# *Helicobacter pylori* y úlcera refractaria
# *Helicobacter pylori and refractory ulcer*

**B. Remacha, A. Lanas, R. Sainz**

## RESUMEN

La úlcera péptica refractaria es aquélla que no cicatriza tras tratamiento antisecretor estándar. Existe un escaso número de trabajos que evalúen de forma conjunta todos los factores de riesgo asociados a refractariedad. *Helicobacter pylori* es considerado actualmente como un importante factor patógeno gastroduodenal, y debe ser considerado como un factor clave en la resistencia al tratamiento antiulceroso. Hemos valorado los trabajos hasta el momento realizados en los que se valora el efecto erradicador de *Helicobacter pylori* tanto en úlcera gástrica refractaria como en úlcera duodenal refractaria. Esto nos ha permitido determinar que el concepto de refractariedad debe ser redefinido en base a aquellas úlceras que no cicatrizan tras tratamiento erradicador.

**Palabras clave:** Ulcera péptica refractaria. *Helicobacter pylori*. Úlcera duodenal. Úlcera gástrica. Factores de riesgo.

## ABSTRACT

The refractory peptic ulcer is that which does not cicatrize following standard antisecretion treatment. There is a scarce number of works that evaluate in a joint way all of the risk factors associated with refractoriety. *Helicobacter pylori* is presently considered as a key factor in resistance to antiulcerous treatment. We have evaluated the works carried out so far in which value is placed on the eradicating effect of *Helicobacter pylori* both in the refractory gastric ulcer and in the refractory duodenal ulcer. This has enabled us to determine that the concept of refractoriety must be redefined on the basis of those ulcers that do not cicatrize following eradication treatment.

**Key words:** Refractory peptic ulcer. *Helicobacter pylori*. Duodenal ulcer. Gastric ulcer. Risk factors.

*ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 27-35.*

Servicio de Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

**Correspondencia:**
Ricardo Sainz Samitier
Pº Independencia, 18, 1º Dcha.
50004 Zaragoza
Tfno. 976 23 70 01

## DEFINICION DE REFRACTARIEDAD

Aun con el uso de fármacos con demostrada potencia antisecretora, en todos los estudios terapéuticos existe alrededor del 5%-10% de pacientes que no responden al tratamiento y son consideradas como úlceras pépticas refractarias (UPR)[1]. El desarrollo de la refractariedad se produce en general con el paso del tiempo del proceso ulceroso, y su aparición condiciona un cambio en el manejo de estos pacientes que no responden a tandas de tratamiento con fármacos antisecretores. La posibilidad de identificar estas úlceras refractarias, tendría repercusiones tanto en el ámbito terapéutico como desde el punto de vista económico.

Actualmente el criterio más aceptado es el de considerar como úlcera duodenal refractaria (UDR) aquélla que no cura tras 8 semanas de tratamiento con bloqueadores de los receptores $H_2$ a dosis estándar (cimetidina 1,2 gr/día, ranitidina 300 mgr/día, famotidina 40 mgr/día), o que con tratamiento con 20 mgr/día de omeprazol durante 4 semanas no han cicatrizado, comprobado por estudio endoscópico. Basados en los mismos criterios se tiende a considerar como úlcera gástrica refractaria (UGR) aquella úlcera gástrica que con tratamiento a dosis plenas de antisecretores $H_2$ (cimetidina 1,2 gr/día, ranitidina 300 mgr/día o famotidina 40 mgr/día) durante 12 semanas o con tratamiento con omeprazol 20 mgr/día durante 8 semanas no han cicatrizado completamente, comprobado este hecho por visión endoscópica.

## FACTORES ASOCIADOS A REFRACTARIEDAD ULCEROSA

El estudio de los factores que condicionan la refractariedad ulcerosa es en ocasiones difícil (Tabla I). Existe escaso número de trabajos que evalúen por análisis multivariable los factores asociados a refractariedad ulcerosa de forma conjunta. En sentido estricto las úlceras son producidas por un imbalance entre factores agresivos y defensivos. Un gran número de factores han sido identificados como importantes en la patogenia de la úlcera péptica, siendo descrita la infección por *H pylori* como uno de los mecanismos patogénicos de la enfermedad ulcerosa péptica.

