

Úlcera duodenal no complicada y complicada con sangrado: ¿cuál es la importancia del tratamiento contra *Helicobacter pylori*?

What is the importance of treatment for *Helicobacter pylori* in cases of uncomplicated duodenal ulcers and cases of duodenal ulcers complicated by bleeding?

Javier Leonardo Galindo Pedraza, MD,¹ William Otero Regino, MD,² Martín Gómez Zuleta, MD.³

¹ Residente de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Hospital El Tunal, Clínica Fundadores. Bogotá, Colombia.

³ Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Hospital El Tunal. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 11-05-10

Fecha aceptado: 10-08-10

Resumen

Helicobacter pylori es la principal etiología de la úlcera péptica a nivel mundial, no obstante la disminución progresiva de la infección. La úlcera duodenal es una complicación frecuente de la infección, y por la magnitud y la consistencia de esta asociación, la necesidad de erradicar a *Helicobacter pylori* en estos casos está claramente establecida por las guías del American College of Gastroenterology y el consenso Maastricht III. Con el tratamiento de erradicación se obtiene curación y se evitan las complicaciones derivadas de la úlcera (Ej. sangrado). Es de importancia establecer un manejo antibiótico adecuado al perfil de resistencia de la población y verificar la erradicación de la infección para eliminar el riesgo de recaída y complicación de la úlcera.

Palabras clave

Helicobacter pylori, úlcera duodenal, úlcera sangrante, verificación de la erradicación.

Abstract

Worldwide *Helicobacter pylori* remains the main etiology for peptic ulcer disease despite progressively decreasing prevalence of the infection. Duodenal ulcers are frequent complications of *H. pylori* infections. Because of the magnitude and consistency of this association, the need for eradication of *Helicobacter pylori* in these cases has been clearly established by the American College of Gastroenterology guidelines and by the Maastricht III consensus. With the eradication treatment healing can be achieved and complications of ulcers such as bleeding can be avoided. It is important to establish an antibiotic treatment appropriate to the population's resistance profile and to confirm eradication of infection in order to eliminate the risk of relapse and complications due to ulcers.

Key words

Helicobacter pylori, duodenal ulcer, bleeding ulcer, verification of eradication.

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta por lo menos al 50% de la población mundial; es más frecuente en los países en vías de desarrollo, con más del 80% en contraste con Estados Unidos, que está entre 30 y 40% de la población (1, 2). *H. pylori* está involucrado en la etiología del cáncer gástrico (1 a 2% de los infectados), linfoma MALT gástrico (menos de 0,1% de los infectados) y úlceras pépticas gástricas y duodenales (1 a 10% de los infectados) (2). Se ha estimado que el riesgo de padecer úlcera péptica a lo largo de la vida es de 11 a 20% para los hombres y de

8 a 11% para las mujeres, con una incidencia anual de 0,03 a 0,19% (3, 4). En muchos países, *H. pylori* es el principal agente etiológico de la úlcera duodenal (UD), en Colombia en más del 70%, aunque en otros como EE.UU. está presente en el 50% de esta patología (5). A nivel mundial hay consenso en la indicación de erradicar *H. pylori* en casos de úlceras duodenales (1-4, 6-12), aunque el éxito de los diferentes esquemas es variable, debido fundamentalmente a la resistencia del microorganismo a los diferentes antibióticos (1, 2, 6, 7). En Colombia aún se desconoce cuál es la tera-

pia de erradicación de primera línea teniendo en cuenta el perfil de resistencia a los diferentes antimicrobianos (13).

CASO CLÍNICO

Hombre de 68 años de edad asiste a urgencias por cuadro de 12 horas de evolución caracterizado por hematoquezia en 2 oportunidades. Refiere dolor continuo en el hemiabdomen superior y náuseas sin vómito. No hay antecedentes de relevancia o consumo de medicamentos de forma regular.

En la valoración inicial se encuentra con TA 86/52, FC 102, FR 18, sin hallazgos en el examen de abdomen o signos de hipoperfusión. Se reanimó con solución isotónica con posterior estabilidad hemodinámica. Fue llevado a colonoscopia y se encontraron restos de sangrado sin evidencia de lesiones sangrantes. Se realizó inmediatamente endoscopia de vías digestivas altas que evidenció una úlcera duodenal en el bulbo, con sangrado en capa. El test de ureasa fue positivo. ¿Cómo debe ser manejado este caso? ¿Tiene importancia en el manejo la presencia de infección por *H. pylori*?

