

Prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica mediante la erradicación de *Helicobacter pylori*

J.P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva alta es una causa importante de morbilidad y mortalidad, y es responsable de un considerable consumo de recursos sanitarios¹. La úlcera péptica es la principal causa de hemorragia gastrointestinal¹. Se ha estimado que aproximadamente un 2-3% de los pacientes diagnosticados de úlcera duodenal que no reciben tratamiento antisecretor de mantenimiento sufrirán una recidiva hemorrágica durante cada año de seguimiento, lo que implica un riesgo acumulativo de sangrado de aproximadamente el 10-14% al cabo de 5 años². Además, los pacientes que ya han sufrido una hemorragia digestiva por úlcera péptica tienen un mayor riesgo de padecer un nuevo sangrado, en comparación con los pacientes con enfermedad ulcerosa no complicada. De este modo, entre los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal, aproximadamente un tercio tendrá una recidiva hemorrágica en los siguientes 1-2 años, y un 40-50% dentro de los siguientes 10 años, si no se administra ningún tratamiento después de haber logrado la cicatrización ulcerosa^{3,4}. Además, los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica tienen una tasa de mortalidad que oscila entre el 5 y el 10%, porcentaje que se ha mantenido estable durante los últimos 50 años a pesar de los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos, el desarrollo de la endoscopia diagnóstica y terapéutica y la disponibilidad de unidades de cuidados intensivos^{1,5,6}.

El tratamiento antisecretor de mantenimiento a largo plazo ha sido la estrategia estándar para prevenir la recidiva hemorrágica en los pacientes con un episodio previo de sangrado digestivo por úlcera péptica, a pesar de que tan sólo

2 estudios aleatorizados han analizado específicamente dicha opción en los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica^{7,8}. En el primer estudio no se observaron diferencias significativas en las tasas de recidiva hemorrágica con el tratamiento de mantenimiento con ranitidina y placebo, si bien el número de episodios de sangrado fue tan reducido que hacía difícil demostrar los beneficios del tratamiento⁷; el segundo estudio evidenció una disminución significativa en el número de episodios de hemorragia digestiva entre los pacientes que recibieron tratamiento antisecretor de mantenimiento (con ranitidina), en comparación con los tratados con placebo⁸.

La infeción por *Helicobacter pylori* es el factor etiológico principal de la enfermedad ulcerosa péptica⁹. No obstante, y a pesar de que se ha establecido de forma incontrovertible el papel del microorganismo en la úlcera péptica no complicada¹⁰, la relación precisa entre el *H. pylori* y la enfermedad ulcerosa complicada con hemorragia digestiva no ha sido evaluada con el mismo detalle¹¹. Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* reduce considerablemente las tasas de recurrencia ulcerosa¹². Por tanto, parece lógico suponer que la curación de esta bacteria es también una estrategia efectiva para prevenir la recurrencia de la hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal. En 1994, el panel de expertos de la Conferencia de Consenso del National Institute of Health (NIH) americano estableció que, si bien los estudios preliminares indicaban que la erradicación de *H. pylori* prevenía la hemorragia digestiva por úlcera péptica de modo similar a como lo hacía el tratamiento antisecretor de mantenimiento, la administración de este último se consideraba «prudente» para dichos pacientes –a pesar de haberse comprobado la erradicación– hasta que se confirmaran los estudios publicados, dado el alto riesgo asociado con la recidiva hemorrágica¹³. Dos años más tarde, en 1996, la nueva versión de dicha Conferencia no fue más allá y se limitó a concluir que «varios estudios indican que la erradicación de *H. pylori* reduce también la recurrencia de complicaciones ulcerosas, pero la magnitud de dicha reducción debe ser aún establecida de manera sólida»¹⁴.

Esta revisión ha sido realizada en parte gracias a una beca concedida por el Instituto de Salud Carlos III (C03/02).

Correspondencia: Dr. J.P. Gisbert.
 Playa de Mojácar, 29. Urb. Bonanza. 28669 Boadilla del Monte. Madrid.
 España.
 Correo electrónico: gisbert@meditex.es

Recibido el 11-01-2005; aceptado para su publicación el 11-01-2005.