*H pylori* es considerado actualmente como un importante factor patógeno gastroduodenal. En los estudios epidemiológicos se ha demostrado la presencia de *H pylori* en el 85%-100% de pacientes con úlcera duodenal (UD) y en el 65%-80% de las úlceras gástricas (UG). Las evidencias terapéuticas demuestran que *H pylori* debe ser considerado como uno de los factores patógenos de la úlcera péptica, ya que tras su erradicación las tasas de recurrencia anual disminuyen desde un 80% en el caso de los ulcerosos *H pylori*(+) a menos de un 20% en caso de mantenerse *H pylori*(-).

Existe actualmente una base científica suficiente para asegurar que una vía de aproximación al tratamiento del ulcus puede ser la erradicación de la infección por *H pylori*[2]. *H pylori* debería ser incluido entre los factores potenciales en los análisis multivariables entre los ulcerosos refractarios, ya que diversos datos ponen de relieve que la infección por *H pylori* puede jugar un papel en la resistencia de la UD a los antisecretores $H_2$. En primer lugar en dos estudios controlados se ve que estas úlceras responden muy bien a tratamientos cortos con sales de bismuto con curaciones del 80%-90% tras 4-8 semanas de tratamiento respectivamente[3]. Un segundo estudio piloto ha mostrado que la combinación de antisecretores $H_2$ y antibióticos es capaz de curar el 100% de los casos de UD resistentes que sean *H pylori*(+).

## *HELICOBACTER PYLORI* Y ÚLCERA GÁSTRICA

### Tratamiento de la UG con fármacos bactericidas contra *H pylori*

Se han realizado estudios para determinar la eficacia que la erradicación de *H pylori* tiene en la cicatrización de la UG. En un primer estudio[4] se trataron 157 pacientes con úlcera gástrica con bismutato de dicitrato tripotásico o con cimetidina. El estudio puso de manifiesto que las tasas de curación eran significativamente más altas con bismuto coloidal que con cimetidina a las 4 semanas de tratamiento (68% vs 54%), pero dejaba de serlo a las 8 semanas.

**Tabla 1.** Factores que influyen en la refractariedad ulcerosa.

**Características personales:**
- Edad
- Sexo
- Antecedentes familiares
- Nacionalidad
- Estrés

**Características clínicas:**
- Duración de la historia clínica
- Nº de años con clínica ulcerosa
- Duración del dolor en el último brote ulceroso
- Frecuencia de los brotes ulcerosos
- Severidad del dolor en el brote
- Clínica de penetración asociada
- Tratamiento utilizado en la cicatrización
- Complicaciones ulcerosas: HDA/perforación/estenosis
- Tratamiento de mantenimiento
- Cumplimiento del tratamiento

**Hábitos tóxicos:**
- Tabaco: nº cigarrillos/día
- Alcohol: gr de alcohol/día
- Uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos
- Reducción o abolición del hábito tabáquico

**Factores de secreción ácida gástrica:**
- Secreción ácida gástrica basal
- Secreción ácida máxima estimulada con pentagastrina
- Gastrinemia
- Pepsinógeno I
- PAO (Peack Acid Output)

**Factores endoscópicos:**
- Número de úlceras
- Diámetro de la úlcera
- Profundidad de la úlcera
- Localización ulcerosa
- Inflamación periulcerosa
- Inflamación alejada del nicho ulceroso
- Estenosis bulbar
- Deformidad bulbar
- Erosiones en la región antral
- Existencia antral de *Helicobacter pylori*
- Morfología lineal

En un estudio posterior comparativo del bismuto coloidal frente a la ranitidina en 80 pacientes[5] con UG, las diferencias en las tasas de curación fueron estadísticamente significativas a favor del bismuto coloidal y se mantuvieron también a las 8 semanas. Sin embargo, dada la época en que se realizaron los estudios, no puede establecerse una correlación entre la eficacia a corto plazo del bismuto en el trata-

miento de la UG y la actividad anti-*H pylori* del fármaco.