DISCUSIÓN

Las principales etiologías de la úlcera duodenal son la infección por *H. pylori* y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (8). Las úlceras *H. pylori* y AINES negativas comprenden un grupo de etiologías dentro de las que se encuentra la enfermedad de Crohn, la enfermedad de Behcet, el síndrome de Zollinger-Ellison, las neoplasias del duodeno, la isquemia intestinal, la amiloidosis, la sarcoidosis, la gastroenteritis eosinofílica, la púrpura de Henoch-Schonlein y las infecciones por citomegalovirus, herpes simplex u otros tipos de *Helicobacter* (8, 9).

Para todas las poblaciones, se ha documentado disminución progresiva en la frecuencia de las úlceras pépticas, así como también modificación de la prevalencia de sus diferentes etiologías (4). Actualmente, a nivel mundial, *H. pylori* está presente en más del 80% de las úlceras duodenales complicadas y no complicadas; sin embargo, cada día se encuentra un aumento de la frecuencia de las úlceras secundarias al consumo de AINES, así como las que se deben a factores diferentes a estas dos causas principales (8). Las úlceras secundarias a *H. pylori* han disminuido en lugares tanto de alta como de baja prevalencia de la infección, especialmente en estas últimas y en las poblaciones más jóvenes (7, 10, 11). Estos cambios en la epidemiología probablemente están relacionados con disminución de la infección por *H. pylori* en la infancia e incremento en los tratamientos de erradicación, mayor formulación de inhibidores de la bomba de protones (IBP), así como aumento en el consumo de AINES (10, 11).

Dentro de las úlceras pépticas existe una mayor frecuencia de la infección por *H. pylori* como etiología de las úlceras duodenales en contraste a las úlceras gástricas. Las úlceras duodenales secundarias a *H. pylori* se asocian a un aumento en la secreción de ácido debida a un mayor producción de gastrina, inducida por el *H. pylori* en la región antral (7, 12). Esta secreción ácida conduce a metaplasia gástrica de la mucosa duodenal la cual es colonizada por *H. pylori* particularmente, por las cepas de mayor virulencia portadoras de los genes CagA, VacA y dupA (12, 14, 15).

Las úlceras pépticas secundarias al uso crónico de AINES se desarrollan hasta en 25% de los usuarios de estos medicamentos, a una tasa de 1 a 4% al año, de ellos 2 a 4% se complican con sangrado o perforación (3, 16). Las úlceras se presentan en mayor frecuencia en pacientes con uso de AINES a altas dosis por tiempos prolongados, pacientes ancianos y en pacientes con uso concomitante de corticoides o anticoagulantes (16).

Con la tendencia actual de cambio en la epidemiología, las úlceras pépticas *H. pylori* y AINES negativas se han encontrado hasta en un 40% y tienden a presentarse en poblaciones más ancianas y a tener una mayor tasa de recurrencia, complicaciones y muerte (7, 8). Las úlceras *H. pylori* y AINES negativas siempre se deben sospechar endoscópicamente cuando se presentan lesiones distales al bulbo, múltiples y de alta recurrencia (9). Algunas de las úlceras clasificadas en este grupo en realidad corresponden al uso no reportado de AINES por los pacientes y a limitaciones de la pruebas diagnósticas de *H. pylori*, en especial, en los pacientes con uso concomitante de IBP (8); también se ha postulado la colonización aislada del *H. pylori* al duodeno como falso negativo de las pruebas diagnósticas directas en estos casos (17).

En Colombia, en un estudio reciente se describió la epidemiología de esta condición (5), identificándose *H. pylori*, por métodos diagnósticos directos, como causa del 73% de las úlceras duodenales, los AINES se documentaron en 11,5% de los pacientes como causa exclusiva y en 29,8% de los pacientes con infección *H. pylori*; un 14,4% correspondió a úlceras *H. pylori* y AINES negativas.

ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN ÚLCERA DUODENAL

El tratamiento contra el *H. pylori* repercute directamente en la curación de la úlcera péptica, por esta razón se incluye como una de las indicaciones mandatorias de erradicación (1, 2). En una revisión de Cochrane que evaluó la utilidad del manejo de erradicación en la úlcera péptica secundaria a *H. pylori* se encontró de forma consistente, acerca de la úlcera duodenal, que este favorecía la cicatrización con un riesgo relativo (RR) de 0,66 (IC 95% 0,58-0,76) en compa-

ración al tratamiento antisecretor y un RR de 0,37 (IC 95% 0,26-0,53) comparado al placebo (18).

