológicos y con una presencia importante de la esfera subjetiva en sus manifestaciones clínicas (29).

Estos resultados se enmarcan en esa línea evidenciada por otros estudios, y de manera singular, por varios meta-análisis, acerca de la tendencia hacia un beneficio sintomático de la terapia erradicadora en los pacientes con dispepsia funcional (15,16,30,31). Precisamente, y dado que parece que el número de pacientes que puede beneficiarse de esta terapia es relativamente pequeño y que existe una falta de homogeneidad a la hora de seleccionar los criterios de inclusión de este tipo de pacientes, una respuesta definitiva a esta cuestión probablemente sólo pueda provenir de la elaboración de sucesivos metaanálisis que examinen estudios correctamente diseñados y realizados (32).

El otro objetivo de este estudio era determinar si los hallazgos histológicos, y en concreto, la existencia de gastritis de predominio antral, pudiera jugar un papel como predictor de una mayor respuesta sintomática en los pacientes con dispepsia funcional e infección por *Helicobacter pylori*. Pues bien, constatamos que este hallazgo histológico no tuvo una influencia significativa sobre la respuesta sintomática a lo largo de todo el seguimiento.

En cuanto a la posible influencia de la gastritis de predominio antral en la respuesta al tratamiento erradicador respecto al tratamiento control, se comprobó una respuesta sintomática significativamente mayor con el primer tratamiento en los pacientes con gastritis antral; aunque también en este caso el beneficio se limitaba al apartado de los síntomas habituales en la dispepsia y a los 6 meses desde el comienzo de dicho tratamiento. No obstante, y de forma general, se observó una tendencia hacia la mejoría en la puntuación de los cuatro apartados del cuestionario en el grupo de pacientes con gastritis antral, e incluso esa tendencia parece incrementarse levemente conforme avanza el seguimiento. En cambio, esta mejoría no se confirma tras realizar el análisis de regresión, de modo que la existencia de gastritis antral no tiene un efecto independiente en la mejoría experimentada por los pacientes. Obviamente, el número de pacientes incluidos en el estudio limita de alguna forma esta conclusión, pero también parece comprensible que ambos tipos de tratamiento puedan resultar efectivos en un grupo de pacientes cuya similitud en la distribución topográfica de la gastritis con los que padecen una enfermedad ulcerosa parece sugerir que los primeros padecerían una forma de enfermedad ulcerosa péptica sin aparentes manifestaciones endoscópicas (33).

En resumen, podemos decir que tanto el tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori* como el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones producen una mejoría sintomática significativa en los pacientes con dispepsia funcional. Al mismo tiempo, se observa una tendencia (aunque sin alcanzar diferencias estadística-

### Anexo I. Cuestionario sobre calidad de vida asociada a dispepsia

Nombre: \_\_\_\_\_ 1 2 3

#### 1. Intensidad de los síntomas habituales

En los últimos 3 meses, ¿cuánto ha supuesto para mí cada una de las siguientes molestias?  
(Marque con una X un número de cada fila)

	<i>Ninguna molestia</i>	<i>Molestia leve</i> Se puede ignorar si no se piensa en ella	<i>Molestia moderada</i> No es posible ignorarla	<i>Molestia grave</i> Afecta a la concentración necesaria para mis actividades diarias	<i>Molestia muy grave</i> Influye sobre mis actividades diarias y requiere reposo
a. Dolor en la boca del estómago	1	2	3	4	5
b. Eructos/se me viene la comida a la boca	1	2	3	4	5
c. Ardor de estómago	1	2	3	4	5
d. Hinchazón de tripa	1	2	3	4	5
e. Ventosidades	1	2	3	4	5
f. Mal sabor de boca	1	2	3	4	5
g. Náuseas	1	2	3	4	5
h. Mal aliento	1	2	3	4	5

#### 2. Intensidad del dolor de estómago o malestar intestinal

En una escala de 0 a 10 en la que 0 es «ninguna molestia» y 10 es «la máxima molestia»

	<i>Ninguna molestia</i>					<i>Máxima molestia</i>					
a. En este momento, ¿cuánto me molestan el estómago o los intestinos?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
b. En los últimos 3 meses, ¿cuánto peor me he sentido del estómago o los intestinos?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
c. En los últimos 3 meses y por término medio, ¿qué intensidad ha tenido el dolor de estómago o malestar intestinal?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

#### 3. Incapacidad debida al dolor

En una escala en la que 0 es «no ha interferido» y 10 «me impidió hacer nada»

	<i>No ha interferido</i>					<i>Me impidió hacer nada</i>					
a. En los últimos 3 meses, ¿cuánto ha interferido en mi vida diaria el malestar intestinal o dolor de estómago?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
b. En los últimos 3 meses, ¿cuánto ha interferido en mis relaciones con la familia y amigos y en mi tiempo libre el malestar intestinal o dolor de estómago?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
c. En los últimos 3 meses, ¿cuánto ha interferido en mi trabajo y tareas domésticas el malestar intestinal o dolor de estómago?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

