

---

# Enfermedad péptica refractaria

---

PID\_00254934

Laura Pulido Martínez

---

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas

---





# Índice

<b>Introducción</b> .....	5
<b>Objetivos</b> .....	6
<b>1. Evaluación diagnóstica de las úlceras refractarias</b> .....	7
1.1. Definición .....	7
1.2. Condiciones clínicas implicadas en la refractariedad .....	7
1.2.1. AINE y fármacos ulcerogénicos .....	8
1.2.2. Infección persistente por <i>H. pylori</i> y otras especies de <i>Helicobacter</i> .....	9
1.2.3. Tabaquismo .....	9
1.2.4. Consumo de cocaína inhalada .....	9
1.2.5. Síndrome de Zollinger-Ellison .....	9
1.2.6. Otros estados de hipersecreción ácida .....	10
1.2.7. Úlceras gigantes .....	10
1.2.8. Enfermedades sistémicas como la enfermedad de Crohn y las vasculitis .....	10
1.2.9. Isquemia mesentérica .....	11
1.2.10. Enfermedades infecciosas .....	11
1.2.11. Enfermedades crónicas .....	11
1.2.12. Radioterapia .....	11
1.2.13. Malignidad .....	12
1.3. Recomendaciones en el manejo de la úlcera refractaria .....	12
<b>2. Tratamiento de las úlceras refractarias</b> .....	14
2.1. Tratamiento médico .....	14
2.2. Tratamiento quirúrgico .....	14
2.2.1. Técnicas quirúrgicas .....	14
2.2.2. Abordaje quirúrgico .....	19
<b>Bibliografía</b> .....	21



## Introducción

La enfermedad péptica gastroduodenal ha sido considerada durante muchos años como una enfermedad crónica recurrente. La introducción de los antisecretores –primero el anti-H<sub>2</sub>, después los inhibidores de la bomba de protones (IBP)– mejoró el manejo de estos pacientes y redujo la necesidad de cirugía. El descubrimiento de la infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) como causa principal de la úlcera ha permitido modificar la historia natural de la enfermedad, puesto que consigue la curación definitiva en la mayoría de los casos. No obstante, hay situaciones en las que todavía está indicada la cirugía. Además de las úlceras refractarias, nos encontramos con úlceras complicadas –generalmente úlceras perforadas y más raramente hemorragia por úlcera sin respuesta al tratamiento endoscópico y/o angiográfico– que serán tributarias de tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, existe todavía un pequeño porcentaje de casos en los que no se logra una correcta cicatrización de la úlcera pese al tratamiento médico óptimo. Definimos *enfermedad péptica refractaria* como aquellas úlceras que no se han curado completamente después de un tratamiento antisecretores estándar (dosis habituales de IBP) pasadas las 8 semanas para la úlcera duodenal y 12 semanas para la úlcera gástrica.

Las causas más comunes de úlcera refractaria son el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la persistencia de la infección por *Hp*. Hay muchas causas raras de refractariedad, como por ejemplo las úlceras de gran tamaño, las úlceras malignas o los estados hipersecretorios ácidos.

## Objetivos

Los objetivos que el estudiante tiene que lograr con el estudio de este material son los siguientes:

- 1.** Adquirir las capacidades teóricas para hacer el abordaje diagnóstico etiológico de un paciente con una úlcera péptica refractaria.
- 2.** Conocer la actitud que se debe seguir en cada una de las situaciones clínicas que están implicadas en una úlcera refractaria.
- 3.** Conocer las principales complicaciones de las úlceras pépticas y su tratamiento quirúrgico.

# 1. Evaluación diagnóstica de las úlceras refractarias

## 1.1. Definición

### Úlcera duodenal refractaria

Úlcera duodenal que no ha cicatrizado correctamente después de 8 semanas de tratamiento antisecretor estándar.

### Úlcera gástrica refractaria

Úlcera gástrica que no ha cicatrizado correctamente después de 12 semanas de tratamiento antisecretor estándar.

#### Nota

Se define como *tratamiento antisecretor estándar* una pauta de IBP con las dosis diarias habituales y equivalentes entre los diferentes fármacos: omeprazol 20 mg/24 h, pantoprazol 40 mg/24 h, lansoprol 30 mg/24 h, rabeprazol 20 mg/24 h, esomeprazol 20 mg/24 h.

