

PUNTO DE VISTA

Úlcera péptica *Helicobacter pylori*-negativa. ¿Cuál es su etiopatogenia y tratamiento?

J. Monés Xiol

Unidad de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona

RESUMEN

Si bien se acepta que la gran mayoría de úlceras pépticas se relacionan con el germen *Helicobacter pylori*, en los últimos años se observa un incremento creciente de úlceras en las que no se demuestra la presencia de esta infección. Este hecho se ha relacionado en parte con el descenso en la prevalencia de *Helicobacter pylori* en la población, consecuencia de la mejoría en las condiciones higiénico-sanitarias y de vivienda.

Las causas relacionadas con las úlceras *Helicobacter pylori*-negativas son:

1. Pruebas diagnósticas de infección falsamente negativas. Representan en la práctica asistencial un 25% de las úlceras consideradas *Helicobacter pylori*-negativas (prueba diagnóstica negativa falsa 5%, tratamiento previo o concomitante de antibióticos, bismuto o inhibidores de la bomba de protones 20%).

2. Tratamiento con aspirina (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Es sin duda la causa más frecuente y representa entre el 50-60% de todas las úlceras sin infección.

3. Otras causas (síndrome de Zollinger-Ellison, *Helicobacter Heilmannii*, enfermedades generales del tubo digestivo como enfermedad de Crohn, amiloidosis, gastroenteritis eosinofílica, etc.) pueden ser las responsables de menos del 5% de todas las úlceras *Helicobacter pylori*-negativas.

4. Úlceras pépticas "idiopáticas". Se consideran aquellas en las que no es posible encontrar una posible causa y representan entre el 5-15% de todas las úlceras sin infección y que probablemente tienen como factor importante la hipersecreción ácida.

Palabras clave: Úlcera péptica. *Helicobacter pylori*. AAS. AINE. Úlcera péptica "idiopática".

Monés Xiol J. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. What is its aetiopathogenesis and treatment? *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94:687-691.

Recibido: 27-09-02.

Aceptado: 02-10-02.

Correspondencia: Joan Monés Xiol. Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Cruz y Sant Pau. Avda. Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La gran mayoría de pacientes con úlcera péptica tienen en la mucosa gástrica el germen *Helicobacter pylori* (úlceras duodenal 85-95%, úlcera gástrica 75-85%) y hay una absoluta convicción de que su presencia juega un papel trascendental en la aparición y mantenimiento de la enfermedad ulcerosa. Esta convicción está avalada por el hecho incuestionable de que su erradicación (1-3) reduce drásticamente la recidiva ulcerosa y por ende sus complicaciones y a la vez mejora sustancialmente los síntomas dispépticos en muchos, pero no en todos los pacientes ulcerosos erradicados (4-6).

Sin embargo, algunos estudios realizados en EE.UU. (7-9), hicieron notar que había una notable proporción de úlceras pépticas (alrededor del 30%) en que no se podía demostrar la presencia de *Helicobacter pylori*. Esta constatación también se evidenciaba en revisiones europeas aunque el porcentaje de úlceras no relacionadas con la infección era claramente inferior y se situaba entre el 3-10% (10,11), a pesar de que en alguna del Reino Unido la proporción de úlceras sin infección alcanzaba el 26% (12). En España las úlceras *Helicobacter pylori*-negativas representan alrededor del 5% de todas las úlceras (13), tasa similar a la comunicada en Japón y otros países asiáticos con una media del 6% (14). Hay algunas excepciones notables como la de Singapur que es considerablemente más alta del 20% (15).

Además, en una revisión norteamericana de siete estudios controlados, se comprobó una recidiva ulcerosa del 20% tras erradicación eficaz y sin reinfección, sugiriendo que *Helicobacter pylori* no era el responsable de la previa enfermedad ulcerosa (16), de tal manera que al menos uno de cada 5 casos de úlcera duodenal *Helicobacter pylori*-positiva su etiología es erróneamente atribuida a la infección. Incluso estudios como el de Peterson y cols. (17) sugieren un porcentaje mayor de pacientes ulcerosos

en los que la infección no juega un papel relevante, ya que por un lado el 20% de sus pacientes con úlcera duodenal son *Helicobacter pylori*-negativos y por otro hay que considerar el 20% de pacientes con recidiva ulcerosa, a pesar de que persistían sin infección después de erradicación eficaz. Por ello y considerando ambas posibilidades alrededor de un 40% de pacientes con úlcera duodenal la enfermedad no se relaciona con la infección.