En un ensayo controlado y abierto que comparaba el subsalicilato de bismuto con la cimetidina[6], se han visto tasas de curación del 73% a las 4 semanas con bismuto que no difieren significativamente de la tasa (65%) observada con cimetidina. Sin embargo, en los pacientes *H pylori*(+) tratados con bismuto, el 75% negativizaban el cultivo, frente a un 40% de los pacientes tratados con cimetidina. Así pues, si bien el bismuto es un potente bactericida, no alcanza diferencias en las tasas de cicatrización ulcerosa respecto a la cimetidina.

En otro ensayo[7] que trata específicamente de pacientes con úlcera gástrica y en el que se compara la cimetidina con una combinación de cimetidina y cefixima, se ha visto que con la asociación de ambos fármacos se logra la erradicación de *H pylori* (78%), pero no se observa ninguna diferencia en las tasas de curación endoscópica entre ambos tratamientos.

### Erradicación de *H pylori* y recurrencia de la úlcera gástrica

Sabemos que tras la cicatrización del nicho ulceroso la tendencia natural de la úlcera es a la recidiva, que tiene lugar en el 40% a 60% de los pacientes con UG al cabo de un año. Hace ya algunos años se observó que la probabilidad de recidiva ulcerosa no se relacionaba con el medicamento utilizado en el tratamiento agudo, a excepción del bismuto coloidal. Con el uso de este fármaco en la fase aguda se comprobó que la probabilidad de recidiva al año se reducía de forma significativa con respecto a aquellos pacientes tratados con anti-$H_2$. Los autores[3] concluyeron que la recurrencia precoz, es decir, en los tres meses siguientes a la interrupción del tratamiento se correlacionaba positivamente con la presencia de *H pylori*. Sólo el 13,7% de los pacientes *H pylori*(-) presentaron recurrencia, frente a un 47,3% de los que permanecieron *H pylori*(+) tras el tratamiento erradicador. Es probable que esta menor tendencia a la recurrencia tras el tratamiento con bismuto coloidal se deba a su acción bactericida, sin embargo, no podemos descartar las demas acciones de dicho fármaco. Tras los ensayos iniciales, resultados parecidos se han obtenido con los estudios sobre recidiva practicados en pacientes con úlcera gástrica, en los que la tasa de recidiva en pacientes *H pylori*(-) fue del 2% al 4%[7].

### *H pylori* y úlcera gástrica refractaria

En la actualidad existen un gran número de estudios en los que se demuestran altas tasas de cicatrización de la úlcera gástrica con los tratamientos antisecretores. Sin embargo, existe un 10%-15% de úlceras gástricas que no curan con dichos tratamientos. El papel de *H pylori* en la UG no está totalmente aclarado, y hay muy pocos estudios realizados que pongan de manifiesto la importancia del tratamiento erradicador de *H pylori* en el tratamiento de la úlcera gástrica refractaria.

En la publicación Arakawa y col.[8] describen el caso de un paciente con úlcera gástrica refractaria al tratamiento con antisecretores $H_2$, que logra la curación solamente tras la erradicación de *H pylori*. Otros estudios publicados corroboran estos hallazgos.

En cuanto a la importancia de la erradicación de *H pylori* en relación con la recurrencia de la ulcera gástrica refractaria, se ha realizado un solo estudio[9], que demuestra que la recaída precoz de la UGR en los 12 semanas siguientes es significativamente mayor en los pacientes que persiten *H pylori*(+). Sin embargo, después de 24 semanas, las tasas de recurrencia son similares en ambos grupos de pacientes.

Así pues, las relaciones entre *H pylori* y UGR, tanto de inmediato como a más largo plazo, requieren un estudio más profundo con ensayos adecuados realizados por grupos plenamente fiables.

## *HELICOBACTER PYLORI* Y ÚLCERA DUODENAL

La enfermedad péptica es una enfermedad crónica caracterizada por recidivas en un 60% a 80% de los ulcerosos duodenales al cabo de un año de seguimiento. El tratamiento antisecretor continuado después de la curación de la úlcera es efectivo en un porcentaje de pacientes, pero no afecta

a la historia natural de la enfermedad. La infección por *H pylori* en la mucosa antral juega un papel importante en la patogenia de la UD recurrente.