Eliminar la infección por *H. pylori* conlleva también a una menor incidencia de recaídas comparado con IBPs como único tratamiento, por lo cual, en las úlceras secundarias a *H. pylori* la terapia de mantenimiento con IBP no es necesaria, siempre que se verifique la eliminación de la infección (19, 20). Se ha encontrado que en pacientes en quienes se alcanza la erradicación, en contraste a quienes no la alcanzan, se obtiene la remisión para úlceras gástricas en 97,1% vs. 60,9% y para úlceras duodenales de 98% vs. 57,5% con un NNT de 4, hallazgos que son independientes del uso adjunto de AINES (21). La revisión sistemática de Cochrane no encontró diferencias significativas en la prevención de la recurrencia entre el tratamiento de erradicación y la terapia antisecretora de mantenimiento (RR 0,73 IC 95% 0,42-1,25) (18). En pacientes a quienes se erradica *H. pylori*, la recurrencia anual de la úlcera duodenal es de 1,5% (21, 22) y en estos casos, generalmente se debe a reinfección por la bacteria, más aún en países subdesarrollados donde se alcanza una tasa de reinfección de cerca de 13% por año (23-25). Teniendo en cuenta los beneficios de erradicar *H. pylori*, algunos autores sugieren el tratamiento empírico de la infección sin confirmación diagnóstica, considerando que la ausencia de corroboración de la misma con las pruebas diagnósticas no excluye del todo a esta etiología, principalmente en áreas de alta prevalencia (8); un estudio de costo efectividad realizado en España sugiere que la aproximación empírica podría ser adecuada (26). Sin embargo, en la actualidad se considera necesaria la confirmación de la infección con una prueba de alto rendimiento, teniendo en cuenta la utilidad epidemiológica de la determinación del *H. pylori* como agente etiológico y la prevención de resistencia antibiótica (13, 27).

El tratamiento contra *H. pylori* presenta dificultades por el desarrollo de resistencia a los antibióticos más frecuentemente utilizados en las terapias de erradicación. Con la triple terapia de amoxicilina, claritromicina e IBP a nivel mundial, la eficacia es menor al 80% (6), por esta razón se han incluido alternativas tales como terapias secuenciales, concomitantes y terapias con levofloxacina (27).

Los consensos internacionales sugieren el manejo de primera línea con IBP a altas dosis y amoxicilina asociada a claritromicina o metronidazol, siempre que la resistencia no exceda para claritromicina entre el 15-20% y para metronidazol del 40% (6). En Colombia, los datos de resistencia a claritromicina se encuentran entre el 17,7 al 21,7% (27, 28) y de 72 al 81% para metronidazol (13, 28-30), por lo cual, teniendo en cuenta la recomendación de Masstricht III (6), estos antibióticos no deberían utilizarse en triples terapias de primera línea.

ÚLCERA PÉPTICA SANGRANTE

Las complicaciones de la úlcera péptica se presentan en cerca del 25% de los pacientes y comprenden el sangrado, la perforación y la cicatrización con obstrucción secundaria; de estas, la úlcera sangrante es la más frecuente en un 15%, con una mortalidad de cerca del 10% (3). El 80% de las muertes se producen por causas distintas al sangrado (falla multiorgánica, complicaciones pulmonares y tumores terminales entre otras) y el 20% restante a la hemorragia (31). El sangrado es una complicación de alta recurrencia, descrita hasta en 50% de los pacientes a 10 años si no se da tratamiento de erradicación (32).