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y SU RELACIÓN CON LA PREVALENCIA DE ÚLCERAS PÉPTICAS *HELICOBACTER PYLORI*-NEGATIVAS

Las notables discrepancias en la proporción de pacientes ulcerosos *Helicobacter pylori*-negativos en EE.UU. y en algunos países del norte de Europa, con el resto de países europeos, Japón, etc., pueden ser explicadas al menos en parte por la diferente prevalencia de infección en la población general.

Se asume que el riesgo de desarrollar una úlcera péptica es de 1 de cada 4 sujetos infectados y 1 de cada 20 sujetos sin infección. Un sencillo cálculo matemático indica que en un país con un 50-60% de la población adulta *Helicobacter pylori*-positiva, como pueden ser España (18) y Escocia (19), la proporción de úlceras *Helicobacter pylori*-negativas estaría sobre el 5-10%, mientras que en EE.UU. donde la prevalencia de infección en la población blanca es de un 25-40%, el porcentaje de pacientes ulcerosos sin infección estaría alrededor del 25-35% (20). Estas teóricas tasas son aproximadamente las que se pueden objetivar en la realidad asistencial.

Como quiera que la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* va disminuyendo en el mundo y se espera una disminución aún mayor, por la mejoría lenta pero apreciable de las condiciones higiénico-sanitarias, que esperamos y deseamos lleguen también a países del tercer mundo, se producirá con toda probabilidad un descenso de úlceras pépticas en los próximos años y sobre todo en las próximas décadas. Sin embargo, la proporción de úlcera péptica *Helicobacter pylori*-negativas se incrementará progresivamente y serán las predominantes en un futuro no lejano, por lo que es importante conocer sus causas etiopatogénicas y las estrategias de tratamiento.

Sin embargo, hay algún dato discrepante. Sugiyama y cols. (21) en Japón, comparan la prevalencia de infección en la población y la prevalencia de úlceras sin infección. La prevalencia de *Helicobacter pylori* en la población japonesa nacida antes del año 1950 es del 75%, mientras que en la población nacida después del año 1950 es muy inferior y del 21% ($p < 0,01$). Pero a pesar de esta gran diferencia en la prevalencia de infección, la tasa de úlceras pépticas *Helicobacter pylori*-negativas no ha variado de forma sustancial entre ambos periodos de tiempo (úlceras gástrica 5,4 y 4,2%, úlcera duodenal 0 y 2%, respectivamente para antes y después de 1950), lo que sugiere

que el incremento en algunos países o áreas de la tasa de úlceras *Helicobacter pylori*-negativas no se debe, al menos de forma exclusiva, al descenso en la prevalencia de infección, por lo que hay que buscar además otras explicaciones.

POSIBLES CAUSAS DE ÚLCERAS *HELICOBACTER PYLORI*-NEGATIVAS

Pruebas diagnósticas falsamente negativas de infección por *Helicobacter pylori*

La sensibilidad es alta en la mayoría de pruebas diagnósticas para infección por *Helicobacter pylori*, siendo las más sensibles la prueba del aliento con 13C, la prueba de la ureasa rápida en la biopsia o "CLO test" y la histología (92-98%), mientras que el cultivo y la serología tienen una sensibilidad algo más baja (75-85%).

Cuando para el diagnóstico se utiliza una única prueba, hay posibilidades de resultados falsos negativos, incluso con las de mayor sensibilidad. Sin embargo, en la mayoría de estudios publicados se realizan dos pruebas y cuando ambas son negativas, se considera el paciente como no infectado y con ello el número de falsos negativos es insignificante. Sin embargo, en la práctica asistencial se realiza una única prueba diagnóstica, por lo que el resultado falso negativo puede ser el responsable del 5% de úlceras en que no se demuestra infección por *Helicobacter pylori* (recordemos que la sensibilidad media de la mayoría de las pruebas diagnósticas es del 95%).

Hay que considerar otra circunstancia, como es el uso reciente o concomitante de antibióticos o preparados que contengan bismuto. Estos fármacos aclaran el germen en la mucosa gástrica y provocan algunos falsos negativos en las pruebas diagnósticas (prueba del aliento, histología, "CLO test"). Además, el tratamiento reciente o concomitante con antisecretores (sobre todo IBPs), pueden producir resultados negativos falsos en las pruebas diagnósticas de *Helicobacter pylori* (22,23). Por tanto, para realizar una prueba diagnóstica de infección por *Helicobacter pylori*, el paciente tiene que haber estado al menos 2 semanas sin tratamiento con antibióticos, bismuto o antisecretores.

