

Etiología de las úlceras duodenales en una población colombiana

Etiology of duodenal ulcers in a Colombian population

William Otero Regino, MD,¹ Martín Gómez Zuleta, MD,² Xiomara Ruiz Lobo, MD.³

¹ Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo, Clínica Fundadores, Clínica Carlos Lleras Restrepo, Fundación Hospital San Carlos, Bogotá, Colombia.

² Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo, Hospital El Tunal, Clínica Carlos Lleras Restrepo, Fundación Hospital San Carlos, Bogotá, Colombia.

³ Gastroenteróloga, Hospital El Tunal, SaludCoop, Clínica Carlos Lleras, Fundación Hospital San Carlos, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 22-04-09
Fecha aceptado: 18-08-09

Resumen

Introducción. En la última década en USA, se ha documentado disminución de las UD secundarias a *H. pylori* y recíprocamente aumento de las asociadas a AINES, y las idiopáticas (*H. pylori* y AINES negativos). Teniendo en cuenta el desconocimiento de estas etiologías en nuestro medio, se decidió realizar el presente trabajo.

Materiales y métodos. Se incluyeron pacientes adultos, reclutados prospectivamente en las unidades de Gastroenterología del Hospital El Tunal y de la Clínica Fundadores, de Bogotá, Colombia, a quienes se les diagnosticó úlcera duodenal mediante endoscopia digestiva alta.

Resultados. Se reclutaron 104 pacientes con UD, edad promedio 56 +/- 13 años, 61% hombres. La infección por *H. pylori* se identificó en 76 pacientes (73%), en 31 pacientes (29,8%) se documentó utilización de AINES e infección simultánea por *H. pylori*. En 12 pacientes (11.5%) había consumo de AINES sin infección por *H. pylori*. En 15 pacientes (14,3%) no se encontró *H. pylori* ni habían consumido AINES/ASA, representando las úlceras idiopáticas.

Conclusiones. Las UD *H. pylori* (-) y AINES/ASA (-) representaron el 15%, justificando iniciar estudios para determinar las causas responsables. Las secundarias a AINES solo fueron del 12%. *H. pylori* fue la primera causa de UD (74%). Con base en este último resultado, se podría considerar erradicar *H. pylori* si no se pudieran realizar pruebas diagnósticas para el mismo.

Palabras clave

Helicobacter, AINES, úlceras duodenales Hp (-), úlceras duodenales AINES/ASA (-)

Summary

Introduction. In the last decade in the United States it had documented lowering of duodenal ulcers secondary to *Helicobacter pylori* and reciprocally increase of that associated to NSAID as also of the idiopathic ulcers *H. pylori* (-), NSAID/Aspirin (-). We aimed to assess the prevalence rates of *H. pylori* also as NSAID/Aspirin.

Materials and Methods. We include adult patients who underwent esophagogastroduodenoscopies (EGD) in the Hospital el Tunal and Clínica Fundadores.

Results. Between January 2007 to november 2008, we recollect 104 patients with duodenal ulcer with a mean (+/-SD) age of 56 (+/-13) years, 61% men. The infection by *H. pylori* has be identified in 76 patients (73%), in 12 patients (11.5%) NSAID/Aspirin, both risks factors in 31 patients (29.8%) and any risk factors in 12 patients (11.5%).

Conclusions. The duodenal ulcers *H. pylori* (-), NSAID/Aspirin (-) represent 14.4% so is necessary to begin additional studies for to determine responsible causes. The NSAID/Aspirin secondary was only of 12%. *H. pylori* was the first cause of duodenal ulcers. With that last result we can consider to eradication of this infection if we can't realize diagnostic proofs for *H. pylori* infection.