Pese a que hay muchas guías de práctica clínica que no justifican el uso de un IBP sobre otro, hay estudios que demuestran, por ejemplo, que el esomeprazol y el rabeprazol proporcionan una inhibición del ácido gástrico más efectiva que los IBP de primera generación (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol).

## 1.2. Condiciones clínicas implicadas en la refractariedad

Un estudio publicado por Lanas et al. (1995) definió las probabilidades de asociación entre una úlcera refractaria y el uso de AINE o la infección por *Hp*, y concluyó que con las terapias antiulcerosas convencionales, el uso de AINE es el factor principal, pero no exclusivo, que conduce a la intratabilidad y las complicaciones en las úlceras refractarias.

No obstante, hay un subconjunto de úlceras resistentes, donde no están implicados ni *Hp* ni los AINE; en muchos, la causa puede ser multifactorial (tabla 1).

Tabla 1. Condiciones clínicas implicadas en la refractariedad de la úlcera péptica

**Condiciones clínicas implicadas en la refractariedad de la úlcera péptica**

AINE y fármacos ulcerogénicos  
 Infección persistente por *Hp* y otras especies de *Helicobacter*  
 Tabaquismo  
 Consumo de cocaína  
 Síndrome de Zollinger-Ellison  
 Otros estados de hipersecreción ácida  
 Úlceras gigantes  
 Enfermedad sistémica como la enfermedad de Crohn o las vasculitis  
 Isquemia mesentérica  
 Enfermedades infecciosas  
 Enfermedades crónicas  
 Radioterapia  
 Malignidad

Fuente: elaboración propia

### 1.2.1. AINE y fármacos ulcerogénicos

Los AINE se han convertido en la principal causa de úlceras pépticas prácticamente desbancando a la infección por *Hp*, debido a que la población, cada vez más envejecida, tiene un consumo de AINE creciente, y a que la prevalencia de *Hp* está disminuyendo progresivamente. Los AINE pueden causar úlceras tanto gástricas, como duodenales. Su fisiopatología está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que tienen un papel crítico la protección de la mucosa.

El tratamiento de elección de las úlceras por AINE son los IBP junto con la interrupción del tratamiento; esto, sin embargo, no es siempre tan fácil. A menudo habrá consumo subrepticio y/o abusivo de AINE puesto que la reaparición del dolor –generalmente óseo– dificulta la discontinuación del tratamiento. Además, muchos pacientes desconocen que algunos analgésicos habituales contienen AINE.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) se desarrollaron para reducir los efectos gastroduodenales adversos de los AINE. De hecho, el uso de coxibs reduce el riesgo de hemorragia digestiva. Aun así, las úlceras gástricas resistentes al tratamiento pueden aparecer también en pacientes que reciben inhibidores de COX-2.

Por otro lado, hay otros muchos fármacos que pueden causar úlceras pépticas, y por lo tanto también pueden retrasar su curación, como por ejemplo el cloruro de potasio, los bifosfonatos, los agentes quimioterápicos anticancerosos y el micofenolato de mofetilo.



### **1.2.2. Infección persistente por *H. pylori* y otras especies de *Helicobacter***

En una úlcera péptica refractaria al tratamiento, o en casos de erradicación fallida, hay que confirmar que la infección está curada. Esto implica múltiples biopsias antrales y de cuerpo una vez que se han suspendido adecuadamente los IBP –durante dos semanas– y utilizar más de un método diagnóstico (p. e., histología y test del aliento). Una serología positiva en ausencia de tratamiento erradicador previo es también altamente sugestiva de infección persistente y puede ser útil en casos en los que no pueden dejar los IBP.

Las especies gástricas de *Helicobacter* no *Hp*, especialmente *Helicobacter heilmannii*, son una causa rara de úlcera y úlcera refractaria. Dada la baja sensibilidad de las pruebas no invasivas, es recomendable diagnosticarlo por biopsia. El tratamiento es el mismo que para *Hp*.