Como resumen, los diagnósticos falsamente negativos de infección representan en la práctica asistencial un 25% de las úlceras consideradas *Helicobacter pylori*-negativas (5% por prueba diagnóstica falsamente negativa y 20% por tratamiento previo o concomitante con antibióticos o antisecretores).

Tratamiento con aspirina (AAS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

El antecedente de la toma de AINE o AAS es sin duda el más frecuente en pacientes con úlcera péptica *Helico*-

bacter pylori-negativa y de hecho alrededor del 50% de estas úlceras se asocian con el uso de estos fármacos, en contraste con solo el 15% de los pacientes ulcerosos *Helicobacter pylori*-positivos (10,11).

Bytzer y cols. (24) en Dinamarca y entre 275 pacientes con úlcera duodenal, 32 (12%) fueron *Helicobacter pylori*-negativos y de ellos 10 (31%) estaban tomando AINE o AAS. Meucci y cols. (25) en Italia, entre 409 pacientes con úlcera péptica, 31 (7,5%) fueron *Helicobacter pylori*-negativos y de ellos 12 (40%) tomaban AINE o AAS, frente 12% pacientes ulcerosos con infección. Nishikawa y cols. (26) en Japón sólo encuentran 14/398 (3,5%) pacientes con úlcera péptica sin infección y de ellos 9 (62%) estaban tomando AINE o AAS.

En nuestro país Gisbert y cols. (13) en 774 pacientes con úlcera duodenal, 36 (3,4%) eran *Helicobacter pylori*-negativos y de ellos 21 (58%) hacían tratamiento con AINE y 9 (25%) había antecedentes de toma de antibióticos previo o concomitantemente con la prueba del aliento. Estos porcentajes fueron significativamente inferiores en pacientes ulcerosos infectados, en que 48/738 (7%) tomaban AINE y 35/738 (5%) antibióticos. Los mismos autores (27) en 92 pacientes con úlcera duodenal sangrante, 7 (7,5%) eran *Helicobacter pylori*-negativos y de ellos el 40% tomaban AINE.

En un estudio multicéntrico en EE.UU. (28), el 27% de las úlceras duodenales sangrantes fueron *Helicobacter pylori*-negativas (porcentaje claramente superior al 7% del estudio español citado previamente) y el 48% se asociaron a la ingesta de AINE o AAS (porcentaje similar al estudio español). En cuanto a las úlceras gástricas el 36% no se demostró infección y el 60% se relacionaron con la toma de AAS o AINE.

En cuanto a la perforación ulcerosa, en un estudio suizo, Metzger y cols. (29) demuestran que un 26% de úlceras pépticas perforadas eran *Helicobacter pylori*-negativas y un 32% de los pacientes estaban en tratamiento con AAS o AINE. Ng y cols. (30) en Asia encuentran el antecedente de AAS o AINEs en un 25% de úlceras perforadas, mientras que Reinbach y cols. (31) en Reino Unido sólo el 50% de las úlceras perforadas estaban infectadas y el 50% estaban en tratamiento con estos fármacos.

Por tanto, el antecedente de toma de AINE o AAS se observa en el 10% de todos los pacientes a los que se diagnostica úlcera duodenal, en el 20% de las úlceras gástricas y en el 40% de las úlceras complicadas (hemorragia o perforación). En las úlceras *Helicobacter pylori*-negativas el porcentaje de pacientes que toman estos fármacos es más alto del 50% y en los pacientes ulcerosos sangrantes o con perforación es incluso mayor y alrededor del 60%.

Todos estos porcentajes pueden ser en realidad superiores ya que como han demostrado Hirschowitz y Lanau (32), una notable proporción de pacientes (50%) niegan haber tomado AAS a pesar de que su utilización está constatada mediante la demostración de salicilatos en suero. Por ello, en pacientes ulcerosos sin infección y/o

con úlceras rebeldes se debe interrogar detenidamente sobre esta posibilidad, ya que los pacientes a menudo no consideran la aspirina como fármaco y por ello niegan su toma.