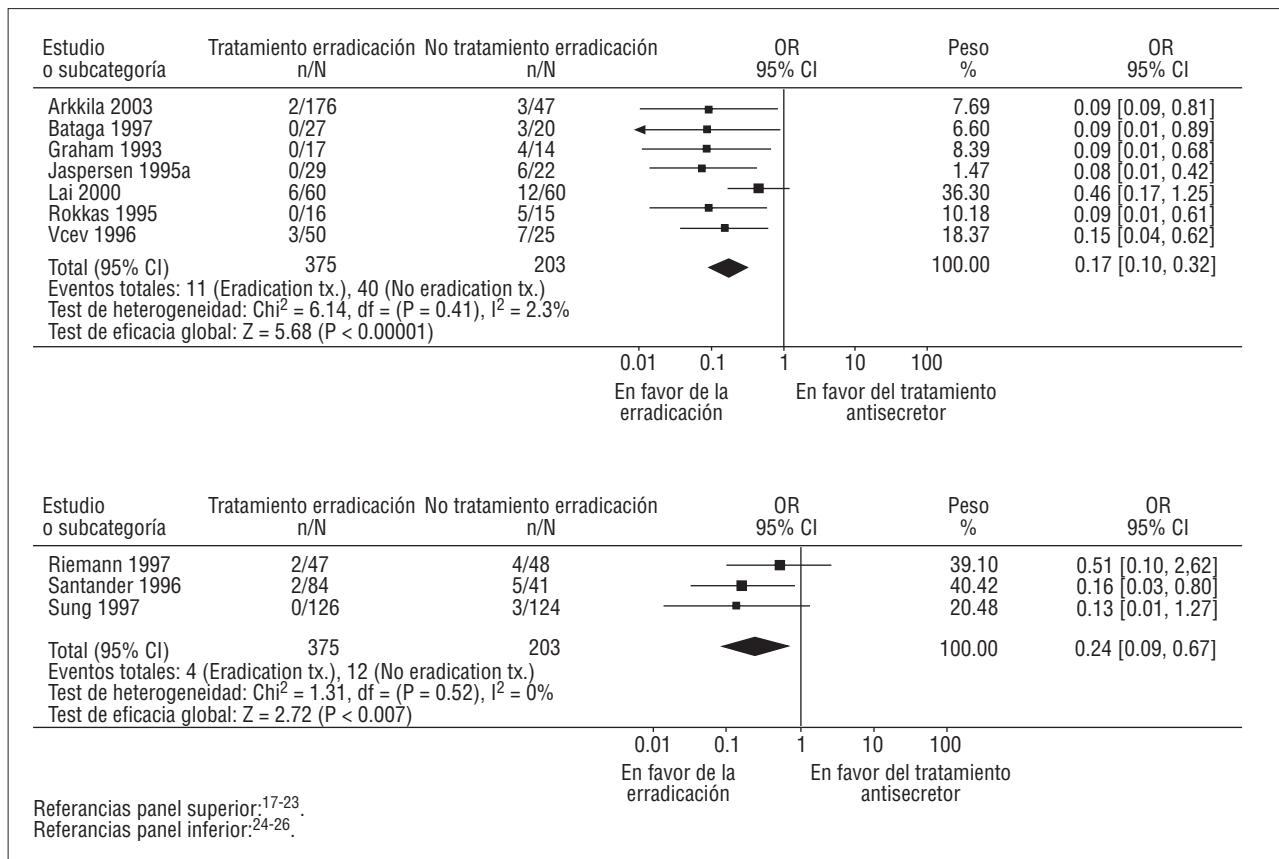


Fig. 1. Metaanálisis de los estudios que comparan el tratamiento erradicador frente al no erradicador, sin tratamiento antisecretor de mantenimiento (panel superior) o con tratamiento antisecretor de mantenimiento (panel inferior).

Si bien diversos autores han administrado tratamiento erradicador de *H. pylori* a pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva por úlcera péptica con la intención de prevenir la recurrencia de dicha hemorragia, sólo unos pocos estudios han incluido un grupo control con tratamiento antisecretor (no erradicador). Además, el número de pacientes incluidos en estos estudios de «erradicación» ha sido escaso y, dado que la incidencia de episodios de recidiva hemorrágica es relativamente baja (sobre todo cuando se prescribe un tratamiento antisecretor de mantenimiento y el seguimiento es limitado), las diferencias de eficacia entre los grupos pueden no hacerse evidentes en los estudios individuales debido a un problema de potencia estadística. Por tanto, se desconoce la verdadera eficacia de la erradicación de *H. pylori* en la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica.

El objetivo del presente trabajo es revisar el papel que desempeña la erradicación de *H. pylori* en la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica, por lo que se intentará responder a las siguientes preguntas: a) el tratamiento erradicador de *H. pylori* ¿es igual, más o menos efectivo que el tratamiento antisecretor para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica?; b) ¿cuáles son las posibles causas que podrían explicar la recidiva hemorrágica a pesar de administrar tratamiento erradicador?; c) ¿es necesario el tratamiento de mantenimiento con antis-

cretores después de haber erradicado la infección por *H. pylori*?; d) ¿cuáles son las ventajas del tratamiento erradicador frente al antisecretor?; e) ¿debe confirmarse la presencia de *H. pylori* antes de administrar tratamiento erradicador en los pacientes que han sufrido una hemorragia digestiva por úlcera péptica?, y f) ¿debe comprobarse la erradicación de *H. pylori* después de haber prescrito tratamiento antibiótico?

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo esta revisión se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en Internet hasta enero de 2005, empleando el motor de búsqueda PubMed. Se utilizaron los siguientes descriptores o palabras clave (en todos los campos de búsqueda): *pylori AND (bleeding or hemorrhage or haemorrhage)*. Asimismo, se revisaron las referencias bibliográficas incluidas en las revisiones identificadas sobre la relación entre *H. pylori* y hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal, así como las referencias empleadas en los artículos seleccionados. Se incluyeron artículos publicados en cualquier idioma. Se seleccionaron los estudios en que se evaluaba el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica.

TRATAMIENTO ERRADICADOR FRENTE A ANTISECRETOR EN LA PREVENCIÓN DE LA RECIDIVA HEMORRÁGICA

La primera pregunta que deberíamos responder es si el tratamiento erradicador de *H. pylori* es igual, más o menos efectivo que el tratamiento antisecretor (seguido o no por antisecretores de mantenimiento) para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Muy recientemente se ha publicado una revisión sistemática y un metaanálisis, siguiendo la metodología de la Colaboración Cochrane, en el que se compara precisamente ambas alternativas^{15,16}. Se incluyeron 7 estudios con un total de 578 pacientes en el primer metaanálisis: el porcentaje promedio de recidiva hemorrágica en el grupo de tratamiento erradicador de *H. pylori* fue del 2,9%, y en el grupo de tratamiento no erradicador sin posterior administración de antisecretores de mantenimiento fue del 20% (*odds ratio [OR]* = 0,17; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,10-0,32) (fig. 1, panel superior)¹⁷⁻²³. En el segundo metaanálisis se incluyeron 3 estudios con un total de 470 pacientes: el porcentaje promedio de recidiva hemorrágica en el grupo de tratamiento erradicador fue del 1,6%, y en el grupo de tratamiento no erradicador, en este caso seguido de la administración de antisecretores de mantenimiento, fue del 5,6% (*OR* = 0,25; IC del 95%, 0,08-0,76) (fig. 1, panel inferior)²⁴⁻²⁶. Esta ventaja se expresa, de forma más intuitiva, mediante un número necesario a tratar (NNT) para prevenir un episodio de recidiva hemorrágica de sólo 7 cuando el tratamiento erradicador se compara con la terapia antisecretora de cicatrización, y algo mayor de 20 cuando se compara con el tratamiento antisecretor de mantenimiento a largo plazo (fundamentalmente porque el riesgo de resangrado con esta última estrategia terapéutica es relativamente bajo), lo que coincide con los resultados de una revisión previa²⁷. En resumen, de los resultados mencionados se deduce que el tratamiento erradicador es más efectivo que el tratamiento antisecretor –ya sea con o sin antisecretores de mantenimiento a largo plazo– para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Por consiguiente, la presencia de infección por *H. pylori* debería evaluarse en todos los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica y prescribirse tratamiento erradicador a los que estén infectados.