#### 4. Satisfacción con la salud debida a los problemas de estómago o intestinal

En su opinión, ¿en qué grado es cierta o falsa cada una de las siguientes afirmaciones?  
(Marque con una X un número de cada fila)

	<i>Totalmente de acuerdo</i>	<i>Algo de acuerdo</i>	<i>No lo sé</i>	<i>Algo en desacuerdo</i>	<i>Totalmente en desacuerdo</i>
a. Estoy contento con mi salud y no tengo problemas de estómago ni intestinales	1	2	3	4	5
b. Mi dolor de estómago o molestia intestinal interfieren muchísimo con mi vida diaria	1	2	3	4	5
c. Me tranquiliza ver que mi dolor de estómago o molestia intestinal parecen controlados	1	2	3	4	5
d. Estoy preocupado por mi dolor de estómago o molestia intestinal	1	2	3	4	5

mente significativas) hacia un beneficio sintomático mayor con el tratamiento erradicador respecto a la terapia con antisecretorios en pacientes con dispepsia funcional. Finalmente, existe una tendencia hacia la mejoría sintomática (aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas) en los pacientes con dispepsia funcional e infección por *Helicobacter pylori* que tienen una gastritis de predominio antral, y dicha mejoría parece ser mayor con el tratamiento erradicador respecto a los inhibidores de la bomba de protones.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los Dres. Daniel Boixeda de Miquel y Carlos Martín de Argila su ayuda en la revisión del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Talley NJ. Dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 125: 1219-26.
- Caballero AM, Sofos S, Martín JL, et al. La prevalencia de la dispepsia en España. *Med Clin* 1994; 103: 717-24.
- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-79.
- Talley NJ, Vakili NB, Moayyedi P. AGA technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-80.
- Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, et al. Diet, food intake and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 99: 170-81.
- Fischler B, Tack J, De Gucht V, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 124: 903-10.
- Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, et al. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1685-94.
- Boixeda D. Infección por *Helicobacter pylori* en la dispepsia funcional. En: Mearin F, editor. *Dispepsia funcional: tan desconocida como frecuente*. Barcelona: Doyma; 1997. p. 95-111.
- Jaakkimainen R, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999; 319: 1040-4.
- Glasbrenner B, Weiler S, Ellenrieder V, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection, histological gastritis and functional dyspepsia. *Hepatogastroenterol* 1998; 45: 2238-43.
- Sarnelli G, Cuomo R, Janssens J, et al. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2003; 2229-36.
- Boixeda D, Gisbert JP, Martín de Argila C, et al. ¿Existe alguna relación entre la sintomatología digestiva y la infección por *Helicobacter pylori*? *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87: 8-14.
- Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, et al. Dyspepsia in healthy blood donors. Pattern of symptoms and association with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1994: 1090-8.
- Nandurkar S, Talley NJ, Xia HX, et al. Dyspepsia in the community: is *Helicobacter pylori* really a risk factor? *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: A90.
- Laheij RJF, Van Rossum LGM, Verbeek ALM, et al. *Helicobacter pylori* infection treatment of nonulcer dyspepsia. An analysis of meta-analyses. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 315-20.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* para la dispepsia no ulcerosa (revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane plus, 2005 n.º 2. Oxford: Update software Ltd.
- Moayyedi P, Delaney BC, Vakili NM, et al. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1329-37.
- Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 178-85.
- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 45 (suppl II): II37-II42.
- Kuykendall DH, Rabeneck L, Campbell CJM, et al. Dyspepsia: how should we measure? *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 99-106.
- Ruiz M, Villasante F, León F, et al. Cuestionario sobre calidad de vida asociada a dispepsia. Adaptación española y validación del cuestionario Dyspepsia related health scale. *Med Clin* 2001; 117: 567-73.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
- Rubin CE. Are there three types of *Helicobacter pylori* gastritis? *Gastroenterology* 1997; 112: 2108-10.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain F, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III consensus report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
- Martín de Argila C, Boixeda D. Una sugerencia racional para el tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*. *Med Clin* 1999; 113: 334-6.
- Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak R, Lambert J, et al. Absence of symptomatic Bénédict of lansoprazole, clarithromycin and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (nonulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1963-9.
- Bruley DV, Flejou JF, Colin R, et al. There are some benefits for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1177-85.
- Axon A. Management of uninvestigated dyspepsia: review and commentary. *Gut* 2002; 50 (Supl. 4): IV51-IV55.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database of syst rev* 2003; 1: CD002096.
- Moayyedi P, Deeks J, Talley, et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621-6.
- Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, et al. Clinical outcomes of eradication of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia in a population with a high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 89-98.
- Koskenpato J, Färkkilä M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* and different topographic types of gastritis. Treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia. *Scan J Gastroenterol* 2002; 37: 778-84.