### **1.2.3. Tabaquismo**

Fumar puede ser un factor importante en las úlceras refractarias idiopáticas. El tabaquismo aumenta los niveles de gastrina y la secreción de ácido gástrico; además, disminuye la secreción de bicarbonato, la síntesis de prostaglandinas, la función de barrera de la mucosa gástrica –aumentando la mortalidad celular en la mucosa e inhibiendo la renovación celular–, y el flujo de sangre de la mucosa gástrica. Por eso el tabaquismo no solo favorece la aparición de úlcera péptica sino que también retrasa su cicatrización. Por lo tanto, dejar de fumar es una medida terapéutica importante en pacientes con úlcera refractaria.

### **1.2.4. Consumo de cocaína inhalada**

La cocaína inhalada puede inducir isquemia del tejido a través de la contracción de las arteriolas de la mucosa y puede causar úlceras gástricas e intestinales. A pesar de que normalmente es difícil obtener una historia precisa, esta causa se tendría que considerar en casos de úlceras refractarias idiopáticas.

### **1.2.5. Síndrome de Zollinger-Ellison**

El síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) se define como la presencia de un tumor neuroendocrino que segrega gastrina y que provoca una hipersecreción de ácido gástrico. El sello distintivo de esta condición es la hipergastrinemia en presencia de un pH gástrico bajo. Es una enfermedad poco frecuente, pero una de las causas más importantes de úlceras gastroduodenales refractarias. Las úlceras no se curan completamente con una terapia antisecretora estándar y recidivan rápidamente después de la suspensión del tratamiento.

El diagnóstico se hace con la determinación de las concentraciones de gastrina plasmática en ayunas y habiendo retirado el tratamiento con IBP (a pesar de que en pacientes muy sintomáticos a veces es difícil pararlo).

El tratamiento de elección del gastrinoma es la resección del tumor. Si no se puede, está indicada la supresión de la hipersecreción ácida, que puede requerir dosis muy elevadas de IBP.

### **1.2.6. Otros estados de hipersecreción ácida**

La cirugía gástrica puede provocar hipersecreción ácida inducida por gastrina. Una causa actualmente muy rara es el síndrome del antro gástrico retenido. Después de una gastrectomía Billroth II, puede permanecer una pequeña porción de la mucosa antral. La mucosa antral gástrica –que contiene células G– se estimula por el entorno duodenal alcalino de manera que segrega gastrina continuamente.

También existe una hipersecreción gástrica idiopática, con niveles bajos de gastrina, en pacientes a los cuales se les ha descartado una infección por *Hp*, ZES y cirugía gástrica previa. En estos casos, la hipersecreción idiopática de ácido gástrico se puede controlar con dosis altas de IBP.

### **1.2.7. Úlceras gigantes**

Las úlceras gigantes se definen como úlceras gástricas de más de 3 cm o úlceras duodenales de más de 2 cm. Dado que las úlceras gigantes requieren más tiempo para curar que las úlceras pequeñas, generalmente cumplen los criterios de úlcera refractaria. En algunos casos, los fenómenos de fibrosis marcada dificultan mucho o incluso impiden la cicatrización definitiva de la úlcera. Además, las úlceras grandes son más frecuentes en ancianos, y estos habitualmente requieren más tiempo para cicatrizar la úlcera.

### **1.2.8. Enfermedades sistémicas como la enfermedad de Crohn y las vasculitis**

Entre el 0,3 y el 5 % de los casos de enfermedad de Crohn implican el tracto gastrointestinal superior. En la endoscopia se observa un patrón moteado, con hiperemia o eritemas múltiples, mucosidades e hipertrofia mucosa, junto con úlceras gástricas y/o duodenales de tamaño variables. El diagnóstico es difícil, puesto que la histología solo muestra los granulomas típicos en el 7 % de los casos.

Por otro lado, algunas vasculitis como la poliarteritis nodosa, la púrpura de Schönlein-Henoch y la gastroenteritis eosinofílica pueden producir úlceras refractarias. Generalmente, el diagnóstico es evidente por las manifestaciones extradigestivas y hay que hacer tratamiento de la enfermedad de base además de los tratamientos con IBP.

### **1.2.9. Isquemia mesentérica**

Es fácil pasar por alto la isquemia como causa de refractariedad; la isquemia mesentérica crónica es una causa poco frecuente, dada la rica vascularización de la zona. Como la enfermedad requiere al menos dos vasos importantes afectados, generalmente se manifiesta solo en individuos con antecedentes de enfermedad arterioesclerótica severa. El objetivo del tratamiento es la restauración del flujo sanguíneo a la mucosa gastroduodenal, generalmente mediante un *stent* vascular o cirugía.