Los estudios abiertos hablan a favor de una marcada reducción de la recidiva ulcerosa en los pacientes con UD a los que se les ha erradicado *H pylori*. En los estudios iniciales[10] con bismuto coloidal se puso de manifiesto una reducción significativa de la tasa de recidiva respecto a los pacientes tratados con antagonistas $H_2$, debido a su efecto bactericida. Posteriormente se han llevado a cabo un gran número de estudios en este sentido, los cuales han confirmado que la tasa de recidiva anual para la UD en aquellos pacientes en que la infección por *H pylori* ha sido erradicada se sitúa por debajo del 10%, en comparación con recidivas del 60% a 80% en los pacientes *H pylori*(+) que no reciben tratamiento y el 15% a 25% en los pacientes *H pylori*(+) con tratamiento de mantenimiento con antisecretores $H_2$. Evaluando los resultados globales de 27 estudios sobre UD, con 1.881 pacientes ulcerosos estudiados la tasa anual de recidiva en los pacientes *H pylori*(+) fue del 58% en comparación con el 2,6% de los *H pylori*(-). Los resultados de estos estudios indican que la erradicación de la infección de *H pylori* cambia la historia natural, y los factores que contribuyen a la rápida recidiva, como el tabaco, parecen no ser tan importantes. En un estudio de Graham[11] se ha visto que los únicos factores asociados con la recurrencia ulcerosa son la infección por *H pylori* y el tratamiento continuado con AINE´s.

## *H pylori* en la úlcera duodenal refractaria

En los estudios sobre UDR han sido muchos los factores de índole clínica, endoscópica o de secreción ácida que se han valorado. Sin embargo, hay pocos estudios en los que se haya valorado el papel de *H pylori* en la refractariedad ulcerosa.

Avsar y col.[12] estudiaron a 45 pacientes diagnosticados de UDR al tratamiento con antisecretores $H_2$, estableciendo comparación entre la eficacia en la curación de la UDR con omeprazol a dosis de 20 mgr/día versus triple terapia anti-*H pylori*. Sus resultados pusieron de manifiesto que de los 21 pacientes tratados con triple terapia, sólo 2 (13%) recidivaron a los 3 meses y 1 a los 12 meses. Entre los pacientes tratados con omeprazol, el 71% recidivaron precozmente. Con estos datos concluyeron que la triple terapia es más eficaz que el omeprazol en cicatrizar la UDR y la tasa de recidiva es menor. Otros trabajos también demuestran que *H pylori* juega un papel importante en la refractariedad ulcerosa[13].

No todos los estudios corroboran estos hallazgos. Hirschowitz y col.[14] han publicado un trabajo en el que estudian a 11 pacientes con UDR no asociada a otros factores como AINE´s o síndrome de Zollinger Ellison. A todos los pacientes los trataron con triple terapia erradicadora y los resultados muestran que 5/11 tuvieron una recidiva ulcerosa en los 3 a 7 meses siguientes a pesar de haber erradicado *H pylori*. Estos datos hablan a favor de que existen otros factores, además de los AINE´s, la hipersecreción o el *H pylori* que influyen en la refractariedad ulcerosa.

Nuestro grupo de trabajo[15] ha realizado un estudio prospectivo estudiando a 60 pacientes con UPR. A todos ellos se les valoraron 32 factores asociados a refractariedad, entre ellos la colonización antral por *H pylori* y la influencia que la erradicación de *H pylori* tenía en la evolución ulcerosa (Fig. 1). La colonización antral por *H pylori* se valoró por test rápido de ureasa sobre biopsia antral y/o por anatomía patológica. De los 60 pacientes refractarios estudiados, 32 (53,3%) eran *H pylori*(+), 21 eran *H pylori*(-) y en 7 casos no determinamos la presencia de *H pylori*. De los 32 pacientes *H pylori*(+), 5 tenían UGR y sólo 1 fue tratado con triple terapia, no consiguiendo la erradicación del germen ni el control sintomático. De los 27 pacientes con UDR, fueron tratados 18 (66%) con triple terapia anti-*H pylori*. De los 18 pacientes con UDR que fueron tratados, sólo en 3 casos (16,66%) no se erradicó *H pylori*, encontrándose 2 de ellos asintomáticos y 1 persistía con los síntomas. En los 15 pacientes con UDR en los que se ha logrado erradicar *H pylori* (83,4%), 14 se encuentran asintomáticos y sin recidiva ulcerosa