Key words

Helicobacter, duodenal ulcers, Hp (-), NSAID/Aspirin (-) duodenal ulcer.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en 1982 (1), diversos estudios han demostrado de manera consistente que es el principal agente etiológico de la gastritis crónica (GC) y de las úlceras pépticas (UPs) tanto gástricas como duodenales (2, 3). Asimismo se ha encontrado que la erradicación de esta infección es necesaria, para curar la GC y evitar la recurrencia de las Ups (úlceras pépticas) (4-8) y está bien documentado, que la erradicación de *H. pylori* es más eficaz que los antisecretores de ácido para la curación de las úlceras duodenales (UDs) (8). Las principales causas de UDs son *H. pylori* y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo aspirina (ASA) a dosis antitrombóticas (9-11). Existen causas menos usuales como hipersecreción de ácido diferentes a síndrome de Zollinger Ellison (ZE) y muy infrecuentemente enfermedad de Crohn, enfermedad de Becet, úlceras malignas, isquemia e infección por citomegalovirus (9-13). Los AINES y la infección por *H. pylori*, se consideran factores de riesgo independientes y sinérgicos para UPs complicadas y no complicadas (14). En diversos estudios, previamente se ha encontrado que *H. pylori* se encuentra en más del 90% de los pacientes con UDs y en el 70% de los pacientes con úlceras gástricas (15, 16). En otras publicaciones la prevalencia de la infección es del 100% en pacientes con UDs (17). Sin embargo, en la última década, se ha documentado que en algunas latitudes, epidemiología de los agentes etiológicos de las UPs ha cambiado conforme ha declinado la prevalencia de la infección por *H. pylori* y se ha incrementado la utilización de AINES y ASA (18). En Estados Unidos (USA), se ha encontrado que 20 a 40% de las UPs son idiopáticas, es decir, no están asociadas a *H. pylori* ni a AINES (18,19) y después de excluir la utilización de AINES, *H. pylori* se encontró en 61% de pacientes con UPs (19) y en un análisis de seis ensayos clínicos, que incluyó 2.900 pacientes, Ciociola encontró la infección en el 73% de los pacientes con UDs (20), en contraste con Japón en donde las UPs idiopáticas representan solamente el 1,3% y las secundarias a *H. pylori* siguen siendo altamente frecuentes (21). Diferentes guías de manejo como la del Colegio Americano de Gastroenterología (22) y el reciente consenso de Masstricht III (23), recomiendan que todos los pacientes con úlcera duodenal infectados con *H. pylori* reciban tratamiento de erradicación con antibióticos junto con terapia antisecretora. Teniendo en cuenta el impacto de erradicar *H. pylori* en la úlcera duodenal y que en nuestro medio se desconoce la prevalencia de las diferentes causas, no obstante que desde hace casi dos décadas, utilizando coloración de Gram y/o cultivo, se encontró una prevalencia de *H. pylori* en el 80%, de las personas adultas (24), y en el 77% de los pacientes con UDs; se decidió llevar a cabo el

presente trabajo para determinar la prevalencia de *H. pylori*, AINES/ASA y la ausencia de estos factores de riesgo en los pacientes a quienes se les diagnosticó esta entidad mediante endoscopia digestiva alta EVDA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio los pacientes adultos, inmunocompetentes, mayores de 18 años, que acudieron a las unidades de gastroenterología del Hospital El Tunal y de la Clínica Fundadores y se les diagnosticó UD durante el período comprendido entre enero 2007 y noviembre del 2008. El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por los respectivos comités de ética de las instituciones participantes. No obstante, la resolución 08430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que cataloga el presente estudio como una investigación sin riesgo, que no requeriría consentimiento informado escrito, este se hizo por la eventualidad de que al paciente se le pudiera requerir para una entrevista adicional. Las características de cada paciente fueron consignadas en un formulario específicamente diseñado para los propósitos de la investigación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron pacientes con tumores gástricos (adenocarcinoma linfoma, sarcoma, carcinoides, etc.), antecedente de cirugía gástrica previa, pacientes con VIH/SIDA, tratamiento con quimioterapia, enfermedad de Crohn, pacientes con enfermedad de Becet, pacientes con pérdida de peso mayor al 10% del peso usual, cirrosis, insuficiencia renal crónica avanzada (diálisis), trasplantes de órganos, diabetes descompensada, enfermedad maligna o coagulopatía, terapia previa de erradicación para *H. pylori*, o que estuvieran recibiendo terapia antisecretora o antibiótica en las últimas cuatro semanas, alcohólicos o quienes tuvieran contraindicación para realizar endoscopia digestiva alta (Infarto agudo del miocardio reciente, enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca congestiva grado IV, falla respiratoria severa, sospecha perforación de víscera hueca, etc.), como tampoco las mujeres embarazadas y los pacientes que no aceptaron participar en el estudio y los que no firmaron el consentimiento informado.

La EVDA se realizó en la forma usual, en decúbito lateral izquierdo, después de seis horas o más de ayuno, sin sedación, utilizando endoscopios Olympus Exera CFQ145L o Fujynon 2200. Una úlcera fue definida como una lesión con pérdida de la integridad de la mucosa de 5 mm o más, con una profundidad aparente de 1 mm o más. El diámetro de la lesión se midió utilizando como guía una pinza estándar de biopsia gástrica, la cual, al estar abierta da un