El tratamiento de la úlcera péptica sangrante incluye inicialmente la reanimación hemodinámica, utilización de IBPs en altas dosis y endoscopia digestiva alta diagnóstica y terapéutica (cuando esté indicada) (33-36). Los objetivos de la estabilización hemodinámica son, en primer lugar, recuperar la volemia perdida utilizando soluciones de cristaloides, así como restablecer la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre mediante transfusiones de glóbulos rojos cuando sea necesario (hemoglobina de 7 mg/dL o menor) (34). La utilización de IBPs pre-endoscopia se recomienda para todos los pacientes, ya que reduce de manera significativa la severidad del sangrado y la necesidad de terapia endoscópica, aunque solo reduce modestamente el riesgo de resangrado y no modifica la mortalidad (34, 35). La endoscopia temprana (dentro de 24 horas), es fundamental y se recomienda para la mayoría de los pacientes (33-36). El objetivo de la endoscopia es determinar la etiología del sangrado, su localización y su control, con lo que se ha demostrado reducción de la mortalidad, del resangrado y de la necesidad de cirugía (37). La endoscopia digestiva permite identificar la etiología y localización del sangrado en el 95% de los pacientes, aunque solo en el 25% es necesaria la hemostasia endoscópica (35). Otro objetivo de la endoscopia temprana es estratificar el riesgo del paciente (33-36). En la actualidad se disponen de múltiples métodos hemostáticos endoscópicos e incluyen sustancias esclerosantes, vasoconstrictoras (adrenalina) o procoagulantes, métodos térmicos y dispositivos mecánicos (33-36). El uso de adrenalina (dilución 1:10.000), como vasoconstrictor, ha demostrado ser efectivo en detener el sangrado en la mayoría de los pacientes; sin embargo, como único tratamiento es menos eficaz para evitar el resangrado, por lo cual el estándar actual es combinarla con un segundo procedimiento (método dual) bien sea de inyección (alcohol, trombina o fibrina), métodos térmicos de contacto o clips (33-36). En una revisión sistemática de Cochrane se encontró que el uso de dos métodos hemostáticos permite una reducción en la recurrencia de hemorragia del 18,8% al 10,4% (NNT = 11), necesidad de cirugía de urgencia

del 10,8% al 7,1% (NNT = 27) y de la mortalidad del 5% al 2,5% (NNT = 40) (36). La endoscopia de revisión (“second look”), no se recomienda en la actualidad (33-35). Altas dosis de IBPs por vía intravenosa poshemostasia endoscópica, durante las primeras 72, disminuyen de manera significativa el resangrado, la cirugía y la mortalidad (38).

El rol actual de la cirugía en la úlcera duodenal complicada con sangrado es como la terapia de salvamento al manejo endoscópico fallido; una alternativa a este tipo de manejo es la embolización por angiografía (33).

La infección por *H. pylori* tiene una menor prevalencia en las úlceras complicadas respecto a las no complicadas, siendo de aproximadamente 60 a 70%; este fenómeno podría deberse a que las pruebas directas disminuyen su sensibilidad por el sangrado (8). No obstante la aparente menor relación con la infección en este escenario, se ha demostrado que las úlceras complicadas se benefician igualmente de la terapia de erradicación (39). La revisión de Cochrane dirigida a evaluar la utilidad del tratamiento de erradicación en la recurrencia del sangrado encontró que en los pacientes con úlcera duodenal se consigue una reducción del riesgo de 20% a 2,9% (NNT= 7) con una asociación en RR de 0,22 (IC 95% 0,12-0,40); cuando se compara la administración de IBP en mantenimiento con la erradicación de *H. pylori* en la prevención de sangrado se encuentra una asociación a favor del tratamiento de erradicación con una reducción absoluta del riesgo de 0,05% (NNT= 20) y un RR de 0,27 (IC 95% 0,09-0,77) (32).

VERIFICACIÓN DE LA ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN ¿POR QUÉ?

La importancia de determinar la erradicación de la infección por *H. pylori* tiene justificación en la evaluación epidemiológica de la falla terapéutica y de la resistencia asociada, así como de la necesidad de instaurar un manejo de segunda línea para garantizar la erradicación y evitar las complicaciones por la infección. En el tratamiento de la úlcera duodenal la erradicación debe verificarse ya que el éxito del tratamiento se encuentra directamente asociado a la eliminación del *H. pylori*.

Para el diagnóstico de la persistencia de la infección por *H. pylori* posterior al tratamiento se dispone de pruebas directas o invasivas y pruebas no invasivas. En el consenso Maastricht III (6) se sugiere la verificación de la erradicación a las cuatro semanas a través de pruebas no invasivas, a excepción de los casos en los que se indica revaloración directa por endoscopia; para los casos de úlcera duodenal, debido a que su etiología es generalmente benigna, no es necesaria la evaluación directa.