### **1.2.10. Enfermedades infecciosas**

Las enfermedades infecciosas gastroduodenales como por ejemplo la tuberculosis, la sífilis, la estrongiloidiasis, la infección por citomegalovirus, la infección por virus del herpes y la mucormicosis pueden presentarse como úlceras refractarias. Estos casos tienen que ser diagnosticados y tratados con agentes antimicrobianos específicos añadidos a los IBP. Generalmente haremos el diagnóstico por biopsia de la úlcera.

### **1.2.11. Enfermedades crónicas**

Las úlceras pépticas son más frecuentes entre los pacientes con enfermedades crónicas como la cirrosis hepática, la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus. La causa es generalmente multifactorial (isquemia, trastornos de la cicatrización, menor sensibilidad a los síntomas, etc.). En pacientes con úlceras refractarias es necesario intentar el control adecuado de las enfermedades crónicas subyacentes.

### **1.2.12. Radioterapia**

El estómago y el duodeno están en relación con el campo de irradiación (tanto en la radioterapia extracorpórea como en la quimioembolización transarterial con radioisótopos) durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular, el cáncer biliopancreático o el linfoma. Las úlceras inducidas por la radiación son difíciles de tratar y generalmente no consiguen curarse con IBP, sino que habitualmente requieren tratamiento quirúrgico.

### 1.2.13. Malignidad

El examen histológico inicial de una úlcera gástrica puede no diagnosticar una lesión neoplásica. Por ello, en las úlceras gástricas refractarias tenemos que repetir las biopsias. Se recomienda la endoscopia de seguimiento para comprobar la cicatrización y la biopsia repetida de todas las úlceras gástricas aunque tengan aspecto de benignidad.

### 1.3. Recomendaciones en el manejo de la úlcera refractaria

Las causas más frecuentes de úlcera péptica son la infección por *Hp* y el uso crónico de AINE. Por lo tanto, se tiene que insistir en descartar estas causas, con historia clínica dirigida y test adecuados.

Hay que repetir el estudio histológico para descartar malignidad. Recordad que las úlceras gástricas pueden ser malignas; en cambio, las duodenales de origen neoplásico son excepcionales. La biopsia nos permitirá también identificar enfermedades poco frecuentes, como por ejemplo la infección o la vasculitis.

A continuación se plantea un algoritmo de actuación ante un paciente que presenta una úlcera péptica que no ha cicatrizado pasadas las 8-12 semanas de tratamiento antisecretor y habiendo realizado tratamiento erradicador del *Hp*.

En primer lugar, se tiene que revisar que el paciente haya realizado correctamente el tratamiento y el cumplimiento haya sido el adecuado. Si, a pesar de un tratamiento adecuado, el paciente presenta una úlcera refractaria, se tiene que doblar la dosis de IBP y continuar el tratamiento con 8-12 semanas adicionales. Es razonable utilizar la opción de mayor potencia, esomeprazol 40 mg cada 12 horas, antes de decidir que la úlcera no responde a IBP.

En segundo lugar, se tiene que comprobar el estado del *Hp*. En caso de que continúe siendo positivo, se tendrá que volver a realizar un tratamiento erradicador.

En tercer lugar, se debe verificar que el paciente haya evitado realmente el consumo de AINE. Muchas veces los pacientes desconocen que la mayoría de los analgésicos son AINE y se les tiene que preguntar específicamente para confirmarlo.