Como resumen, *alrededor del 50-60% de úlceras Helicobacter pylori-negativas, están relacionadas con AAS o AINE. Cuando es posible evitar o sustituir estos fármacos, el tratamiento con antiseoretos (bloqueantes H2, IBPs) cura con facilidad estas úlceras. Cuando la toma de AINEs o AAS no puede dejarse, es recomendable el tratamiento con IBPs a dosis dobles con lo que se logra controlar la mayoría, pero no todas las úlceras relacionadas con estos fármacos. Cuando la enfermedad ulcerosa no se controla, intentar quitar la medicación antiinflamatoria a pesar del deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Cuando no sea posible porque el deterioro es importante, se puede intentar la combinación de IBPs (dosis dobles) y bloqueantes H2 por la noche, combinación que logra una mayor inhibición ácida nocturna, con lo que en teoría se incrementa la eficacia antiulcerosa, aunque no hay estudios suficientes que lo demuestren de forma inequívoca.*

Helicobacter heilmannii

También conocido como *Gastrospirillum hominis*, se localiza en la profundidad de las criptas glandulares (a diferencia de *Helicobacter pylori* que se localiza preferentemente en la capa moco-bicarbonato) y se encuentra en menos del 1% de la población, aunque en algunas zonas geográficas como en China la prevalencia es más alta del 6% (33). Es una zoonosis y el reservorio son habitualmente el perro y el gato (34).

Se han descrito casos de linfoma MALT de bajo grado en pacientes infectados con este germen. Su erradicación (las mismas pautas terapéuticas que para *Helicobacter pylori*) lleva a la curación de la úlcera (35) y del linfoma (36). Se encuentra en menos del 1% de pacientes con úlcera sin infección por *Helicobacter pylori* ni AAS o AINEs (37).

Como resumen, *el germen Helicobacter heilmannii está presente en menos del 1% de úlceras Helicobacter pylori-negativas. El tratamiento se basa en erradicar el germen con pautas similares a las recomendadas para el Helicobacter pylori.*

Síndrome de Zollinger-Ellison

Es una etiología poco frecuente de úlceras *Helicobacter pylori*-negativas. Se trata de una hipergastrinemia producida por un tumor de células G, habitualmente situado en el páncreas, y que produce importante hipersecreción ácida y enfermedad ulcerosa rebelde, a menudo complicada con hemorragia o perforación (38). El diagnóstico es fácil si se piensa en esta posibilidad (valora-

ción de gastrina en sangre, medida de la secreción ácida gástrica), aunque la localización del tumor es con cierta frecuencia dificultosa, a pesar de las modernas técnicas de imagen. Es importante su localización porque su exégesis quirúrgica conlleva tanto la curación del cuadro clínico derivado de la hipersecreción ácida, como la extirpación de un tumor endocrino maligno. Sin embargo, se han descrito casos de muy larga supervivencia, cuando no es posible extirpar el tumor, siempre que se logre controlar la hipersecreción con continuadas altas dosis de IBPs o con gastrectomía total en la época en que no se disponía de antisecretores potentes. Nosotros hemos comunicado un paciente con gastrinoma y metástasis hepáticas demostradas con histología y con una supervivencia de 22 años hasta el momento presente y con una buena calidad de vida (39).

Como resumen, *el síndrome de Zollinger-Ellison es causa etiológica de úlceras Helicobacter pylori-negativas en menos del 1% de los casos.*

Enfermedades del tubo digestivo que pueden ser causa excepcional de úlcera duodenal o gástrica

La gastroenteritis eosinofílica, amiloidosis y especialmente la enfermedad de Crohn pueden ser excepcionales causas etiológicas de ulceraciones gastroduodenales *Helicobacter pylori*-negativas. En estas etiologías pero sobre todo en la enfermedad de Crohn, la ulceración tiende a ser amplia y rodeada de varias pequeñas erosiones, situadas generalmente en el duodeno distal. La biopsia confirma la presencia del infiltrado eosinófilo en el primero de los supuestos, de amiloide en el segundo y de granulomas en la enfermedad de Crohn. McColl (40) recomienda tratamiento con IBPs y esteroides.

Como resumen, *la enfermedad de Crohn, amiloidosis y gastroenteritis eosinofílica son causa etiológica de úlceras Helicobacter pylori-negativas en menos del 1% de los casos. El tratamiento debe combinar IPBs con esteroides.*

Úlcera péptica "idiopática"

Hay algunas úlceras *Helicobacter pylori*-negativas en las que no es posible determinar su posible causa. El porcentaje úlceras "idiopáticas" es diverso en los estudios publicados. En Italia Meucci y cols. (25) encuentran un 4,6% entre 409 úlceras pépticas en Japón, Nisikawa y cols. (26) entre 398 úlceras pépticas, y Aoyama y cols. (41) entre 302 úlceras pépticas encuentran un 1,3 y 2,6% respectivamente de úlceras pépticas "idiopáticas".