diámetro de 6 mm. Las úlceras de mayor tamaño no requirieron utilizar esta medida y la profundidad mayor o igual a 1 mm, se basó en la experiencia de los gastroenterólogos que realizaron las endoscopias (MG y WO). A todos los pacientes se les tomaron cuatro biopsias del estómago para histología con hematoxilina y eosina, dos del antro (curva mayor y curva menor) tomadas a dos a tres cm del píloro y dos del cuerpo (curva mayor y curva menor), tomadas a ocho cm del cardias (24). Si en hematoxilina y eosina no se identificaba *H. pylori*, se hacía coloración de Giemsa. Se tomó además una biopsia del antro para test de ureasa rápida utilizando una solución de urea y rojo fenol hecha por nosotros (“Homemade”) de acuerdo a las recomendaciones publicadas sobre la misma (25). Se consideró que existía infección por *H. pylori* cuando este se detectó por ureasa rápida y/o histología.

La información se digitó en Excel 2003 y se depuró en el paquete estadístico Stata 9.0. En la descripción de las variables de estudio se utilizó estadística descriptiva. En variables categóricas nominales u ordinales se analizaron distribución de frecuencia y porcentajes. Las variables numéricas se expresaron con medidas de tendencia central y de dispersión. Las pruebas estadísticas se evaluaron a un grado de significancia del 5% ($p < 0,05$). Las variables continuas se reportaron como frecuencias y promedios. Las diferencias entre los promedios se determinaron utilizando la *t* de student.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero del 2007 y octubre de 2008, se incluyeron 104 pacientes prospectivamente. La edad promedio fue de 56 +/- 13 años, el 61% fueron hombres. La infección por *H. pylori* se identificó en 76 pacientes (73%), en 31 pacientes (29,8%) se documentó el consumo de AINES y/o ASA y *H. pylori*, en 12 pacientes

(11,5%) la causa de la UD era exclusivamente AINES (*H. pylori* negativos). En 15 pacientes (14,4%) no se encontró infección por *H. pylori* ni consumo de AINES. Entre los diferentes grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a promedio de edades ni escolaridad. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.

DISCUSIÓN

La prevalencia de *H. pylori* en las UD de este estudio (73%), es inferior a la informada en otros países en la década de los 90 ($\geq 90\%$) (14, 15). Sin embargo, ignoramos si para nuestro medio significa alguna modificación o no de prevalencias previas, ya que no encontramos estudios al respecto y en el trabajo publicado por el grupo de la Universidad Nacional (24), la prevalencia global de la misma fue de 80% en personas mayores de 30 años, y en los pacientes con UD en el 77%, la cual es similar a la encontrada en esta investigación, aunque existe la posibilidad de que en aquel trabajo, la frecuencia de la infección fuera más alta, ya que se determinó utilizando la coloración de Gram que tiene un rendimiento inferior de cultivo, y menor sensibilidad, si se les compara con otros métodos invasivos de detección como el test de ureasa rápida o histología con coloraciones complementarias como Giemsa o coloraciones de plata cuando el microorganismo no se encuentra con hematoxilina y eosina (HE) (22). Teniendo en cuenta la menor sensibilidad de las técnicas empleadas en el trabajo de la Universidad Nacional, nuestros hallazgos podrían sugerir, que en la actualidad, las UD son menos frecuentemente secundarias a *H. pylori*. En un estudio realizado por Bravo y cols sobre la prevalencia de *H. pylori* en biopsias gástricas (27), se encontró que la prevalencia de la infección fue del 69,1%; sin embargo, esta cifra probablemente no refleja la prevalencia real de la infección en la población general, ya

Tabla 1. Características de los pacientes con úlcera duodenal.

Pacientes con UD N=104	Pacientes con UD <i>H. pylori</i> (+) n=76	Pacientes con UD, AINES (+) y <i>H. pylori</i> (+) n=31	Pacientes con UD, AINES (+), <i>H. pylori</i> (-) n=13	Pacientes con UD AINES (-), <i>H. pylori</i> (-) n=15
Edad promedio: 56 años DS: 13 (21-85)	56 años DS: 12 (21-84)	55 años DS: 15 (21-85)	57 años DS: 17 (22-85)	55 años DS: 16 (34-83)
Grupo etáreo: 21-35 años: 8 36-50 años: 32 51-65 años: 39 > 65 años: 25	21-35 años: 6 36-50 años: 22 51-65 años: 30 > 65 años: 18	21-35 años: 4 36-50 años: 8 51-65 años: 13 > 65 años: 6	21-35 años: 2 36-50 años: 3 51-65 años: 5 > 65 años: 3	21-35 años: 1 36-50 años: 6 51-65 años: 4 > 65 años: 4
Género: Masculino: 63 Femenino: 41	Masculino: 49 Femenino: 27	Masculino: 18 Femenino: 13	Masculino: 4 Femenino: 9	Masculino: 10 Femenino: 5