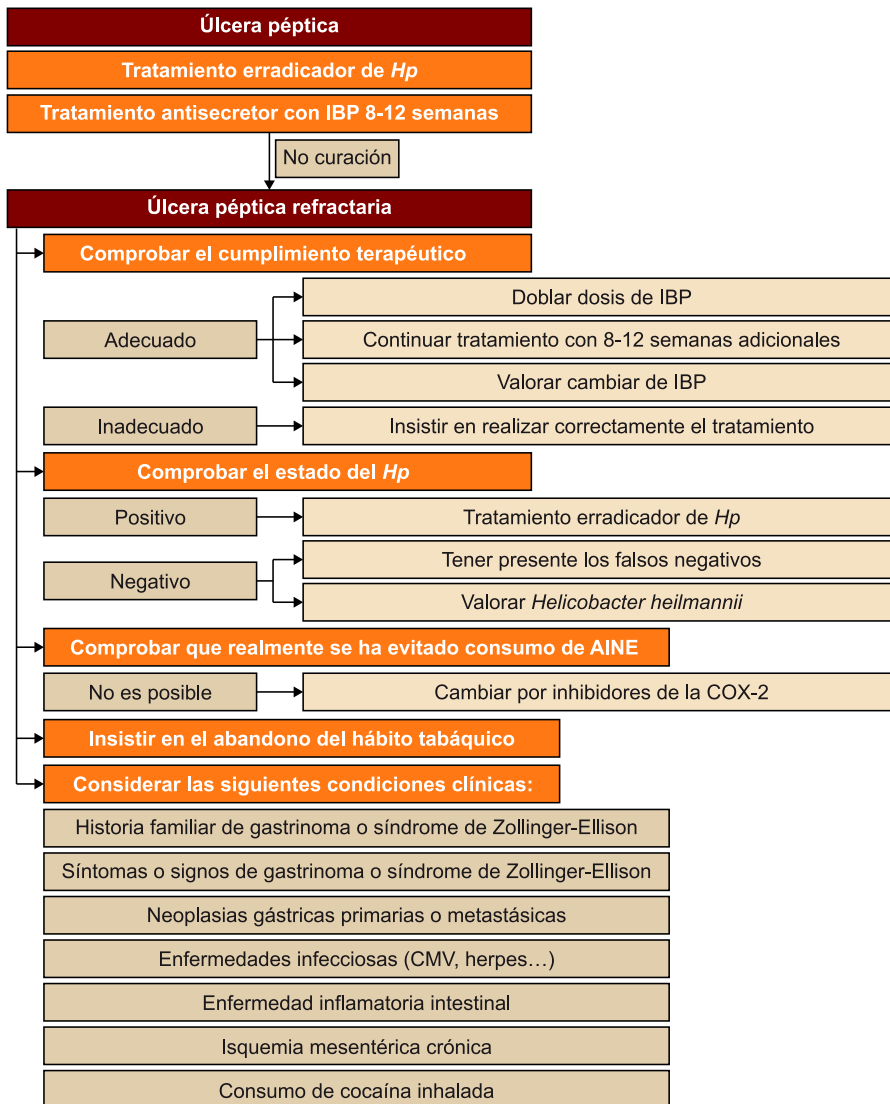
En cuarto lugar, se tiene que avisar a los pacientes fumadores de que la causa de que no cierre la úlcera puede ser el tabaquismo, y de que no si no deja de fumar, puede requerir incluso tratamiento quirúrgico.

#### Reflexión

Recordad: Para un estudio adecuado de *Hp* en una úlcera refractaria se recomienda: a) parar IBP dos semanas mínimo, b) no antibióticos 4 semanas mínimo, c) biopsia de cuerpo y antro, y d) asociar también un test no invasivo, mejor test del aliento, e) si no podéis parar IBP y no ha hecho erradicación previa, se puede pedir serología y si es positiva, tratar. Haced un tratamiento altamente efectivo porque muchas veces no podréis evaluar con fiabilidad si se ha curado, ya que no podréis parar el IBP.

Por último, en el diagnóstico diferencial de las etiologías posibles de la refractariedad de la úlcera péptica se tienen que investigar las otras causas raras, como la SZE o el gastrinoma, neoplasias gástricas, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias intestinales, consumo de cocaína...

Figura 1



Fuente: elaboración propia

## 2. Tratamiento de las úlceras refractarias

### 2.1. Tratamiento médico

La terapia antisecretora es el tratamiento de elección de las úlceras pépticas, independientemente de su causa; los IBP son los fármacos más potentes. Si una úlcera es refractaria, incluso después de un tratamiento completo con una terapia estándar de IBP, se ha de tener presente que recomendamos hacer la inhibición ácida gástrica más potente, de forma que el tratamiento de elección sería esomeprazol 40 mg/12 h durante 8-12 semanas adicionales.