Dentro de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de *H. pylori* se encuentra el test respiratorio urea (TRU), la determinación de antígenos fecales y las pruebas inmunológicas; de estas pruebas solo se recurre al TRU y a los antígenos fecales para la confirmación de la erradicación ya que las inmunológicas tienden a permanecer positivas por años (6).

El TRU revela la presencia de *H. pylori* basándose en la capacidad de desdoblar urea por la bacteria, la cual resulta en la producción de amonio y CO₂; la prueba detecta la formación de CO₂ por actividad de la ureasa al sensor isótopos C13 y C14 ingeridos. En la detección postratamiento de la infección se ha establecido para esta prueba una sensibilidad de 96% (IC 95% 93-98%) con una especificidad de 99% (IC 95% 98-99%) (39). El TRU se ha definido como el *gold standard* para evaluar la erradicación, no obstante, pero debido al costo de esta prueba en la evaluación rutinaria de la erradicación, la guía americana recomienda una verificación selectiva en pacientes con dispepsia persistente, con linfoma MALT, con resección de cáncer gástrico temprano y con úlcera péptica (1); dentro de las úlceras pépticas la determinación de la erradicación se ha intentado limitar únicamente a las úlceras con complicación (41).

La detección de antígenos fecales es una alternativa diagnóstica de mayor disponibilidad y menor costo (6). En el mercado se dispone de los métodos Premier Platinum HpSA (anticuerpos policlonales por ELISA), IDEIA HpStAR (anticuerpos monoclonales por ELISA) e ImmunoCard HpSA STAT (test rápido de inmunoensayo por inmunocromatografía), de estas pruebas las basadas en anticuerpos monoclonales poseen un mejor rendimiento en la evaluación posterior al tratamiento contra *H. pylori* (41, 42). La prueba IDEIA HpStAR alcanza una sensibilidad de alrededor del 87 a 100% con una especificidad del 95 a 100%, mientras que las pruebas Premier Platinum HpSA e ImmunoCard solamente poseen una sensibilidad de cerca de 75 a 94% con especificidad de 91 a 100% (40, 42-44). La utilidad de estas pruebas puede afectarse por el mal procesamiento de la muestra, el uso concomitante de IBP o por la presencia de sangrado gastrointestinal (44).

CONCLUSIONES

La infección por *H. pylori* posee una estrecha relación con el desarrollo de la úlcera duodenal, complicada y no complicada, siendo la principal etiología de esta condición. En la literatura se ha evidenciado la importancia del tratamiento de la infección para obtener la curación de la úlcera así como para evitar su recurrencia, por lo cual los tratamientos de erradicación son un pilar fundamental en el éxito terapéutico. El perfil de resistencia de la bacteria en

nuestra población hace imperiosa la necesidad de establecer terapias que permitan la erradicación de esta infección.