que son muestras de pacientes cuya historia se desconoce con respecto a terapias previas de erradicación, utilización o no de antisecretores o antimicrobianos, etc., que se sabe pueden influir en la detección de la infección (28), incluso cuando la infección se determina con pruebas tan sensibles como el test respiratorio de urea (28, 29); además, no se utilizaron coloraciones complementarias como Giemsa o coloraciones especiales, en los casos en que la hematoxilina y eosina fueron negativas, por lo cual se pudo haber subestimado adicionalmente el hallazgo de la infección (26). Encontrar *H. pylori* en el 73% de las UD's en el presente estudio refleja que en nuestro medio sigue siendo alta la prevalencia de la infección, aunque para tener datos más exactos y confiables, sobre la prevalencia en la población general, serían necesarios estudios bien diseñados, con un adecuado cálculo del tamaño de la muestra y controlando las variables ya mencionadas que influyen en la detección de la infección. El hallazgo de *H. pylori* en este estudio es similar al encontrado en un análisis de seis ensayos clínicos de USA (73%) hace una década (20). Sin embargo, en ese estudio fueron incluidos pacientes en quienes existía la sospecha de haber tomado antimicrobianos que pudieran haber suprimido temporalmente el crecimiento de *H. pylori* y de esa manera el resultado pudo haber sido erróneamente más alto, contrastando con el 61% encontrado en otro estudio de ese mismo país, publicado durante el mismo período (18). En este último estudio, cuando se estratificó la población, la infección se encontró en el 52% de la población blanca y en el 78% de los no blancos, cifra que es similar a la encontrada por nosotros, posiblemente reflejando similitudes socioeconómicas con esa población, pero de diez años antes. Consideramos que la relativamente alta frecuencia de la infección, aunque discutible, podría en algunos casos justificar el tratamiento empírico de erradicación si no se dispone de pruebas para su detección.

El hallazgo de 14% de UD's *H. pylori* (-) y AINES/ASA (-), es inferior al encontrado en USA que oscila entre el 40 y 27% (18,20), pero diez veces el encontrado en Japón (21) y más de quince veces del encontrado en España en una población con prevalencia de infección por *H. pylori* de más del 95% (17). En Italia, Meucci y cols (30) encontraron una prevalencia del 4,6% entre 409 úlceras pépticas. Aunque la definición de infección positiva utilizada por nosotros, combinando pruebas con alta sensibilidad y especificidad, test de ureasa rápida sensibilidad (S) 88-95% y especificidad (E) de 95-100% (28) y con histología S 99% cuando se toman tres biopsias (31), tendrían teóricamente mayor eficacia de encontrar la infección que utilizándolas por separado, y por lo tanto baja probabilidad de dar resultados falsos negativos. No descartamos que exista la posibilidad de error de las mismas, si en el interrogatorio el paciente hubiera omitido mencionar el antecedente de

utilización de antisecretores, antibióticos o AINES/ASA. El consumo de AINES se ha considerado la causa más frecuente de úlceras pépticas en pacientes negativos para *H. pylori*, siendo su prevalencia de alrededor del 50% (32, 33), en contraste con el 12% encontrado por nosotros. Una posibilidad para esta notable diferencia podría ser que, en nuestro medio, el uso de AINES sea mayor al informado por los pacientes, probablemente debido al vago reconocimiento por parte de ellos de este tipo de medicamentos, de manera similar como se ha encontrado en otros países y, la utilización de ASA por ejemplo, se demostró mediante análisis de orina y de suero (34). No obstante que fuera improbable que esas circunstancias hayan influido de manera importante en los resultados, los de este estudio sugieren que en nuestro medio pueden existir otras causas de UD's, que tradicionalmente pueden haber sido enmascaradas por las principales causas de las mismas (*H. pylori*, AINES/ASA), y es necesario iniciar investigaciones al respecto y desde el punto de vista práctico, en pacientes con UD's se debe interrogar sobre otros medicamentos diferentes a AINES/ASA que puedan lesionar la mucosa gastroduodenal, tales como bifosfonatos, colchicina, clopidogrel, etc. (29) y si es negativo y el paciente no mejora con el tratamiento antisecretor, creemos que se justifica investigar las entidades que tradicionalmente se han considerado causas raras de UD's, tales como el ZE (con gastrina sérica), biopsias de los ángulos de la úlcera y de la mucosa adyacente, para descartar malignidad, linfoma, Crohn o *Helicobacter heilmanii* (29). Se ha informado que este último microorganismo puede producir UD's cuyo tratamiento sería con terapia cuádruple (35). En nuestro medio, la prevalencia del ZE en pacientes con úlceras pépticas es desconocido, aunque "coloquialmente" se le considera una entidad muy rara, al igual que en USA en donde se considera que UD's puede ser menor del 1% (36).