### 2.2. Tratamiento quirúrgico

La necesidad de tratamiento quirúrgico se ha reducido notablemente con el uso de los IBP tanto para las úlceras pépticas complicadas como para las refractarias. No obstante, la cirugía todavía es necesaria en las situaciones de urgencias derivadas de las complicaciones de la úlcera: la hemorragia, la perforación y la obstrucción.

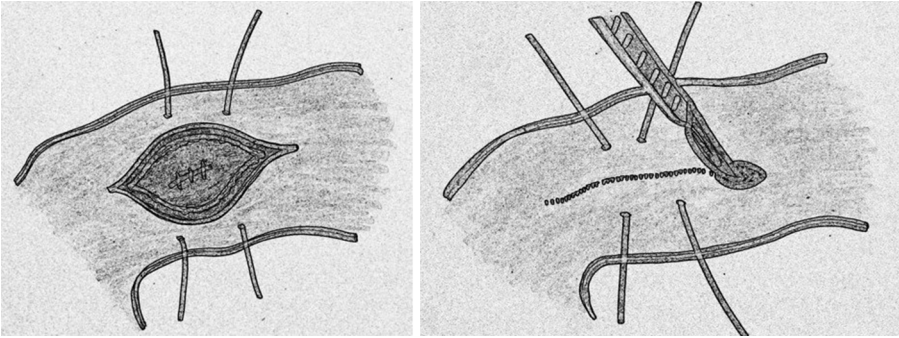
#### 2.2.1. Técnicas quirúrgicas

##### 1) Duodenotomía y gastrotomía con ligadura del vaso sangriento

Cuando una úlcera péptica presenta una hemorragia activa que no se puede controlar endoscópicamente y tampoco con técnicas de embolización percutánea por arteriografía, es necesaria la cirugía para detener el sangrado mediante una ligadura del vaso. Cuando la úlcera es duodenal, el acceso se hace mediante una duodenotomía, y a la ligadura del vaso sangrante se le añade la ligadura de la arteria gastroduodenal.

Si la úlcera es gástrica, se realiza una gastrotomía y después de ligar el vaso sangrado para parar la hemorragia, se tiene que completar la cirugía con biopsias de los márgenes de la úlcera o directamente con una resección de esta lo más conservadora posible (resección parcial, gastrectomía subtotal o gastrectomía total).

Figura 2. Duodenotomía

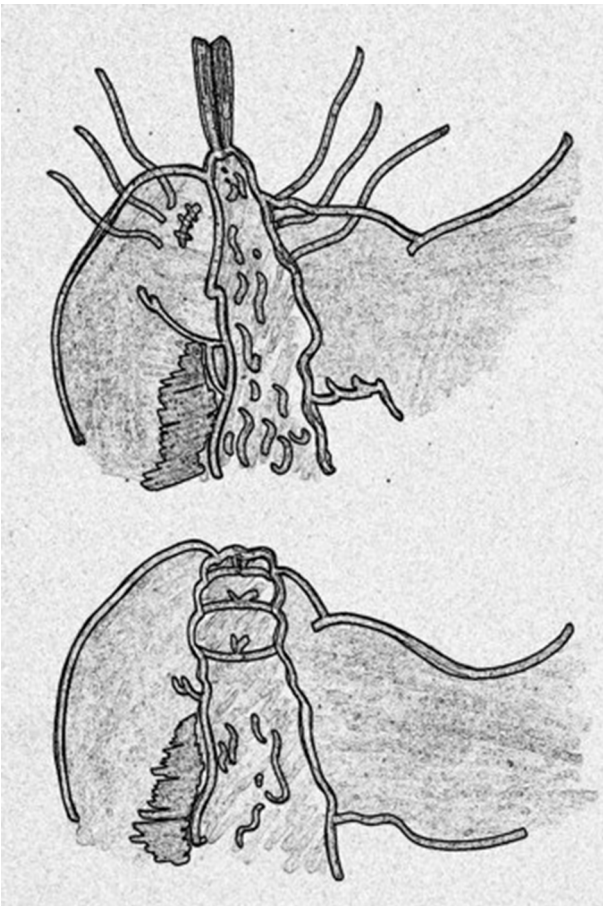


Fuente: elaboración propia

## 2) Sutura simple y epiploplastia

Es recomendable que la sutura simple de una úlcera péptica perforada (previa resección de los márgenes de tejido no viable y toma de muestras para biopsia) vaya seguida de una epiploplastia, que consiste en suturar la epiplón mayor sobre la sutura de la úlcera perforada a modo de protección de la sutura.