No obstante, es preciso hacer notar que el mencionado metaanálisis^{15,16} tiene algunas limitaciones. En primer lugar, los estudios incluidos son relativamente pequeños, ninguno fue a doble ciego (la calidad de los estudios fue baja) y, además, el período de seguimiento estuvo limitado a un solo año en la mayoría de los casos. Con respecto a este último punto, está aún por demostrar si los efectos ventajosos de la erradicación del *H. pylori* se mantienen en un futuro más lejano, principalmente porque, como se comentará más adelante, la reinfección por *H. pylori* podría representar un problema en el tratamiento a largo plazo. En segundo lugar, los estudios incluidos en el metaanálisis mencionado no fueron similares en cuanto al tipo de tratamiento erradicador de *H. pylori*; sin embargo,

parece que el efecto profiláctico de la erradicación de *H. pylori* sobre la recurrencia hemorrágica depende fundamentalmente, o quizás exclusivamente, de la capacidad del tratamiento de erradicar la infección, hipótesis que se ve apoyada por los resultados obtenidos con muchos y muy diversos regímenes antibióticos. En tercer lugar, el tratamiento antisecretor de mantenimiento también difirió según los distintos estudios; así, mientras que algunos autores prescribieron antagonistas de los receptores H₂, otros utilizaron inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, los hallazgos del metaanálisis fueron estadísticamente homogéneos, lo que sugiere que es razonable combinar los resultados de los diversos estudios.

RECIDIVA HEMORRÁGICA POR ÚLCERA PÉPTICA A PESAR DE ADMINISTRAR TRATAMIENTO ERRADICADOR: POSIBLES CAUSAS

Aunque la prescripción de tratamiento erradicador de *H. pylori* elimina la mayoría de las recidivas hemorrágicas por úlcera péptica, la protección frente a esta complicación ulcerosa no siempre es completa; se han sugerido diversas posibilidades para explicar este hecho:

1. Dado que los regímenes antibióticos no poseen una eficacia del 100% para tratar la infección por *H. pylori*, los fracasos erradicadores pueden explicar, obviamente, algunas de las recidivas hemorrágicas. Por ejemplo, en el estudio realizado por Lai et al²¹, 4 de los 6 pacientes que sufrieron una recidiva hemorrágica, a pesar de haber recibido terapia erradicadora, seguían siendo *H. pylori* positivos tras el tratamiento. En el estudio llevado a cabo por Vcev et al²³, el tratamiento erradicador no había logrado eliminar la infección en los 3 pacientes que sufrieron una recidiva hemorrágica. De este modo, cuando estos 7 pacientes con infección persistente fueron excluidos del metaanálisis previamente mencionado^{15,16}, la tasa de recidiva hemorrágica en el grupo que recibió tratamiento erradicador fue de tan sólo el 1%. Por tanto, en caso de que fracasara un primer tratamiento erradicador, deberá prescribirse un segundo, e incluso un tercero. Así, puede lograrse finalmente la erradicación de *H. pylori* en la práctica totalidad de los pacientes si se administran varios tratamientos erradicadores consecutivos²⁸. No obstante, siempre puede quedar un mínimo porcentaje de pacientes ulcerosos con un estado hipersecretor o con verdaderas úlceras idiopáticas (no relacionadas con *H. pylori*), en los que podría llegar a producirse un resangrado a pesar de haber erradicado el microorganismo. En cualquier caso, esta última situación parece demasiado excepcional como para justificar el empleo sistemático de tratamiento antisecretor de mantenimiento tras la erradicación de *H. pylori*^{4,29}.

2. Dado que la recurrencia de la infección por *H. pylori* parece ser una causa importante de la recidiva posterior de la enfermedad ulcerosa y, por tanto, de sus complicaciones hemorrágicas³⁰, el estudio de la incidencia de las reinfecciones es una cuestión relevante. De este modo, una elevada tasa de recurrencia de la infección por *H. pylori* podría

contrarrestar los efectos beneficiosos que se deberían asociar con la erradicación del microorganismo. En el primero de los metaanálisis previamente mencionado^{15,16}, uno de los pacientes que sufrió una recidiva hemorrágica, incluido en el estudio de Lai et al²¹, presentó recurrencia de la infección en dicho momento. En el segundo metaanálisis, la recurrencia de *H. pylori* se identificó en 2 pacientes con recidiva hemorrágica incluidos en el estudio llevado a cabo por Santander et al²⁵. Otros estudios han evidenciado igualmente episodios de resangrado en pacientes con reinfección³¹. Afortunadamente, la recurrencia de la infección por *H. pylori* parece ser un episodio poco frecuente en los países desarrollados^{30,32,33} y, por tanto, es probable que la erradicación inicial de la bacteria confiera una protección prolongada frente a la recidiva ulcerosa y hemorrágica. Sin embargo, en las regiones en que la tasa de reinfección es mayor, como ocurre en algunos países en vías de desarrollo, la recidiva hemorrágica tras la erradicación de *H. pylori* podría constituir un problema relevante.

3. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) probablemente explique la mayoría de las recidivas hemorrágicas que se producen a pesar de la erradicación del *H. pylori*. Así, el empleo de estos fármacos parece justificar algunos de los episodios de resangrado descritos en diversos estudios^{21,24,34}. De este modo, al realizar un subanálisis excluyendo a los pacientes que tomaban AINE en el momento de la recidiva hemorrágica, en el grupo que recibió tratamiento erradicador de *H. pylori* se evidenció una tasa de resangrado del 2,7% (primer metaanálisis) y el 0,78% (segundo metaanálisis)^{15,16}. Si bien al excluir del análisis a los pacientes que utilizan AINE se obtienen datos más precisos acerca de la verdadera eficacia de la erradicación de *H. pylori* sobre la prevención de la recidiva hemorrágica, es evidente que en la práctica clínica un numeroso grupo de pacientes utiliza estos fármacos. Dado que la investigación clínica, a diferencia de la básica, tiene como fundamento la practicidad clínica más que el mero conocimiento, deberíamos considerar los resultados «reales» (incluidos los pacientes que utilizan AINE) como reflejo más fiel de lo que ocurrirá en la población en cuestión³⁵.

¿ES NECESARIO EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON ANTISECRETORES DESPUÉS DE HABER ERRADICADO LA INFECCIÓN?

La decisión de si es conveniente continuar o detener el tratamiento antisecretor de mantenimiento en los pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva por úlcera péptica y erradicación previa de *H. pylori* dependerá de la verdadera eficacia del tratamiento erradicador para prevenir la recidiva hemorrágica. En la tabla I se resume la incidencia de resangrado en diversos estudios que incluyen a pacientes en que se ha confirmado la erradicación de *H. pylori* y que fueron seguidos sin administrar tratamiento antisecretor de mantenimiento^{17-26,31,34,36-53}. En resumen, de los 1.650 pacientes en que se había erradicado la infección, la tasa de recidiva hemorrágica (media ponderada) fue del 1,3%. No obstante, dado que la duración del seguimiento oscila notablemente entre los diversos estu-

dios, se han incluido también en la tabla I los períodos de seguimiento de cada uno y se ha calculado la incidencia de recidiva hemorrágica anual respectiva (por paciente y año de seguimiento). Así, considerando todos los estudios, se ha llevado a cabo un seguimiento total de 2.886 pacientes-año. Se objetivaron 21 recidivas hemorrágicas entre los pacientes con erradicación exitosa de la bacteria, a partir de lo cual se calcula una recurrencia anual del 0,8% (por paciente y año de seguimiento).