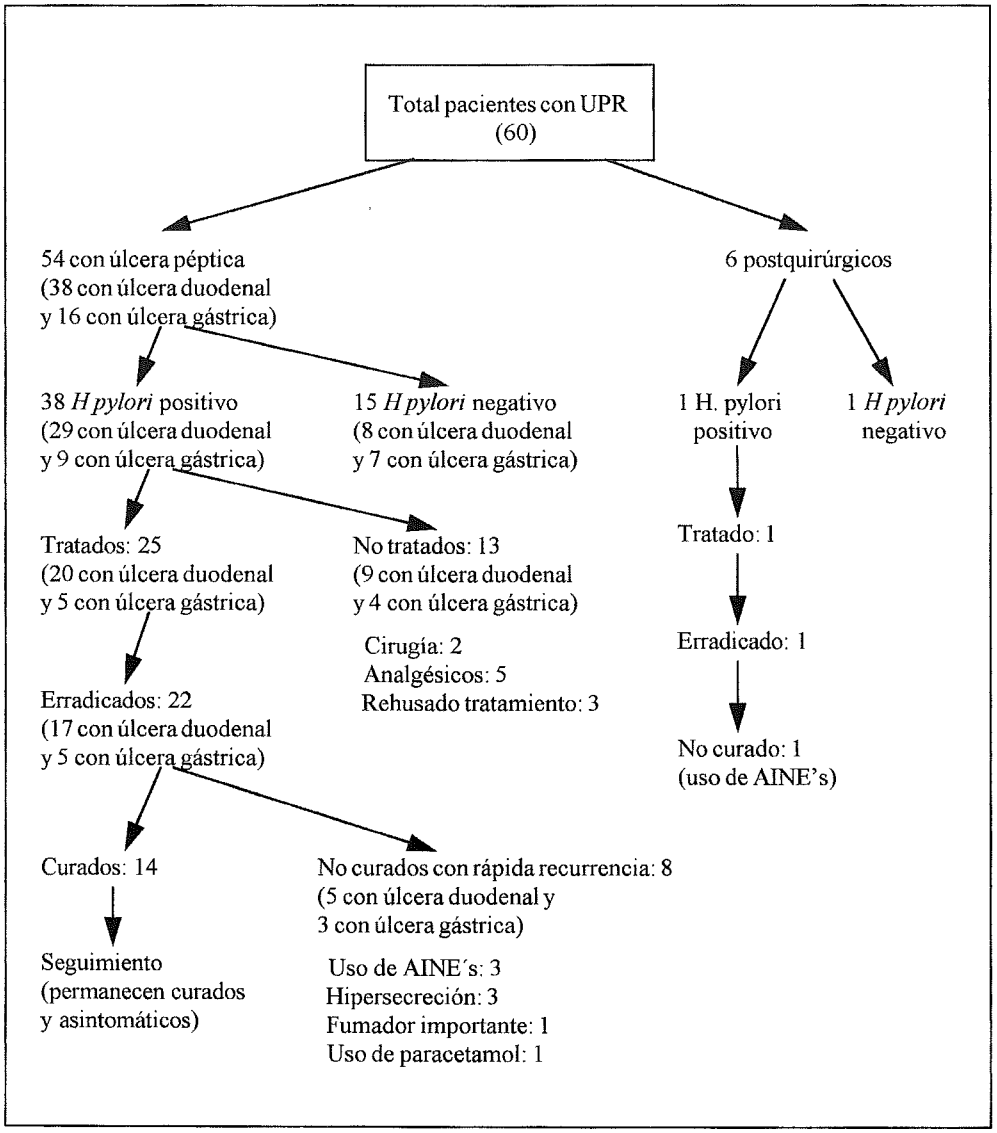


**Figura 1.** Algoritmo de *H pylori* status y los efectos de la erradicación en la curación de los pacientes con UPR.

tras un seguimiento medio de 16,22 meses (de 7 a 22 meses), y 1 se encuentra sintomático a pesar de ser *H pylori*(-). Con ello podemos concluir que en nuestra experiencia la erradicación de *H pylori* en pacientes con UDR es un factor favorecedor de la buena evolución ulcerosa.

## INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTI-*H PYLORI* EN LA UPR

Existe actualmente una base científica suficiente para asegurar que una vía de aproximación al tratamiento del ulcus puede ser la erradicación de la infección

por *H pylori*, lo cual cambia nuestra estrategia terapéutica ante la refractariedad ulcerosa. Cualquier UG o UD en un paciente con infección por *H pylori* debe ser tratada con el objetivo de cicatrizar el nicho ulceroso y erradicar la infección. En efecto, se ha demostrado que con subcitrato de bismuto coloidal se consiguen tasas de cicatrización similares a las conseguidas con cimetidina o con ranitidina, así como un número menor de recidivas. Es evidente además, que el aclaramiento de *H pylori* por terapéutica combinada de bismuto con antibióticos, que no conlleva efecto alguno sobre la secreción de ácido, condiciona una reducción significativa de las recidivas en el periodo de seguimiento superior a un año. Ante la presencia de infección por *H pylori* en pacientes ulcerosos, la terapéutica bactericida asociada a los fármacos antisecretores consigue, no sólo la cicatrización de un mayor número de úlceras, sino también modificar, parcialmente al menos, la historia natural de la enfermedad, reduciendo su tendencia a la evolución en brotes[16].

