

Etiología de la hemorragia digestiva alta de origen péptico: papel de *Helicobacter pylori* y los antiinflamatorios no esteroideos

S. Pascual^a, P. Griñó^a, J.A. Casellas^b, M. Niveiro^c, J. Such^a, J.M. Palazon^a, F. Carnicer^a y M. Pérez-Mateo^a

^aUnidad Hepática. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario. Alicante. ^bSección de Endoscopia Digestiva. Hospital General Universitario. Alicante. ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario. Alicante. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hemorragia digestiva alta sigue siendo una complicación grave y frecuente de la enfermedad ulcerosa. Es muy importante en estos pacientes llegar a un diagnóstico etiológico para instaurar un tratamiento adecuado que impida la recidiva de la hemorragia.

OBJETIVO: Por un lado, investigar la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico, y por otro, analizar la estrategia planteada para el diagnóstico de *H. pylori* en nuestro trabajo previo.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyó en el estudio a 73 pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico diagnosticada por endoscopia. Se interrogó acerca del consumo de AINE. Se diagnosticó de infección por *H. pylori* si uno de los tests era positivo (test de ureasa, histología, test de aliento).

RESULTADOS: La infección por *H. pylori* se encontró en el 92% de las úlceras duodenales y en el 88% de las gástricas. El 56% de los pacientes habían tomado AINE. Si se excluye a estos pacientes, el porcentaje de infección por *H. pylori* pasa a ser del 96,7%. El diagnóstico se realizó con test de ureasa en el 46% de los casos. En el resto de los pacientes fue preciso realizar test de aliento e histología.

CONCLUSIONES: La principal etiología en pacientes con hemorragia digestiva alta de origen péptico es *H. pylori*, seguido del consumo de AINE, y es relativamente frecuente la coexistencia. La estrategia propuesta de realizar un test de ureasa y, cuando sea negativo, proceder al estudio histológico y el test de aliento, es válida y permite obtener un diagnóstico de infección aun cuando los pacientes estuvieran tomando tratamientos que dificultaran el diagnóstico.

ETIOLOGY OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING OF PEPTIC ORIGIN: ROLE OF AND NSAIDs

INTRODUCTION: Upper gastrointestinal bleeding continues to be a severe and frequent complication in ulcerative disease. Etiologic diagnosis in these patients is highly important in order to initiate appropriate treatment and prevent bleeding recurrence.

OBJECTIVE: 1. To investigate the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and use of NSAIDs in patients with upper gastrointestinal hemorrhage of peptic origin. 2. To analyze the strategy used for the diagnosis of *H. pylori* in our previous work.

PATIENTS AND METHODS: Seventy-three patients with endoscopically-diagnosed upper gastrointestinal bleeding of peptic origin were included in the study. The use of NSAIDs was investigated. *H. pylori* infection was diagnosed if one of the following tests was positive: urease test, histology, breath test.

RESULTS: *H. pylori* infection was found in 92% of duodenal ulcers and in 88% of gastric ulcers. Fifty-six percent of the patients had taken NSAIDs. Excluding these patients resulted in an *H. pylori* infection rate of 96.7%. The diagnosis was based on urease test in 46%. In the remaining patients, breath test and histology were required.

CONCLUSIONS: The main etiology in patients with upper gastrointestinal bleeding of peptic origin is *H. pylori* infection followed by the use of NSAIDs, and these two factors frequently coexist. The strategy of performing a urease test and, when this is negative, performing histological study and a breath test, is valid and allows a diagnosis of *H. pylori* infection to be made even if patients are receiving treatment that could make diagnosis difficult.

Correspondencia: Dra. S. Pascual.
Unidad Hepática. Hospital General Universitario de Alicante.
Avda. Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: pascual_son@gva.es

Recibido el 6-5-2003; aceptado para su publicación el 29-8-2003.

INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento de la etiología de la úlcera péptica han tenido como consecuencia una mejoría espectacular en el tratamiento de esta enfermedad. Si antaño era una patología con un alto índice de cronicidad, en la actualidad se puede considerar curado a un paciente una vez eliminada la causa que la motivó¹.

La etiología más frecuente es la infección por *Helicobacter pylori*, que se detecta en alrededor del 95% de las úlceras duodenales y en el 70-80% de las úlceras gástricas no complicadas^{2,3}. La segunda causa es la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)^{4,5}, y después se encuentra una miscelánea de enfermedades mucho menos frecuentes, como el síndrome de Zollinger-Ellison o la enfermedad de Crohn. Queda finalmente un pequeño porcentaje en el cual no se puede encontrar una causa conocida y que se continúa clasificando como idiopática; en este caso el tratamiento se basa en el uso casi exclusivo de los inhibidores de la bomba de protones. Es muy importante realizar un correcto diagnóstico de la etiología de la enfermedad ulcerosa, puesto que está demostrado que si la causa es la infección por *H. pylori* su erradicación reduce considerablemente la posibilidad de recidiva ulcerosa^{6,7} sin necesidad de tratamiento de mantenimiento¹.

A pesar de todos estos avances, la hemorragia digestiva alta (HDA) sigue siendo una complicación grave y todavía relativamente frecuente de esta enfermedad. Afecta a cerca del 25% de los pacientes con úlcera duodenal⁸ y es la causa de más de la mitad de los casos de HDA⁸⁻¹⁰. Además su incidencia y mortalidad no parecen haber disminuido⁹. En estos casos cobra mayor importancia el hecho de poder llegar a un diagnóstico etiológico e indicar el tratamiento correcto que evite la recidiva de la hemorragia. Al igual que para la úlcera no complicada, se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* cuando éste es el responsable de la enfermedad ulcerosa disminuye la tasa de recurrencia de la hemorragia¹¹⁻¹³. La causa más prevalente de HDA por úlcera duodenal es la infección por *H. pylori*¹⁴, seguida de la ingesta de AINE^{15,16}, si bien algunos autores han señalado que dicha infección desempeña un papel secundario en la HDA frente a la potencial contribución de la ingesta de AINE. Finalmente, en un grupo de pacientes con HDA y úlcera péptica no es posible identificar el factor etiológico, aunque un estudio exhaustivo de la infección por *H. pylori* podría clarificar adecuadamente la mayoría de estos casos, como se planteaba en un trabajo anterior de nuestro grupo¹⁷.

El objetivo principal del trabajo actual es investigar la prevalencia de infección por *H. pylori* y AINE en pacientes con hemorragia de origen péptico y compararla con los resultados de estudios publicados por otros grupos. Como objetivo secundario analizamos los resultados de la estrategia planteada para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en nuestro trabajo anterior¹⁷, que consiste en la realización del test de ureasa a todos los pacientes y en considerar otros tests diagnósticos sólo en el caso de que éste fuera negativo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyó en el estudio a 73 pacientes consecutivos con HDA de origen péptico. La endoscopia digestiva alta (Olympus GIF V2) diagnóstica se realizó dentro de las primeras 24 h del ingreso, y se incluyó en el estudio a todos los pacientes que presentaban una lesión péptica potencialmente origen de la hemorragia, excluida la esofagitis. Los diagnósticos

endoscópicos se clasificaron en úlcera duodenal, úlcera gástrica, lesiones agudas de la mucosa gástrica y duodenitis erosiva. Se recogió también la necesidad de tratamiento endoscópico, bien por hemorragia activa o por estigma de riesgo, considerando como tales la presencia de vaso visible o coágulo rojo adherido. A todos los pacientes se les interrogó acerca del antecedente de úlcera péptica y del consumo de AINE. El interrogatorio lo efectuó un encuestador entrenado y dirigido a investigar la ingesta de AINE, en particular el fármaco empleado y la dosis diaria. Se recogió también la presencia de otros tratamientos como antibióticos, inhibidores de la bomba de protones y otros fármacos de consumo habitual o esporádico por parte del paciente que pudieran estar relacionados con la presencia de la hemorragia digestiva. Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta el alta hospitalaria y se obtuvieron los siguientes datos de la evolución: tratamiento endoscópico, necesidades transfusionales, cirugía por hemorragia no controlada endoscópicamente y fallecimiento.

Métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*

En el momento de la endoscopia se tomaron 3 muestras (2 de antro y otra de cuerpo gástrico). Además, en los pacientes con úlcera gástrica se tomaron biopsias para descartar la existencia de una neoplasia gástrica. Una de las muestras de antro se empleó para la realización del test rápido de ureasa (CLOtest®, Ballard, EE.UU.), cuya lectura se llevó a cabo durante las 24 h, considerando positivo cualquier cambio de color del amarillo inicial al rosado o anaranjado de acuerdo con la instrucciones del fabricante.

Las otras dos muestras se remitieron para estudio histológico. Todas las biopsias se tiñeron con hematoxilina-eosina y su examen fue realizado por el mismo patólogo experto. Se consideró positiva para diagnóstico de infección por *H. pylori* cuando se observó la presencia de bacilos adheridos a la superficie del epitelio de la mucosa gástrica. En los casos dudosos se revaluó la muestra con tinción de Giemsa. A todos los pacientes se les realizó en las primeras 24 h de ingreso un test de aliento con urea marcada con ¹³C, que detecta la actividad de la ureasa, empleando un kit comercial (TAU-KIT R, Isomed, S.L., Madrid, España) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se analizaron mediante un espectrofotómetro de masas. Se consideró positiva cuando el valor de incremento de ¹³C de la muestra basal a la tomada a los 30 min era superior a 5 unidades delta (> 5%). Se diagnosticó de infección por *H. pylori* cuando cualquiera de las 3 pruebas realizadas era positiva.

Criterios de exclusión

Sólo se consideró criterio de exclusión la imposibilidad de realizar alguno de los 3 tests que se mencionan en el apartado anterior. No se excluyó a los pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antibióticos.

Estudio estadístico/consideraciones éticas

Los resultados de las variables cualitativas se expresan como media ± desviación estándar y las variables cualitativas como valores absolutos y porcentajes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 73 pacientes (59 varones y 14 mujeres), con una edad media de 63,27 ± 14,94 años. Cincuenta y dos pacientes tenían una enfermedad asociada, en la mayoría de los casos hipertensión, diabetes y cardiopatía. El 40% de los pacientes (n = 29) tenían antecedentes de úlcera gástrica o duodenal y nunca habían recibido tratamiento erradicador; de ellos, 27 (el 81%) presentaban infección por *H. pylori*. Ésta se encontró en el 92% de los casos de úlcera duodenal y en el 88% de las úlceras gástricas. Cuando se consideran globalmente todas las lesiones, el 90% de los pacientes presentaban infección por *H. pylori*. Si se excluye a los pacientes con antecedentes de tratamiento con AINE, el porcentaje pasa

TABLA I. Estudios publicados en los que se describe la incidencia de infección por *Helicobacter pylori* en la hemorragia digestiva alta