Recientemente se ha publicado un estudio en el que los pacientes con úlcera péptica sangrante eran aleatorizados, tras la erradicación de la infección por *H. pylori*, a recibir tratamiento de mantenimiento con antiácidos, antisecretores, bismuto o placebo⁵¹. Durante un seguimiento de casi 5 años no se constató ningún episodio de recidiva hemorrágica en ninguno de los grupos terapéuticos, ni siquiera en el que recibió placebo. Otro estudio con un diseño aleatorizado y doble ciego comparó, una vez que se había confirmado la erradicación de *H. pylori*, la administración de antisecretores (antagonistas H₂) frente a placebo y demostró una incidencia similar (menor del 1%) en ambos grupos⁵². Estos alentadores resultados han sido corroborados en nuestro medio, donde un reciente estudio multicéntrico español⁵⁴ ha incluido a 111 pacientes que han completado al menos 1 año de seguimiento tras haber presentado una hemorragia digestiva por úlcera péptica y haberse confirmado la erradicación de *H. pylori*, tras lo cual no se prescribió ningún fármaco. Se observó un único episodio de recidiva hemorrágica en 1 paciente al año de seguimiento (lo que supone una incidencia del 0,56% por paciente y año de seguimiento), evento que ocurrió tras la ingesta de AINE. De estos datos se deduce que, aunque la desaparición de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas por úlcera péptica, los AINE pueden originar un nuevo episodio de sangrado en los pacientes *H. pylori* negativos.

En resumen, la probabilidad de sufrir una recidiva hemorrágica tras erradicar la infección por *H. pylori* es menor del 1% anual, lo cual aboga en contra de la necesidad de prescribir un tratamiento antisecretor de mantenimiento en estos casos^{4,29,55}. Dos estudios aleatorizados recientes^{42,48} han realizado una comparación directa, después de administrar antibióticos y confirmar la erradicación de *H. pylori*, entre 2 estrategias: tratamiento antisecretor de mantenimiento a largo plazo y ausencia de dicho tratamiento. Los autores no encontraron diferencias significativas en las tasas de recidiva hemorrágica. Por último, es preciso destacar que el efecto protector de la erradicación de *H. pylori* parece mantenerse durante el seguimiento, al menos a medio plazo, ya que se han descrito tasas de recidiva hemorrágica del 0% incluso después de los 24 meses en diversos estudios^{36,44,45,48}.

VENTAJAS DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR FRENTES AL ANTISECRETOR

Hay múltiples ventajas asociadas con el tratamiento erradicador de *H. pylori*, en comparación con el tratamiento

TABLA I. Incidencia de recidiva hemorrágica en pacientes en quienes se ha erradicado *H. pylori* y sin tratamiento antisecretor de mantenimiento

Autor	N.º de pacientes	Seguimiento medio (meses)	Resangrado (%)	Seguimiento (pacientes-año)	Recidiva hemorrágica anual (%)
Amendola et al ³⁶	42	24	0 (0)	84	0
Arkkila et al ¹⁷	176	12	2 (1,1)	176	1,1
Bataga et al ¹⁸	—	12	0 (0)		
Capurso et al ⁵³	83	36	3 (3,3)	249	1,3
Di Mario et al ³⁷	40	21	0 (0)	70	0
Fakhreih et al ³⁸	61	12	3 (4,9)	61	4,9
Gisbert et al ³⁹	111	12	0 (0)	111	0
Graham et al ¹⁹	13	12	0 (0)	13	0
Huelin et al ³⁴	80	18	1 (1,2)	120	0,8
Jaspersen et al ²⁰	24	12	0 (0)	24	0
Jaspersen et al ³¹	29	12	1 (3,4)	29	3,4
Jensen et al ⁵²	171	24	1 (0,6)	342	0,3
Krizman et al ⁴⁰	33	17	0 (0)	47	0
Labenz et al ⁴¹	42	17	0 (0)	59	0
Lai et al ²¹	41	53	2 (4,9)	177	3,4
Lai et al ⁴²	29	11	0 (0)	27	0
Lee et al ⁴³	92	15	0 (0)	115	0
Liu et al ⁵¹	26	56	0 (0)	121	0
Loperfido et al ⁴⁴	38	24	0 (0)	76	0
Macri et al ⁴⁵	21	48	0 (0)	84	0
Pamos et al ⁴⁶	31	18	0 (0)	46	0
Pazzi et al ⁴⁷	39	47	4 (10,3)	153	2,6
Pellicano et al ⁴⁸	46	47	0 (0)	180	0
Pica et al ⁴⁹	6	12	0 (0)	6	0
Riemann et al ²⁴	42	19	2 (4,8)	66	3
Rokkas et al ²²	13	12	0 (0)	13	0
Santander et al ²⁵	84	12	2 (2,4)	84	2,4
Sung et al ²⁶	108	12	0 (0)	108	0
Vcev et al ²³	36	12	0 (0)	36	0
Vergara et al ⁵⁰	93	27	0 (0)	209	0
Total	1.650		21 (1,3)	2.886	0,8

antisecretor de mantenimiento a largo plazo, en pacientes con antecedentes de hemorragia por úlcera péptica. En primer lugar, como se ha revisado previamente, la primera estrategia es más efectiva que la segunda. Además, algunos estudios sugieren que la administración continua de antagonistas H₂ induce una tolerancia farmacológica, con la consiguiente disminución del efecto de estos fármacos sobre la secreción ácida gástrica⁵⁶.

En segundo lugar, una desventaja del tratamiento antisecretor de mantenimiento es que exige un cumplimiento a largo plazo por parte de los pacientes, lo que puede ser difícil, especialmente cuando, como ocurre en el caso que nos ocupa, no se producen síntomas (hemorragia).

En tercer lugar, es evidente que para los pacientes es más práctico y sencillo recibir un tratamiento de 7-10 días con antibióticos que muchos años de tratamiento antisecretor continuo. Por tanto, aun cuando las 2 alternativas de tratamiento, erradicador y antisecretor, fueran equivalentes en

términos de eficacia, parece evidente optar por un tratamiento de unos pocos días de duración en lugar de otro que exige un cumplimiento diario a largo plazo.