En relación con todos los argumentos expuestos, el Consenso de Maastricht estableció las recomendaciones de erradicar la infección por *H pylori* en todos los pacientes con úlcera e infección por la bacteria desde el brote inicial de la enfermedad[17]. Si bien antes se recomendaba que los pacientes con úlceras refractarias que no curan tras 12 semanas de tratamiento, o están asociadas con complicaciones ulcerosas (perforación o hemorragia), y aquéllos con síntomas graves que son candidatos a tratamiento quirúrgico, deberían recibir tratamiento para erradicar *H pylori*; actualmente se propugna el tratamiento de todos los pacientes con úlcera péptica con recidivas frecuentes. Las úlceras refractarias al tratamiento con antisecretores $H_2$ pueden beneficiarse de un tratamiento erradicador de *H pylori*.

Aunque los mecanismos patogénicos de la refactariedad o resistencia al tratamiento convencional con anti$H_2$ pueden ser muy variados, existe alguna evidencia de que la infección por *H pylori* y la consecuente antroduodenitis puede desempeñar un papel importante en algunos pacientes. Los resultados descritos apoyan la implicación patogénica de *H pylori* en algunos pacientes UD refractarios al tratamiento antisecretor, y aportan nuevos elementos de controversia en la candente discusión sobre el papel de esta bacteria en la génesis de la enfermedad ulcerosa.

## HELICOBACTER PYLORI COMO FACTOR ASOCIADO A UPR

Las primeras comunicaciones determinaron que las UPR respondían al tratamiento con bismuto coloidal o a antibióticos activos contra *H pylori*, aunque no se habían realizado estudios prospectivos que incluyeran *H pylori* como uno de los factores asociados a refractariedad. El trabajo realizado por nuestro grupo de trabajo[15] estudió 32 factores asociados a refractariedad, entre ellos la infección por *H pylori*. En los 54 pacientes con UPR, 38 UDR y 16 UGR, se determinó la presencia de *H pylori* y tras un estudio multivariable de regresión logística se objetivó cómo uno de los factores exógenos asociados a refractariedad, junto con el abuso de AINE's, era la infección por *H pylori*, de tal forma que *H pylori* era el factor asociado a refractariedad en el 41% de los pacientes. Se concluyó que el abuso de AINE´s y la presencia de *H pylori* son los dos factores principales asociados a refractariedad ulcerosa (Fig. 2).