Autores	Diagnóstico	N.º de pacientes	<i>H. pylori</i>	Test	AINE
Piloto et al ¹⁹ , 1997	UG, UD, LAMGD	73	45% UG, 51% UD	AP, TRU	57% UG, 50% UD
Wildner et al ²⁰ , 2002	UG, UD	95	53%	TRU, AP, TAU	—
Sondergard et al ²¹ , 1996	UG, UD	88	60% UD	TAU	60% UD, 76% UG
Castillo et al ²² , 2002	UG, UD	30	65%	AP, TRU, PCR, SER	27%
Okan et al ²³ , 2003	UG, UD	96	66%	—	79%
Hosking et al ²⁴ , 1992	UG, UD	166	66%	TRU	—
López Peñas et al ²⁵ , 2001	UG, UD, LAMGD	30	71,8%	TRU, AP, TAU, SER, AG	56%
Lee et al ¹⁸ , 2000	UD	55	72%	AP, CUL, TRU	40%
Labenz et al ²⁶ , 1996	UG, UD	59	78%	TRU, CUL, AP	56%
Romero et al ²⁷ , 1998	UG, UD	55	78%	TRU, AP	—
Henriksson et al ²⁸ , 1995	UG, UD	70	81% UG, 85% UD	SER	61%
Griño et al ¹⁷ , 2001	UG, UD, LAMGD	78	87,2%	AP, TAU, TRU, SER, AG	56%
García-Díaz et al ²⁹ , 2002	UG, UD	214	89,7%	TRU, AP, CUL, TAU, SER	48%
Gisbert et al ³⁰ , 2001	UD	92	92%	AP, TAU	34%
Tu et al ³¹ , 1999	UG, UD,	80	96%	TRU, AP, SER TAU, CUL	Exclusión
Gisbert et al ³ , 1999	UD	111	97,3%	AP, TAU	Exclusión
Pascual et al, 2003	UG, UD, LAMGD	73	90%	AP, TRU, TAU	56%

UG: úlcera gástrica; UD: úlcera duodenal; LAMGD: lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal; AP: histología; TRU: test rápido de ureasa; TAU: test de aliento; SER: serología; AG: antígeno en heces; PCR: reacción en cadena de la polimerasa de *H. pylori*; CUL: cultivo.

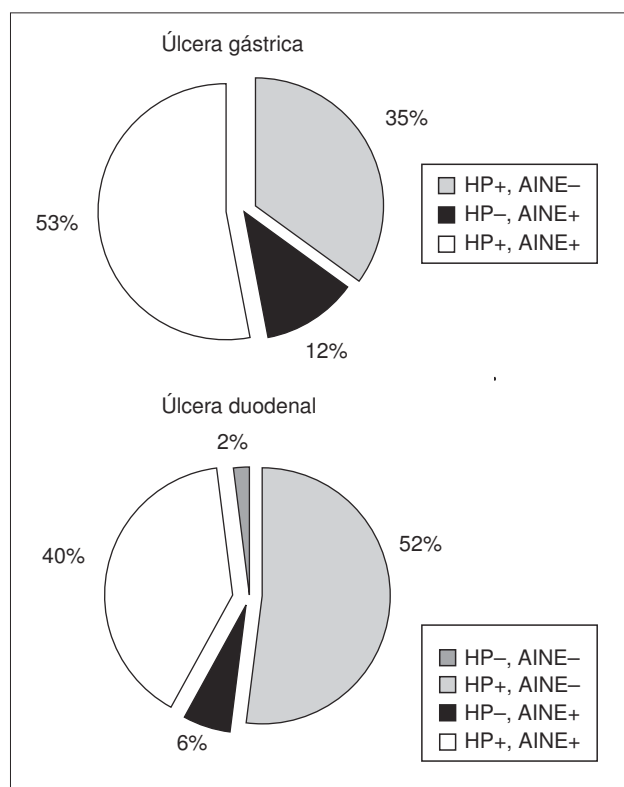


Fig. 1. Distribución de etiologías en la úlcera gastroduodenal. HP: *Helicobacter pylori*; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

*Ningún paciente con úlcera gástrica presentó HP-, AINE-.

a ser del 96,7%. El 56% de los pacientes (n = 41) reconoció consumir AINE, y en tan sólo 7 de ellos no había infección por *H. pylori*. El AINE más consumido por los pacientes de nuestra serie fue la aspirina (n = 28), seguida del piroxicam (n = 6). Es de destacar que 7 de los pacientes en tratamiento con aspirina recibían una dosis menor de 150 mg/24 h empleada como antiagregante, que algunos autores consideran como segura. Sólo 11 pacientes de los 41 que tomaban AINE recibían algún tipo de profilaxis,

a pesar de que la mayoría de ellos presentaba una enfermedad asociada grave como cardiopatía o broncopatía crónica y una edad mayor de 65 años. Además, 12 de los pacientes en tratamiento con AINE tenían antecedentes de enfermedad ulcerosa y sólo uno de ellos estaba recibiendo profilaxis con omeprazol.