En cuarto y último lugar, el tratamiento de mantenimiento con antisecretores es costoso. El coste del tratamiento erradicador con antibióticos es menor que el del tratamiento a largo plazo con fármacos antisecretores, fundamentalmente porque la inversión económica que implica el primero no es acumulativa, como ocurre con el segundo^{57,58}. Sharma et al²⁷ compararon el tratamiento erradicador de *H. pylori* con otros enfoques dirigidos a prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. El análisis de decisión efectuado, basado en un modelo de minimización de costes, demostró que el tratamiento de la infección por *H. pylori* representa la estrategia menos costosa, a menos que la incidencia de recidiva hemorrágica tras el tratamiento erradicador fuera mayor del 6% o el coste de los métodos empleados para confirmar la erradicación fuera mayor de 741 dólares.

¿DEBE CONFIRMARSE LA PRESENCIA DE *H. PYLORI* ANTES DE ADMINISTRAR TRATAMIENTO ERRADICADOR?

La actitud clásicamente recomendada consiste en confirmar la infección por *H. pylori* en todo paciente con úlcera péptica sangrante antes de administrar tratamiento erradicador^{59,60}. La prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con hemorragia por úlcera péptica es muy elevada en nuestro medio. En concreto, en la úlcera duodenal la prevalencia es superior al 95% si se excluye a los pacientes con uso concomitante de AINE^{11,61,62}. Cuando la prevalencia de *H. pylori* es muy alta, como ocurre en estos casos, un test diagnóstico negativo no debería excluir definitivamente la presencia de infección, a pesar de que su sensibilidad fuera elevada. Así, si el 95% de los pacientes (con hemorragia digestiva por úlcera péptica) estuviera realmente infectado y la sensibilidad del test diagnóstico fuera del 95%, el valor predictivo negativo sería de tan sólo el 50%. Por otra parte, se ha descrito una menor exactitud (fundamentalmente una menor sensibilidad) de los métodos diagnósticos de *H. pylori* –especialmente el test rápido de la ureasa– en el contexto de una hemorragia digestiva¹¹. Por todos estos motivos se ha sugerido que podría administrarse tratamiento erradicador sin necesidad de comprobar la presencia de *H. pylori*, al menos en las úlceras duodenales sanguíneas⁶³⁻⁶⁶. En este sentido, se ha llevado a cabo recientemente un estudio de coste-efectividad encaminado a evaluar 4 estrategias diferentes para la prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica, teniendo en consideración tanto la presencia de infección por *H. pylori* como la ingesta de AINE⁶⁷. Así, se elaboró un árbol de decisión en el que se compararon las siguientes opciones diagnóstico-terapéuticas: a) efectuar un test para determinar si hay infección por *H. pylori* y administrar tratamiento erradicador en su caso; b) tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la bomba de protones; c) ninguna intervención (no diagnosticar o tratar la infección por *H. pylori* ni prescribir antisecretores de mantenimiento), y d) administrar tratamiento empírico erradicador (sin confirmar la presencia de *H. pylori*). Los costes se calcularon desde 2 puntos de vista: un área de bajo coste sanitario como España (desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud) y otro de alto coste (como el de Estados Unidos). El horizonte temporal considerado fue de 2 años. La tasa de recidiva hemorrágica fue menor con las estrategias a y d (un 7% en ambas), en comparación con las opciones b (11%) y c (18%). La estrategia más coste-efectiva consistió en administrar tratamiento empírico de *H. pylori* (con un ahorro por paciente frente a la opción a de 61 euros, frente a las opciones b de 193 euros y c de 283 euros, en un área sanitaria como la nuestra). En el análisis de sensibilidad, la variable que más influyó en los resultados fue la prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica; así, si ésta disminuyera por debajo del 41%, la estrategia más coste-efectiva sería determinar si hay infección por *H. pylori* (p. ej., mediante la prueba del aliento) y administrar tratamiento erradicador en su caso.

Otros autores han sugerido también que el tratamiento empírico de *H. pylori* representa una estrategia más coste-efectiva que la opción de diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori* y que la administración de tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la bomba de protones, aunque no han incluido pacientes con úlcera gástrica ni han tenido en cuenta las pérdidas durante el seguimiento⁶⁸. El análisis de sensibilidad de este último estudio demostró que la estrategia de diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori* podría llegar a ser la más coste-efectiva sólo si la prevalencia de infección en los pacientes con úlcera duodenal sangrante o la eficacia del tratamiento erradicador fueran inferiores al 58% (cifras que distan mucho de las observadas en la práctica clínica)⁶⁸.

Sin embargo, otros estudios que han comparado distintas estrategias con la intención de prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica desde la perspectiva de la relación coste-beneficio han llegado a conclusiones diferentes. Así, Ofman et al⁶⁹ utilizaron un modelo de análisis de decisión en el que se comparaban 11 estrategias durante un año. La opción de diagnosticar inicialmente la infección por *H. pylori*, administrar tratamiento antibiótico en los casos positivos (e inhibidores de la bomba de protones en los negativos) y confirmar la erradicación tras el tratamiento, fue la más efectiva (y si se empleaban antagonistas H₂ en lugar de inhibidores de la bomba de protones, la menos costosa). Así, las estrategias denominadas test-re-test (que incluyen tanto el diagnóstico inicial de *H. pylori* como la confirmación de su erradicación) se asociaron con una relación coste-efectividad promedio de 1.118-1.310 dólares por episodio de recidiva hemorrágica evitado, en comparación con el tratamiento antisecretor de mantenimiento⁶⁹. De este modo, el estudio previamente mencionado demuestra que las estrategias basadas en el diagnóstico y el tratamiento de la infección por *H. pylori* disponen de una mejor relación coste-efectividad en la prevención de la recidiva hemorrágica, debido a que no sólo disminuyen los episodios de resangrado sino que identifican con precisión el reducido porcentaje de pacientes que precisan tratamiento antisecretor de mantenimiento (al ser *H. pylori*-negativos).

Por otra parte, los múltiples estudios que en otras áreas geográficas han evidenciado una prevalencia de *H. pylori* considerablemente menor en la úlcera sangrante respecto a la no complicada¹¹ sugieren que la mencionada estrategia empírica no puede recomendarse de forma generalizada. Además, según vaya disminuyendo la incidencia y la prevalencia de la infección por *H. pylori* –lo que ya está ocurriendo progresivamente en muchos países desarrollados– tal vez las úlceras pépticas *H. pylori* negativas irán haciéndose más prominentes. Una de las explicaciones para la elevada prevalencia de *H. pylori* en algunos estudios de pacientes con úlcera duodenal (tanto no complicada como con hemorragia digestiva) podría ser la elevada prevalencia, a su vez, de la infección en el área geográfica correspondiente. Por tanto, es recomendable realizar, en primer lugar, estudios epidemiológicos «locales» para evaluar la prevalencia de *H. pylori* en la úlcera péptica sanguínea en cada región geográfica en concreto. Por últi-

mo, no debemos olvidar los riesgos potenciales de la mencionada estrategia empírica: los efectos adversos del tratamiento antibiótico en los pacientes no infectados, el posible desarrollo de resistencias bacterianas también en estos casos, las complicaciones derivadas del retraso diagnóstico de las úlceras no causadas por el microorganismo y, finalmente, la falsa sensación de protección frente a futuros episodios de sangrado cuando únicamente se administra tratamiento erradicador pero no antisecretor.