En conclusión, la infección por *H. pylori* es la principal causa de UD's en nuestra población y las UD's *H. pylori* (-) AINES/ASA (-) representan un grupo relativamente grande de las UD's, mayor que los AINES solos y por lo tanto, consideramos que son necesarios estudios adicionales para determinar las etiologías subyacentes.

REFERENCIAS

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
2. Kuipers EJ, Thies JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 59-70.
3. Liu Yi Ponsioen CIJ, Xiao S, Tytgat GNJ, Ten FJW. Geographic pathology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Helicobacter* 2005; 10: 107-113.

4. Tatsuta M, Lishi H, Yokata Y. Effects of *helicobacter pylori* infection on healing and recurrence of gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 406-10.
5. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Jr, Saeed ZA, et al. Effect of treatment of *Helicobacter* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer: A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8.
6. Tytgat GNJ. Treatments that impact favorably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 359-68.
7. Logan RPH, Bardham, Celestin LR. Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: A randomized double blind, multicentric trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Alimen Pharmacol Ther* 1995; 9: 417- 24.
8. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and metanalysis: is 1 week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 795-804.
9. Dore MP, Graham DY. Pathogenesis of duodenal ulcer disease: the rest of story. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 97-107.
10. Chan FK. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management. *Drug Saf* 2005; 28: 287-300.
11. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2197-2202.
12. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Ercksson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801.
13. Papatheodoridis GP, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and Nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: A sytematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 130-42.
14. Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease . *Ms J Aust* 1985; 142: 439-44.
15. Graham DY, Klein P, Opekun AR, Malaty HM, Boutton TW. Effect of age on the frequency of active *Campylobacter pylori* infection diagnosed by the C13 urea breath test in normal subjects and patients with peptic ulcer disease. *J Infect Dis* 1988; 157: 777-80.
16. Cow DKL, Sung JY. Is the prevalence of idiopathic ulcers really on the increase? *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4: 176-77.
17. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernández-Salazar L, Fernández-Bermejo M, Cantero J, et al. *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2295-302.
18. Jyotheeswaran, S, Shah, AN, Jin, HO, Potter GD, Ona FV, Chey Wy, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 574-8.
19. Quan C, Tallley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2950-61.
20. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykers D, Palmer J. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1834-40.
21. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, Ishizuka J, Komatsu Y, Kagaya H, et al. Non- *Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 635-40.
22. CheyWD, WongBCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825.
23. Malfertheiner P, Megarud F, O`Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham DY, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Masstricht III consensus report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
24. Sierra F, Gutiérrez O, Gómez MC, Camargo H, Serrano B, Otero W. *Campylobacter pylori* en úlceras duodenal, gastritis crónica y dispepsia no ulcerosa. *Acta Med Col* 1990; 15: 74-83.
25. El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney system. *Human pathol* 1999; 30: 72-7.
26. Genta RM, Graham DY. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection. En: *Gastritis*, Graham DY, Genta RM, Dixon MF, (eds) Lippincott Wiliams & Wilkins Phil 1999. p. 189-201.
27. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PA, et al. *Helicobacter pylori*: Patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Clomb Med* 2003; 34: 124-31.
28. Megraud F, Lerhours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322.
29. McKoll KEL. How I manage *H. pylori*-negative, ASAID/ Aspirin negative peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 190-93.
30. Meucci G, Di Battista R, Abbiati C, Benassi R, Bierti L, Batoli A, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 42-7.
31. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Smith C, Scofield A, Halperin D, et al. Diagnostic of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions. *Human Pathol* 2003; 34: 28-31.
32. Di Battista R, Bierti L, Benassi R, Bortoli A, Ferrara A, Redaelli D, et al. Prevalence and risk factors in *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer in an area of northern Italy. *Gastroenterology* 1997; 112: A 102.
33. McColl KEL, El-Nujumi AM, Chittajallu RS, Dahill SW, Dorrian CA, El-Omar. A study of the pathogenesis of

- Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. GUT 1993; 34: 762-8.
34. Hirschowitz BI. Intractable peptic ulceration due to aspirin abuse in patients who have not had gastric surgery. Gastroenterology 1997; 112: A962.
 35. Goddard AF, Logan RPH, Atherton JC. Healing of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter heilmannii*. Lancet 1997; 249: 1815.
 36. Isenberg JI, Walsh JH, Grossman MI. Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 1973; 65: 140-65.