En úlceras duodenales, en Reino Unido, McColl y cols. (11) que fueron de los primeros autores que las describieron entre 12 pacientes, había 6 (50%) con úlcera duodenal "idiopática". Sin embargo, la gran mayoría de autores encuentran porcentajes claramente inferiores. Así, en Espa-

ña Gisbert y cols. (13) 0,8% de "idiopáticas" en úlcera duodenal y del 2% en la úlcera duodenal sangrante, en Dinamarca Bytzer y cols. (24) un 8%, en Australia Borody y cols. (42) un 0,5%. En cuanto a úlceras gástricas, en Australia Borody y cols. (43) un 11% y en EE.UU. Jyotheeswaran y cols. (7) encuentran que en la raza blanca hay un 47% y en la raza de color un 22% de úlceras gástricas "idiopáticas".

Para intentar conocer las causas etiopatogénicas de estas úlceras idiopáticas, se han estudiado diversos parámetros de función gástrica, comparándolos con sujetos controles *Helicobacter pylori*-negativos y con pacientes ulcerosos infectados. Se ha podido constatar que los pacientes con úlceras duodenales "idiopáticas" tienen gastrinemia más alta, mayor hipersecreción ácida y un vaciado gástrico anormalmente rápido (11), por lo que en estos pacientes se recomiendan para su tratamiento dosis más altas de IBPs.

Como resumen, *las úlceras gástricas "idiopáticas" son como media el 10-20% y las úlceras duodenales "idiopáticas" entre el 2-10% de todas las úlceras Helicobacter pylori-negativas y tienen a la hipersecreción ácida como posible factor etiopatogénico, por lo que para su tratamiento son recomendables IBPs a dosis de las habituales.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Monés J, Rodrigo L, Sancho F, Martín L, Boixeda D, Artes MT, et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* versus tratamiento de mantenimiento durante un año: eficacia sobre la recidiva y la gastritis. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 6: 372-80.
2. Monés J, Sainz S, Sola-Vera J, Ricard R, Sancho FJ, Balanzó J. *Helicobacter pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin and clarithromycin: One week vs two weeks and reinfection one year. *Gastroenterology* 1997; 112: A224.
3. Tomita T, Kujuda Y, Tamura K, Tanaka J, Hida N, Kosaka T, et al. Successful eradication of *Helicobacter pylori* prevents relapse of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Supl. 2): 204-9.
4. Verma S, Gaffner MH. *Helicobacter pylori* eradication ameliorates symptoms and improves quality of life in patients on long-term acid suppression. A large prospective study in primary care. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1567-74.
5. Malferteiner P, Dent J, Zeijlón L, Sipponen P, Veldhuyzen Van Zanten SJ, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on heartburn in patients with gastric and duodenal ulcer disease - results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1431-42.
6. Fort E, Aracil C, Sáinz S, Soriano G, Monés J. Valoración sintomática a los 5 años y tasas de reinfección de *H. pylori* al año y a los 5 años de la erradicación en úlcera duodenal. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94 (Supl. 1): A17.
7. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 574-8.
8. Sprung DJ, Gano B. The natural history of duodenal ulcer diseases and how it relates to *H. pylori* - a community study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: A286.
9. Cohen ME, Culpepper-Morgan JA, Galusha DH, Williams J. Prevalence of *Helicobacter pylori* in elderly patients hospitalized for peptic ulcer diseases. *Gastroenterology* 1999; 116: A51.
10. Di Battista R, Berti L, Benassi R, Bortoli A, Ferrara A, Redaelli D, et al. Prevalence and risk factors in *Helicobacter pylori*-negative peptic