¿DEBE CONFIRMARSE LA ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI* DESPUÉS DE ADMINISTRAR TRATAMIENTO ERRADICADOR?

Puesto que actualmente disponemos de tratamientos erradicadores considerablemente efectivos, se podría sugerir que no es preciso confirmar la desaparición de *H. pylori* tras haber administrado tratamiento antibiótico. La comprobación de la erradicación es un tema sobre el que no hay un claro consenso⁷¹. Se ha demostrado que la ausencia de sintomatología dispepsica después del tratamiento erradicador es un buen parámetro para predecir la erradicación⁷¹. Algunos estudios de coste-efectividad recientes indican que no es necesario comprobar la erradicación en los pacientes con úlcera duodenal no complicada, reservando los controles para los pacientes que presentan una recidiva sintomática⁷². Por el contrario, sí se considera necesario realizar un control de la erradicación en las úlceras complicadas (y en todos los casos de úlcera gástrica, en este caso mediante endoscopia y con biopsias múltiples para descartar una neoplasia incipiente y comprobar su correcta cicatrización). Las reuniones de consenso hacen recomendaciones dispares respecto a este tema. La Sociedad Europea de Gastroenterología en Atención Primaria y la guía de práctica clínica publicada por la Sociedad Catalana de Gastroenterología y la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria recomiendan no comprobar la erradicación de forma sistemática en la enfermedad ulcerosa, reservándola a la úlcera duodenal complicada (o a la úlcera gástrica).

La conveniencia de comprobar la erradicación de *H. pylori* tras el tratamiento en los pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva por úlcera péptica ha sido recientemente evaluada mediante un estudio de coste-eficiencia, en el que se empleaba un modelo de Markov⁷³. Se estimó una eficacia erradicadora del 85% y una probabilidad de recidiva hemorrágica del 1% en los pacientes en que la bacteria se había erradicado y del 10% en los que había fracasado el tratamiento. Los resultados del modelo indicaban que siempre debería comprobarse la desaparición del microorganismo, a pesar de que la eficacia del tratamiento erradicador administrado sea considerablemente alta. Esta estrategia, al permitirnos identificar a los pacientes con persistencia de la infección, con un riesgo considerable de sufrir una recidiva hemorrágica, se asocia con una disminución de la mortalidad y un menor coste (en comparación con la estrategia de no confirmar la erradicación)⁷³.

APLICABILIDAD CLÍNICA DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA

Aunque basándonos en los argumentos antes mencionados parece obligado diagnosticar la infección por *H. pylori* en todos los pacientes con hemorragia por úlcera péptica, así como también prescribir tratamiento erradicador en los pacientes infectados, en la práctica clínica esta estrategia parece tener una aplicación limitada. Es desalentador comprobar que todavía pocos de los pacientes ingresados en el hospital a causa de una hemorragia digestiva por úlcera péptica son investigados y convenientemente tratados de su infección por *H. pylori*. Así, un estudio reciente sobre un elevado número de estos pacientes ingresados en diversos hospitales de Estados Unidos demostró que sólo al 56% se les realizaron pruebas para detectar la presencia de *H. pylori* o fueron tratados adecuadamente de dicha infección⁷⁴. Estos desalentadores resultados en relación con la implementación del diagnóstico y el tratamientos de *H. pylori* han sido confirmados en una revisión de notas de casos y registros de endoscopia de pacientes ingresados en un hospital universitario⁷⁵. Por último, en otro estudio que pretendía investigar el tratamiento actual de la hemorragia digestiva por úlcera péptica en Bélgica se comprobó que únicamente un 64% de los médicos confirmaba la erradicación de *H. pylori* tras el tratamiento⁷⁶. En resumen, parece evidente que el manejo en la práctica clínica de los pacientes con un sangrado digestivo por úlcera péptica se ajusta sólo en parte a las recomendaciones de la medicina basada en la evidencia.

CONCLUSIONES

El tratamiento erradicador de *H. pylori* es más efectivo que el tratamiento antisecretor (ya sea con o sin antisecretores de mantenimiento a largo plazo) para prevenir la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Cuando se compara el tratamiento erradicador de *H. pylori* con el tratamiento antisecretor para cicatrizar la úlcera únicamente (sin antisecretores de mantenimiento), la magnitud del efecto beneficioso de la primera estrategia es muy notable (NNT de sólo 7). Sin embargo, cuando se compara con el tratamiento antisecretor de mantenimiento a largo plazo, el «impacto clínico» en la recurrencia hemorrágica es menor (NNT de 20), sobre todo porque el riesgo de que se produzca una nueva hemorragia con el tratamiento de mantenimiento es relativamente bajo. Aun así, además de la eficacia, el tratamiento erradicador de *H. pylori* dispone de otras ventajas que abogan por su uso, como son un mejor cumplimiento por parte del paciente, una mayor practicidad y un menor coste. Consecuentemente, la presencia de *H. pylori* debería evaluarse en todos los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica y prescribirse tratamiento erradicador a los que estén infectados. Posteriormente, no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores –si el paciente no requiere tomar AINE–, ya que la erradicación de *H. pylori*