Sólo en un paciente no se pudo llegar a un diagnóstico etiológico. Además, se trataba de un paciente que no había consumido otros fármacos ni presentaba patología asociada.

El diagnóstico de infección por *H. pylori* se consiguió con el test de ureasa en 30 de los 66 pacientes, lo que supone que en el 46% de los pacientes infectados y con HDA se pudo llegar al diagnóstico con un solo test. Para confirmar este punto, a todos los pacientes se les realizó además el test de aliento, que fue positivo en los 30 casos en los que el test de ureasa había sido positivo. Encontramos una concordancia entre los resultados del test de aliento y la histología en 56 de los 73 pacientes de la muestra (en 7 casos ambas pruebas fueron negativas y en 49, positivas). Por lo tanto, en 17 pacientes con infección los resultados del test de aliento e histología fueron diferentes. Del total de pacientes, recibían tratamiento con antibióticos o inhibidores de la bomba de protones 8 pacientes, la mayoría de los cuales (n = 6) presentaba infección por *H. pylori*.

Respecto a las características de la hemorragia y los hallazgos endoscópicos, el diagnóstico más frecuente fue el de úlcera duodenal, que se encontró en 47 pacientes, seguida de úlcera gástrica en 17, úlcera gástrica y duodenal en 2, lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal en 5 y duodenitis erosiva en 2. En la figura 1 se puede ver la distribución de las etiologías en los pacientes con úlcera gástrica y duodenal. En 16 casos fue necesario realizar tratamiento endoscópico y ningún paciente requirió cirugía por fallo de control de la hemorragia. Un paciente falleció por complicaciones relacionadas con su patología de base.

En la tabla I se recogen los estudios publicados hasta la fecha en los que se ha investigado la prevalencia de infec-

ción por *H. pylori* en pacientes con HDA, con los tests diagnósticos empleados para su detección y la existencia de tratamiento con AINE tanto si se consideraba criterio de exclusión como si era considerado un factor etiológico asociado. En la última línea de la mencionada tabla se incluyen los resultados del presente estudio.

DISCUSIÓN

El descubrimiento de la infección por *H. pylori* como principal causante de la enfermedad ulcerosa ha sido probablemente uno de los avances más determinantes tanto para el conocimiento de su fisiopatología como para su abordaje clínico. De hecho, desde que Warren y Marshall³² lo describieron hace más de 20 años ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento y pronóstico de esta enfermedad. Sin embargo, en la enfermedad ulcerosa complicada no está tan claramente demostrada esta relación, o por lo menos no con la misma frecuencia con que se ha descrito para la úlcera no complicada. Tanto en la perforación por úlcera gastroduodenal³³ como en la HDA los estudios realizados apuntan una menor incidencia de infección por *H. pylori*, aunque en este último supuesto los resultados son contradictorios y la prevalencia de la infección varía desde el 50%^{19,20} hasta más del 90%^{3,30,31}. En un estudio previo realizado por nuestro grupo en pacientes con HDA el porcentaje de infectados fue del 87,2%¹⁷, similar al obtenido en el trabajo actual, que es del 90%.