La verificación de la erradicación es una práctica que debe implementarse para garantizar la recuperación del tejido y evitar las complicaciones de la úlcera duodenal cuando persiste la presencia de *H. pylori*. Por el costo del TRU, la determinación de antígenos fecales es una alternativa útil en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825.
2. McKoll KEL. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1597-1604.
3. Shiotani A, Graham DY. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. *Med Clin N Am* 2002; 86: 1447-1466.
4. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 938-946.
5. Otero W, Gómez M, Ruiz X. Etiología de las úlceras duodenales en una población colombiana. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 266-271.
6. 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 Maastricht III consensus report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
7. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461.
8. Gisbert JP, Calve X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 791-815.
9. McColl K. How I manage *H. pylori*-negative, NSAID/aspirin-negative peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 190-193.
10. Pérez-Aisa MA, Del Pino D, Siles M, Lanás A. Clinical trends in ulcer diagnosis in a population with high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 65-72.
11. Sadic J, Borgström A, Manjer J, Toth E, Lindell G. Bleeding peptic ulcer – time trends in incidence, treatment and mortality in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 392-398.
12. Walker NN, Crabtree JE. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of duodenal ulceration. *Annals New York academy of sciences* 2006; 859: 96-111.
13. Trespalacios AA, Otero W, Mercado M. Resistencia de *Helicobacter pylori* a Amoxicilina, Metronidazol y Claritromicina en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 31-54.
14. Pietroiusti A, Luzzi I, Gomez MJ, Magrini A, Bergamaschi A, Forlini A, Galante A. *Helicobacter pylori* duodenal colonization is a strong risk factor for the development of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 909-915.
15. Figura N. Identifiable *Helicobacter pylori* strains or factors important in the development of duodenal ulcer disease. *Helicobacter* 1997; 2 Suppl 1: S3-S12.
16. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-738.
17. Pietroiusti A, Forlini A, Magrini A, Galante A, Bergamaschi A. Isolated *H. pylori* duodenal colonization and idiopathic duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 55-61.
18. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Tratamiento de erradicación de la úlcera péptica en pacientes con pruebas positivas para el *Helicobacter pylori* (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus 2008; 2.
19. Colin R. Duodenal ulcer healing with 1-week eradication triple therapy followed, or not, by anti-secretory treatment: a multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1157-1162.
20. Kim JS, Kim SG, Choi IJ, Park MJ, Kim BG, Jung HC, Song IS. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on duodenal ulcer scar in patients with no clinical history of duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 275-280.
21. Leodolter A, Kulig M, Braschà H, Meyer-Sabellekà W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949-1958.
22. Miwa H, Sakaki N, Sugano K, Sekine H, Higuchi K, Uemura N, et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter* 2004; 9: 9-16.
23. Niv Y. *H. pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1477-1478.
24. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: Meta-analysis of 13 C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008; 13: 56-61.
25. Eisig JN, Zaterka S, Silva FM, Malfertheiner P, Mattar R, Rodriguez TN, et al. *Helicobacter pylori* recurrence in patients with duodenal ulcer: Clinical, endoscopic, histologic, and genotypic aspects. A 10-year brazilian series. *Helicobacter* 2006; 11: 431-435.
26. García-Altés A, Jovell AJ, Serra-Prat M, Aymerich M. Management of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1631-1638.
27. Otero W, Trespalacios AA, Otero E. *Helicobacter pylori*: Tratamiento actual. Un importante reto en gastroenterología. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 279-292.
28. Trespalacios A, Diaz G, Mercado M, Munoz A, Navarro J. Abstract no.: P130 Pattern of susceptibility to clarithromycin, amoxicillin, and metronidazole in colombian patients infected with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007; 12: 452.
29. Trespalacios AA, Otero W, Mercado M. Resistencia de *Helicobacter pylori* a metronidazol, claritromicina y amoxicilina en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25: 31-38.

30. Henao SC, Otero W, Ángel LA, Martínez JD. Resistencia primaria a metronidazol en aislamientos de *Helicobacter pylori* en pacientes adultos de Bogotá, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 10-15.
31. Lanas A. Upper GI bleeding-associated mortality: challenges to improving a resistant outcome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 90-2.
32. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Domínguez-Muñoz JE. Tratamiento de erradicación del *H. pylori* versus tratamiento antisecretores sin erradicación (con o sin tratamiento antisecretores de mantenimiento prolongado) para la prevención de hemorragias recurrentes por úlcera péptica (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; 2.
33. Cheung F, Lau J. Management of massive peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38: 231-243.
34. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101-13.
35. Cappell MS. Therapeutic endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. Advance online publication 9 march 2010: 1-16.
36. Lau J, Sung J. From endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers: strategies to prevent and treat recurrent bleeding. *Gastroenterology* 2010; 138: 1252-54.
37. Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Inyección de epinefrina versus inyección de epinefrina y un segundo método endoscópico en úlceras sangrantes de alto riesgo (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus* 2008; 2.
38. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin gastroenterol hepatol* 2009; 7: 33-47
39. Bose AC, Kate V, Ananthkrishnan N, Parija SC. *Helicobacter pylori* eradication prevents recurrence after simple closure of perforated duodenal ulcer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 345-348.
40. Carreño Y, Mercado M, Trespalacios A, Otero W. Comparación de la prueba de antígenos fecales (Elisa) y test de aliento de la urea frente a histología para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*: Revisión sistemática de la literatura. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 373-381.
41. Geneà E, Calvet X, Azagra R. Diagnosis of *Helicobacter pylori* after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers—a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 433-442.
42. Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7340-7344.
43. Veijola L, Oksanen A, Löfgren T, Sipponen P, Karvonen A, Rautelin H. Comparison of three stool antigen tests in confirming *Helicobacter pylori* eradication in adults. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2005; 40: 395-401.
44. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2004; 9: 347-368.