elimina la práctica totalidad de las recidivas hemorrágicas. Si deseamos especificar el grado de evidencia científica que soporta la mencionada afirmación, de acuerdo con la clasificación utilizada en las guías de práctica clínica recientemente editadas de forma conjunta por la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y la Colaboración Cochrane⁷⁷, el grado de recomendación sería clasificado como A (el más alto, considerado como «extremadamente recomendable»), al estar basado en un nivel de evidencia 1a (esto es, refrendado por una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados homogéneos). No obstante, sería interesante disponer de estudios que confirmaran a largo plazo los beneficios de la erradicación de *H. pylori* sobre la prevención de la recidiva hemorrágica. Del mismo modo, es preciso realizar estudios que evalúen el papel de algunos factores –especialmente el uso de AINE y la reinfección por *H. pylori*–, que podrían explicar la recurrencia del sangrado a pesar de haberse demostrado la erradicación de *H. pylori*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med. 1994;331:717-27.
2. Mignon M, Penston JG, Deltenre M, Ruszniewski P, Dobrill G. Natural history of duodenal ulcer disease: are we at a turning point? Gastroenterol Int. 1994;7:95-113.
3. Petersen H, Kristensen P, Johannessen T, Kleveland PM, Dybdahl JH, Myrvold H. The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. Scand J Gastroenterol. 1995;30:17-24.
4. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. Am J Med. 1996;100:52S-7S [discussion 57S-9S].
5. Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest Endosc. 1990;36:S8-13.
6. Penston JG, Wormsley KG. Review article: maintenance treatment with H₂-receptor antagonists for peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 1992;6:3-29.
7. Murray WR, Cooper G, Laferla G, Rogers P, Archibald M. Maintenance ranitidine treatment after haemorrhage from a duodenal ulcer. A 3-year study. Scand J Gastroenterol. 1988; 23:183-7.
8. Jensen DM, Cheng S, Kovacs TO, Randall G, Jensen ME, Reddy T, et al. A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. N Engl J Med. 1994;330: 382-6.
9. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C, García Plaza A. *Helicobacter pylori* y úlcera duodenal: ¿relación causal o mera asociación? Rev Clin Esp. 1997;197:693-702.
10. Kuipers EJ, Thijss JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:59-69.
11. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? Scand J Gastroenterol. 2003;38:2-9.
12. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. Gastroenterology. 1996;110:1244-52.
13. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA. 1994;272:65-9.
14. Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. JAMA. 1996; 275:622-9.
15. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Domínguez-Muñoz JE. *H. pylori* eradication therapy versus antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Cochrane Database Syst Rev. 2004; CD004062.
16. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Domínguez-Muñoz E. *Helicobacter pylori* eradication therapy versus antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:617-29.
17. Arkkila PE, Seppala K, Kosunen TU, Haapiainen R, Kivilaakso E, Sipponen P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcer. Am J Gastroenterol. 2003;98:2149-56.
18. Bataga S, Bratu B, Bancu L, Haydu C, Torok I, Dudea C. The treatment in bleeding duodenal ulcer. Gut. 1997;41 Suppl 3:A167.
19. Graham DY, Hepps KS, Ramírez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol. 1993;28: 939-42.
20. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. Gastrointest Endosc. 1995;41:5-7.
21. Lai KC, Hui WM, Wong WM, Wong BC, Hu WH, Ching CK, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer hemorrhage –a long-term randomized, controlled study. Am J Gastroenterol. 2000;95:2225-32.
22. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, Rallis E, Giannikos N. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. Gastrointest Endosc. 1995;41:1-4.
23. Vcev A, Horvat D, Rubinic M, Stimac D, Vceva A, Uravic M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in duodenal ulcer disease. Acta Fam med Flum. 1996;21:59-65.
24. Riemann JF, Schilling D, Schauwecker P, Wehlen G, Dorlars D, Kohler B, et al. Cure with omeprazole plus amoxicillin versus long-term ranitidine therapy in *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. Gastrointest Endosc. 1997;46:299-304.
25. Santander C, Gravalos RG, Gómez-Cedenilla A, Cantero J, Pajares JM. Antimicrobial therapy for *Helicobacter pylori* infection versus long-term maintenance antisecretory treatment in the prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: prospective nonrandomized trial on 125 patients. Am J Gastroenterol. 1996;91:1549-52.
26. Sung JJ, Leung WK, Suen R, Leung VK, Chan FK, Ling TK, et al. One-week antibiotics versus maintenance acid suppression therapy for *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer bleeding. Dig Dis Sci. 1997;42:2524-8.
27. Sharma VK, Sahai AV, Corder FA, Howden CW. *Helicobacter pylori* eradication is superior to ulcer healing with or without maintenance therapy to prevent further ulcer haemorrhage. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:1939-47.
28. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* ‘rescue’ regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1047-57.
29. Laine L. The long-term management of patients with bleeding ulcers: *Helicobacter pylori* eradication instead of maintenance antisecretory therapy. Gastrointest Endosc. 1995;41:77-9.
30. Gisbert JP, Pajares JM, García-Valriberas R, Abraira V, Boixeda D, García-Gravalos R, et al. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after eradication: incidence and variables influencing it. Scand J Gastroenterol. 1998;33:1144-51.
31. Jaspersen D, Korner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Hammar CH. Omeprazole-amoxycillin therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer bleeding: preliminary results of a pilot study. J Gastroenterol. 1995;30:319-21.
32. Elta GH. *Helicobacter pylori* reinfection: what's the risk? Gastroenterology. 1994;107:1563-4.
33. Xia HX, Talley NJ, Keane CT, O'Morain CA. Recurrence of *Helicobacter pylori* infection after successful eradication: nature and possible causes. Dig Dis Sci. 1997;42:1821-34.
34. Huelin Benítez J, Jiménez Pérez M, Durán Campos A, España Contreras P, De la Cruz Lombardo J, Lozano Rey JM, et al. Hemorrhagic relapse in duodenal ulcers after eradication of *Helicobacter pylori*. Gut. 1998;43 Suppl 2:A101.
35. Barthel JS. Bleeding ulcers and *Helicobacter pylori*. Gastrointest Endosc. 1997;46:371-3.
36. Amendola M, Farias R, Katz J, Luna P, Ianella M, Musi A, et al. Absence of bleeding recurrence of peptic ulcer after long term follow-up of successful eradication of *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterol Latinoam. 1999;29:47-50.