- ulcer in an area of northern Italy. *Gastroenterology* 1997; 112: A102.
11. McColl KEL, El-Nujumi AM, Chittajallu RS, Dahill SW, Dorrian CA, El-Omar E, et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *GUT* 1993; 34: 762-8.
 12. Bolton RP, Clarke K, Bryant S, Radford J. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease in primary care: is a systematic "identity and treatment" strategy worthwhile? *GUT* 1997; 41: A89.
 13. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernandez-Salazar L, Fernández-Bermejo M, Cantero J, et al. *H. Pylori*-negative duodenal ulcer. Prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2295-302.
 14. Tsuji H, Kohlii Y, Fukumitsu S, Morita K, Kaneko H, Ohkawara T, et al. *Helicobacter pylori*-negative gastric and duodenal ulcer. *J Gastroenterol* 1999; 34: 455-60.
 15. Vu C, Ng YY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease in a Singapore hospital. *Singapore Med J* 2000; 41: 475-7.
 16. Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1409-15.
 17. Petersen WL, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ, Webb DD. RBC *H. pylori* study group. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 251-62.
 18. Monés J, Martin de Argila C, Samitier R, Gisbert JP, Sains S, Boixeda D. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in medical professionals in Sapaín. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 12: 239-42.
 19. McDonagh TA, Woodward M, Morrison CE, McMurray JJV, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO, et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in the north Glasgow MONICA population. *Eur Heart J* 1997; 18: 1257-60.
 20. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans D Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
 21. Sugiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y, Ishizuka J, Misushima T, Kumagai A, et al. Attributable risk of *H. pylori* in peptic ulcer disease. Does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-*H pylori* ulcers? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 307-10.
 22. Chey WD, Woods M, Scheiman JM, Nostrant TT, DelValle J. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the 14C-urea breath test by a pH-dependent mechanisms. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 446-50.
 23. El-Nujumi A, Hilditch TE, Williams C, McColl KEL. Current or recent proton pump inhibitor therapy markedly impairs the accuracy of the 14C-urea breath test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 759-64.
 24. Bytzer P, Teglbjaerg PS, and the Danish ulcer study group. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer: prevalence, clinical characteristics and prognosis. Results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1409-16.
 25. Meucci G, Di Battista R, Abbiati C, Benassi R, Bierti L, Batoli A, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 42-7.
 26. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, Ishizuka J, Komatsu Y, Kagaya H, et al. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 635-40.
 27. Gisbert JP, Gonzalez 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.
 28. Jensen DM, King J, Gornbein J, Cheng S. Prevalence of *H. pylori* and aspirin or NSAID utilization in patients with ulcer hemorrhage: results of screening for a large multicentre US trial. *Gastroenterology* 1997; 114: A161.
 29. Metzger J, Styger S, Sieber C, Flüe M, Vogelbach P, Harder F. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcers perforations. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 99-103.
 30. Ng EK, Lam YH, Sung JJ, Yung MY, To Kf, Chan AC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: Randomized controlled trial. *Ann Surg* 2000; 231: 153-8.
 31. Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KE. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *GUT* 1993; 34: 1344-7.
 32. Hirschowitz BI, Lanás A. Atypical and aggressive upper gastrointestinal ulceration associated with aspirin abuse. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 523-8.
 33. Yang H, Goliger JA, Song M, Shou D. High prevalence of *Helicobacter heilmannii* in China. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1493.
 34. Fox JG. The non-*H pylori* *Helicobacters*: their expanding role gastrointestinal and systemic diseases. *GUT* 2002; 50: 273-83.
 35. Goddard AF, Logan Rp, Atherton JC, Jenkins D, Spiller RC. Healing of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter heilmannii*. *Lancet* 1997; 349: 1815-6.
 36. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, Thiede C, Bennedsen M, Trebusius K, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000; 118: 821-8.
 37. Debongnie JC, Donnay M, Mairesse J, Lamy V, Dekonink D, Ramdani B. Gastric ulcers and *Helicobacter heilmannii*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 251-4.
 38. Fich A, Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF. Zollinger-Ellison syndrome: relation to *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and gastric acid secretion. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 10-4.
 39. Webb SM, Monés J. Twenty two years survival of metastatic gastrinoma evidenced recently by somatostatin-receptor-specific scintigraphy. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 333-6.
 40. McColl KEL. *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease. *J Gastroenterol* 2000; 35 (Supl. XII): 47-50.
 41. Aoyama N, Shinoda Y, Matsushima Y, Shirasaka D, Kinoshita Y, Kasuga M, et al. *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer in Japan: which contributes most to peptic ulcer development, *Helicobacter pylori*, NSAIDs or stress? *J Gastroenterol* 2000; 35 (Supl. XII): 33-7.
 42. Borody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Ostapowicz N, Hyland L et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1154-7.
 43. Borody TJ, Brandl S, Andrews P, Jankiewicz E, Ostapowicz N. *Helicobacter pylori*-negative gastric ulcer. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1403-6.