El mecanismo por el cual *H pylori* induce refractariedad es desconocido, pero parece claro que la presencia de *H pylori* condiciona la cicatrización ulcerosa, quizá debido a que produce inflamación mucosa, alteraciones inmunológicas y hormonales locales interfiriendo los complejos mecanismos que condicionan la reparación mucosa[18-20]. Sin embargo, además de la presencia de *H pylori* y del abuso de AINE´s, existen otros factores asociados que nos permiten explicar la refractariedad en este grupo de pacientes. El mecanismo por el cual *H pylori* induce refractariedad a unos pacientes y no a otros no es conocido y requerirá posteriores estudios.

Hoy en día, la erradicación de *H pylori* es un tratamiento de primera línea en la úlcera péptica asociada con la infección, por tanto, la UPR debe ser redefinida como aquellas úlceras que no cicatrizan tras tra-

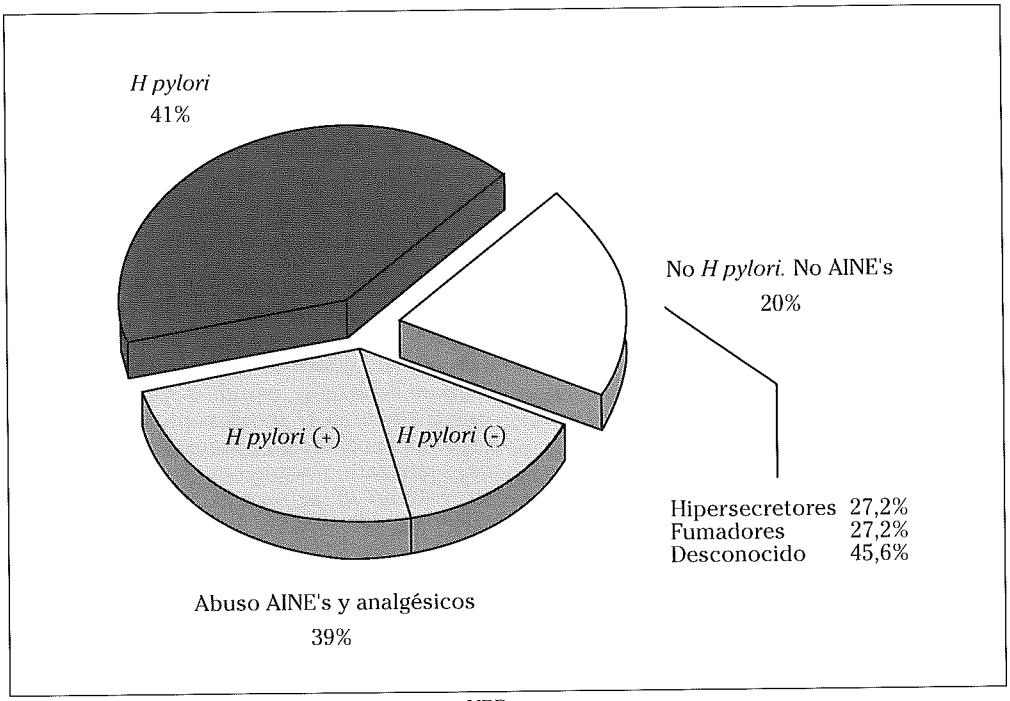


**Figura 2.** Factores de riesgo en pacientes con UPR.

tamiento erradicador, ya que *H pylori* es considerado un factor importante en la recurrencia y en la no curación ulcerosa.

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON UPR

No existen estudios publicados sobre el seguimiento a largo plazo de los pacientes con UPR. Recientemente hemos realizado un estudio (datos no publicados) con 80 pacientes con UPR estableciendo su seguimiento en más de 4 años. En 44 (55%) pacientes *H pylori* era el factor asociado a refractariedad. Hemos podido observar como el grupo de pacientes erradicados tienen una remisión de la enfermedad con o sin terapia antisecretora, mientras que en aquellos pacientes a los que no se ha erradicado, precisan altas dosis de antisecretores o cirugía.