37. Di Mario F, Salandin S, Kusstatscher S, Dal Bo N, Buda A, Franceschi M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in preventing peptic ulcer bleeding. Gut. 1997;41 Suppl 3:203A.
38. Fakhrein S, Rahemi M, Dehbashi N, Firoozi MS, Keshavarz AA, Alborzi I, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* versus ranitidine maintenance therapy for prevention of duodenal ulcer rebleeding. Gut. 1995;37 Suppl 2:A236.
39. Gisbert JP, Boixeda D, Aller R, De la Serna C, Sanz E, Martín de Argila C, et al. *Helicobacter pylori* y hemorragia digestiva por úlcera duodenal: prevalencia de la infección, eficacia de tres terapias triples y papel de la erradicación en la prevención de la recidiva hemorrágica. Med Clin (Barc). 1999;112:161-5.
40. Krizman I, Ribnikar M, Kozek F, Primozic S. Comparative amoxicillin - Azithromycin treatment of *Helicobacter pylori* positive patients with bleeding duodenal ulcer. Acta Pharmaceutica. 1997;47:183-8.
41. Labenz J, Borsch G. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. Digestion. 1994;55:19-23.
42. Lai KC, Hui WM, Lam SK, Wong BCY, Chu KM, Wong WM, et al. Maintenance H₂-antagonist is not necessary after eradication of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcers. Gastroenterology. 1998;114:192A.
43. Lee C, Wu CH, Chen TK, Tu TC, Chan CC, Lee SC. Maintenance anti-ulcer treatment is not necessary in patients with bleeding peptic ulcer after *H. pylori* eradication and ulcer healing. Gut. 1999;45 Suppl 3:116A.
44. Loperfido S, Priora R, Monica F, Salvat HH. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on recurrence of bleeding duodenal ulcer and dyspeptic symptoms: a two-year prospective study. Gastroenterology. 2001;120 Suppl 1:585A.
45. Macri G, Milani S, Surrenti E, Passaleva MT, Salvadori G, Surrenti C. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the rate of duodenal ulcer rebleeding: a long-term follow-up study. Am J Gastroenterol. 1998;93:925-7.
46. Pamos S, Lujan M, Canelles P, Orti E, Quiles F, Tome A. Erradicación del *Helicobacter pylori* y recidiva hemorrágica por úlcus gástrico. Rev Esp Enferm Dig. 1998;90 Supl I:136.
47. Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini S, Rizzo C, Gullini S. *Helicobacter pylori* (Hp) eradication and reduction of duodenal ulcer (DU) bleeding relapse: a 4-year follow-up study. Gastroenterology. 1999;116:278A.
48. Pellicano R, Peyre S, Leone N, Repici A, De Angelis C, Rizzi R, et al. The effect of the eradication of *Helicobacter pylori* infection on hemorrhage because of duodenal ulcer. J Clin Gastroenterol. 2001;32:222-4.
49. Pica R, Marigani M, D'Ambra G, Cavilia R, Antonelli G, Annibale B, et al. One year *H. pylori* eradication in duodenal ulcer (DU) hypersecretory patients does not alter acid secretion but prevents ulcer relapse and bleeding. Gastroenterology. 1996;111:250A.
50. Vergara M, Casellas F, Saperas E, De Torres I, López J, Borruel N, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents recurrence from peptic ulcer haemorrhage. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12:733-7.
51. Liu CC, Lee CL, Chan CC, Tu TC, Liao CC, Wu CH, et al. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. Arch Intern Med. 2003;163:2020-4.
52. Jensen DM, Savides T, Sitzer M, Frankl H, Esrason K, Hamamah S, et al. Prevention of ulcer hemorrhage by *H. pylori* eradication. Gastroenterology. 2003;124 Suppl 1:135.
53. Capurso G, Annibale B, Osborn J, D'Ambra G, Martino G, Lahner E, et al. Occurrence and relapse of bleeding from duodenal ulcer: respective roles of acid secretion and *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:821-9.
54. Gisbert JP, García-Grávalos R, Olivares D, Feu F, Piqué JM, Bory F, et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* y prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Gastroenterol Hepatol. 2005;28:156.
55. McColl KE. The role of *Helicobacter pylori* eradication in the management of acute bleeding peptic ulcer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7:753-5.
56. Lachman L, Howden CW. Twenty-four-hour intragastric pH: tolerance within 5 days of continuous ranitidine administration. Am J Gastroenterol. 2000;95:57-61.
57. Johnson AG. Proximal gastric vagotomy: does it have a place in the future management of peptic ulcer? World J Surg. 2000; 24:259-63.
58. Sonnenberg A, Olson CA, Zhang J. The effect of antibiotic therapy on bleeding from duodenal ulcer. Am J Gastroenterol. 1999;94:950-4.
59. Holtmann G, Howden CW. Review article: management of peptic ulcer bleeding-the roles of proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19 Suppl 1:66-70.
60. Barkun A, Fallone CA, Chiba N, Fishman M, Flook N, Martin J, et al. A Canadian clinical practice algorithm for the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Can J Gastroenterol. 2004;18:605-9.
61. Gisbert JP, González L, De Pedro A, Valbuena M, Prieto B, Llorca I, et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand J Gastroenterol. 2001;36:717-24.
62. Grino P, Pascual S, Such J, Casellas JA, Niveiro M, Andreu M, et al. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. Scand J Gastroenterol. 2001;36:1254-8.
63. García-Altes A, Jovell AJ, Serra-Prat M, Aymerich M. Management of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1631-8.
64. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. Ann Intern Med. 1995;123:260-8.
65. Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández-Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:70-85.
66. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Cipolletta L. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: do we really need a gold standard? Gastrointest Endosc. 2000;52:148-9.
67. Gené E, Calvet X, Gisbert JP. Which is the best strategy to eradicate *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer? A cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther. En prensa.
68. Ghoshal UC, Aggarwal R, Baba CS. Recurrent duodenal ulcer haemorrhage: a pharmacoeconomic comparison of various management strategies. Expert Opin Pharmacother. 2003;4:1593-603.
69. Ofman J, Wallace J, Badamgarav E, Chiou CF, Henning J, Laine L. The cost-effectiveness of competing strategies for the prevention of recurrent peptic ulcer hemorrhage. Am J Gastroenterol. 2002;97:1941-50.
70. Gene E, Calvet X, Azagra R, López T, Cubells MJ. Manejo de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa y la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria. Aten Primaria. 2002;29: 486-94.
71. Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test of *Helicobacter pylori* eradication. BMJ. 1996;312:349-50.
72. Gene E, Calvet X, Azagra R. Diagnosis of *Helicobacter pylori* after triple therapy in uncomplicated duodenal ulcers—a cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:433-42.
73. Pohl H, Finlayson SR, Sonnenberg A, Robertson DJ. *Helicobacter pylori*-associated ulcer bleeding: should we test for eradication after treatment? Gastroenterology. 2004;126 Suppl 2:1270W.
74. Hood HM, Wark C, Burgess PA, Nicewander D, Scott MW. Screening for *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in Medicare patients hospitalized with peptic ulcer disease. Arch Intern Med. 1999;159:149-54.
75. Garrigan K, McIntosh C, Fraser AG. Bleeding peptic ulcers: audit of eradication treatment for *H. pylori*. NZ Med J. 1999; 112:178-80.
76. Van Leerdam ME, Tytgat GN. Review article: *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer haemorrhage. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16 Suppl 1:66-78.
77. Mascort JJ, Marzo M, Alonso-Coello P, Barenys M, Valdepérez J, Puigdengoles X, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:571-613.