Tal como apuntan Gisbert et al³⁰, las causas de estas discrepancias entre los diferentes estudios podrían estar en relación con varios factores, el principal de los cuales sería la elección adecuada de los tests diagnósticos. En el primer Consenso de Maastricht, celebrado en el año 1997, se planteaba que se deberían considerar siempre al menos 2 tests positivos para establecer el diagnóstico de infección³⁴. Este punto parece haberse modificado en el último consenso¹, en el que se admitía la administración de tratamiento con sólo un test de aliento positivo. Por ello, actualmente se hace hincapié en la necesidad de evitar falsos negativos más que falsos positivos. Por lo tanto, el empleo de tests adicionales al test rápido de ureasa (si es negativo) no es para confirmar la infección, sino para evitar el alto porcentaje de falsos negativos en pacientes con hemorragia^{17,18,27,31}. A pesar de la información que se ha comunicado recientemente acerca de la baja sensibilidad del test de ureasa en pacientes con HDA, se ha incluido en los métodos de nuestro trabajo por su alta especificidad (100%)^{17,18}. De la misma manera, el empleo de una combinación de al menos 2 tests adicionales si el test rápido de ureasa resulta negativo es necesario por el porcentaje de falsos negativos que presentan las diversas pruebas, sobre todo si el paciente ha tomado previamente inhibidores de la bomba de protones o antibióticos. Esto es algo que debe tenerse en cuenta, puesto que es un hecho frecuente en la clínica diaria y debe tomarse en consideración a la hora de hacer recomendaciones para el diagnóstico de infección. En nuestro estudio, de los 8 pacientes que tomaban antibiótico/inhibidores de la bom-

ba de protones, en 6 se demostró infección por *H. pylori* a pesar de los tratamientos, lo que nos lleva a recomendar la estrategia propuesta.

Otro factor que puede influir en los resultados es el consumo previo de AINE. Estos fármacos desempeñan un papel de gran importancia en la HDA por úlcera tanto gástrica como duodenal^{29,31}. En las series de pacientes incluidos en trabajos previos la prevalencia de tratamiento con AINE es variable, aunque en la mayoría oscila entre un 40 y un 60%. Tanto en nuestro trabajo anterior como en el presente el porcentaje es del 56% y el fármaco más consumido ha sido la aspirina, tanto a dosis normales como antiagregante.

Un hecho que llama la atención es la práctica ausencia de tratamientos profilácticos con antisecretores en los pacientes que recibían tratamiento con AINE y tenían antecedentes de enfermedad ulcerosa, enfermedad asociada grave y más de 65 años.

Cuando se excluye a los pacientes consumidores de AINE, el porcentaje de positividad de *H. pylori* aumenta considerablemente, como ocurre en nuestra serie, con un porcentaje del 96,7% de infecciones por *H. pylori*. Igualmente Tu et al³¹ y Gisbert et al³ obtienen cifras del 96-97%.

Los dos factores, AINE y *H. pylori*, desempeñan un papel importante y coexisten con relativa frecuencia, lo que ocurre en el 48% de los casos en nuestra serie. Por ello se debe investigar siempre la presencia de ambos.

Se ha descrito una prevalencia distinta en las úlceras gástrica y duodenal de los dos principales agentes responsables (AINE y *H. pylori*). Parece que en la úlcera duodenal es más frecuente la presencia de *H. pylori* que en la úlcera gástrica, hecho confirmado también en pacientes con HDA. En nuestra serie la diferencia entre la úlcera duodenal y la gástrica es poco relevante, ya que la frecuencia de infección por *H. pylori* en esta última es del 88%.

De hecho, en una revisión publicada recientemente³⁵ se afirma que los factores más importantes asociados a la ausencia de infección por *H. pylori* en pacientes con HDA son el consumo de AINE e inhibidores de la bomba de protones, la localización gástrica de la úlcera y los tests diagnósticos empleados.

Podemos concluir afirmando que la principal etiología en pacientes con HDA tanto en úlcera gástrica como duodenal es la infección por *H. pylori* y, en segundo lugar, el consumo de AINE, siendo relativamente frecuente la coexistencia. Nos parece válida en los pacientes con HDA la estrategia de realizar un test de ureasa y, sólo en caso de que éste sea negativo, efectuar el estudio histológico y el test de aliento con el fin de evitar falsos negativos. Por otra parte, nos parece necesario subrayar la necesidad de pautar un tratamiento antisecretor profiláctico en los pacientes que están recibiendo tratamiento con AINE y tienen un antecedente de enfermedad ulcerosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.

2. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:59-69.
3. 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;4:2295-302.
4. Soll AH, Weinstein WM, Kurata JH, McCarthy D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991;114:307-19.
5. Graham DY. The relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:171-2.
6. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992;116:705-8.
7. Rauws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990;2:1233-5.
8. Mignon M, Penston JG, Deltenre M, Rusziniewski P, Dobrill G. Natural history of duodenal ulcer disease: are we at tuning point? *Gastroenterol Int* 1994;7:95-113.
9. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-26.
10. Rollhauser C, Fleischer DE. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: an update. *Endoscopy* 1997;29:91-5.
11. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, Lew GM, Saeed ZA. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:939-2.
12. Jaspersen D. *Helicobacter pylori* eradication: the best long-term prophylaxis for ulcer bleeding recurrence? *Endoscopy* 1995;27:622-5.
13. Labenz J, Borsch G. Highly significant chance of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1785-8.
14. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996;100(Suppl 5A):52S-9S.
15. Sommerville K, Faulkner G, Langman M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986;1:462-4.
16. Holvoet J, Terriere L, Van Heen W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case-control study. *Gut* 1991;32:730-4.
17. Griño 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.
18. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease test lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1166-70.
19. Piloto A, Leandro G, Di Mario F, Franchesci M, Bozzola L, Valerio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly. *Dig Dis Sci* 1997;42:586-9.
20. Wildner-Chirtensen M, Touborg LA, Lindebjerg J, Schffalitz OB. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based test. *Digestion* 2002;66:9-13.
21. Sondergard L, Lassen A, Schaffalitzky OB. Prevalence of *Helicobacter pylori* and ASA/NSAID use in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut* 1996;110:165A.
22. Castillo-Rojas G, Ballesteros MA, Ponce de León S, Morales-Espinosa R, Cravioto A, López-Vidal Y. Bleeding peptic ulcer and presence of *Helicobacter pylori* by various test: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1113-8.
23. Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpinar H, Simsek I, Gonen O. Relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug and *Helicobacter pylori* infection in bleeding or uncomplicated ulcers: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:18-25.
24. Hosking SW, Yung MY, Chung SC, Li AKC. Differing prevalence of *Helicobacter pylori* in bleeding and nonbleeding ulcers. *Gastroenterology* 1992;102:85A.
25. López D, Naranjo A, Muñoz J, Rodríguez F, Gálvez C, Chicano M, et al. Eficacia de la determinación fecal de *Helicobacter pylori* mediante la técnica HpSa en enfermos con hemorragia digestiva alta. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:5-8.
26. Labenz J, Köhl H, Wolters S, Modjtahedi B, Tillenburg B, Peitz U, et al. *Helicobacter pylori*, NSAIDs and the risk of peptic ulcer bleeding. A prospective case-control study with matched pairs. *Gastroenterology* 1996;110:165A.
27. Romero M, Vargas J, Utrilla D, Rufo MC, Otero MA, Chávez M, et al. Estudio prospectivo sobre la influencia de la hemorragia por *ulcus* gastroduodenal en los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:267-317.
28. Henrizson AE, Edman AC, Held M, Wadström A. *Helicobacter pylori* and acute bleeding peptic ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:769-71.
29. García-Díaz E, Castro-Fernández M, Romero-Gómez M, Vargas-Romero J. Valor de la serología (IgG-ELISA) como método diagnóstico alternativo de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con hemorragia digestiva por úlcera gastroduodenal. *Rev Esp Enf Dig* 2002;94:725-30.
30. 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.
31. Tu T, Lee C, Wu C, Chen T, Chan C, Huang S, et al. Comparison of invasive and non-invasive test for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:302-6.
32. Warren JR, Marshall JB. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
33. Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KEL. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1993;34:1344-7.
34. European *Helicobacter pylori* study group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997;41(Suppl 2):S1-S23.
35. 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;38:1-9.