Con estos datos podemos concluir que el tratamiento erradicador de *H pylori* es la primera opción terapéutica en las UPR *H pylori*(+).

## BIBLIOGRAFIA

1. Bardhan KD. Refractory duodenal ulcer: a review. En: Bianchi Porro G, Bardhan KD, eds. Topics in peptic ulcer disease. Verona: Cortinal International 1987; 64: 114.
2. Ciociola AA, Webb DD, Turner K. Dual and triple therapy regimens of antisecretory agents and antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*: An overview. Scand J Gastroenterol 1996; 31 (suppl 218): 3-9
3. Eberhardt R, Kasper G. Effect of oral bismuth subsalycilate on *Campylobacter pylori* and on healing and relapse rate of peptic ulcer. Rev Infect Dis 1990; 12: 155-159.
4. Parente F, Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Colloidal bismuth subcitrate and ranitidine in the short term treatment of benign gastric ulcer. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 42-45.
5. Hui WM et al. Pathogenic role of *Campylobacter pyloridis* in gastric ulcer. Gastroenterol Hepatol 1987; 2: 309-316.

6. NIEMELÄ S, KATTUNEN T, LEHTOLA J. Campylobacter like organisms in patients with gastric ulcer. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 487-490.

7. TATSUTA M, ISHIKAWA H, INSHI H, OKUDA S, YOKOTA Y. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of *Helicobacter pylori* by cefixime. GUT 1990; 31: 973-976.

8. ARAKAWA T, HIGUCHI K, FUKUDA T, NAKAMURA H, KOBAYASHI K. $H_2$ receptor antagonist refractory ulcer: Its pathophysiology and treatment. J Clin Gastroenterol 1991; 13(Suppl 1): 129-133.

9. ARAKAWA T et al. Proton pump inhibitor refractory gastric ulcer and *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1994; S1295.

10. MARTIN D, MAY S, TWEEDLE D, HOLLANDERS D, RAVENSCROFT M, MILLR J. Differences in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitratobismuthate. Lancet 1981; 1: 7-10.

11. GRAHAM DY, GINGER ML, KLENN P et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. Ann Med Int 1992; 116: 705-708.

12. AVSAR E, KALAYCI C, TOZÜN N et al. Refractory duodenal ulcer healing and relapse comparison of omeprazole versus *Helicobacter pylori* eradication. Gastroenterology 1994; 106: A42.

13. MANTZARIS CJ, HATZIS A, TAMVAKOLOGOS G, PETRAKI K, SPILIADES C, TRIADAPHYLLON G. Prospective randomized investigator blind trial of *Helicobacter pylori* infection treatment in patients with refractory duodenal ulcers. Healing and long-term relapse rates. Dig Dis Sci 1993; 38: 1132-1136.

14. HIRSCHOWITZ BI, MOHNEN J, SHAW S. High recurrence rate of duodenal ulcer despite *H. Pylori* eradication in a clinical subset rapidly recurring peptic ulcer. Gastroenterology 1994; 106: A94.

15. LANAS A, REMACHA B, ESTEVA F, SAINZ R. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. Gastroenterology 1995; 109: 1124-1133.

16. PENSTON JG. Review article: clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10: 469-486.

17. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 1-2.

18. PEEK RM, BLASER MJ, MILLER GG. CagA positive *Helicobacter pylori* strains induce preferential cytokine expression in gastric mucosa (abstr). Gastroenterology 1994; 106: A158.

19. PAN S, LIAO CH, LIEN GS, CHEN SH. Histological maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine. Gastroenterology 1991; 101: 1187-1191.

20. WALKER MM, LOGAN RP, GUMMETT PA, BARON JH, MISIEWICZ JJ. The influence of *Helicobacter pylori* eradication on the structure of duodenal ulcer scars. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5(suppl 3): S97-S98.