Figura 3. Epiploplastia

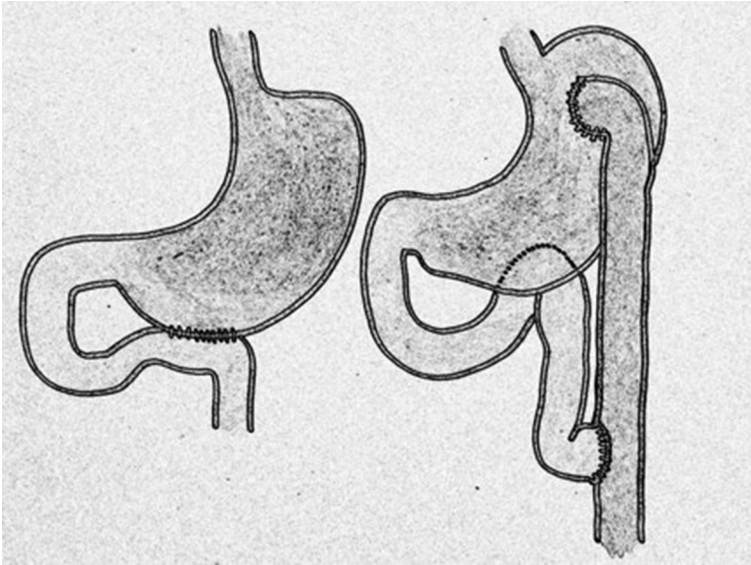


Fuente: elaboración propia

## 3) Gastroenteroanastomosis

Es la técnica utilizada para el tratamiento de las estenosis pilóricas y consiste en una anastomosis latero-lateral de la cara anterior o posterior del estómago con el margen antimesentérico del yeyuno a unos 15 cm del ángulo de Treitz, habitualmente antecólica, y anisoperistáltica (Billroth II). También es posible hacer una gastroenteroanastomosis en Y de Roux (utilizando un asa de yeyuno que se secciona a 15 cm del Treitz para hacer una anastomosis latero-lateral con la cara anterior del estómago y posteriormente una anastomosis del muñón del Treitz con el yeyuno a unos 40-60 cm, que se denomina pie de asa).

Figura 4. Gastroenteroanastomosis Billroth II y gastroenteroanastomosis en Y de Roux



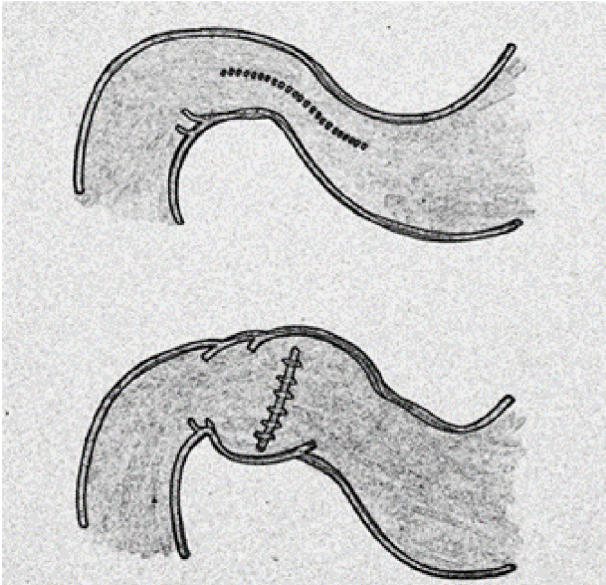
Fuente: elaboración propia

#### 4) Píloroplastia

Hay muchas formas de realizarla, pero la más usada es la técnica de Heinecke-Mikulicz, que consiste en seccionar el píloro siguiendo su eje longitudinal y cerrarlo de forma transversal. Su finalidad es aumentar el diámetro de la luz para facilitar el vaciamiento gástrico en caso de estenosis.



Figura 5. Píloroplastia

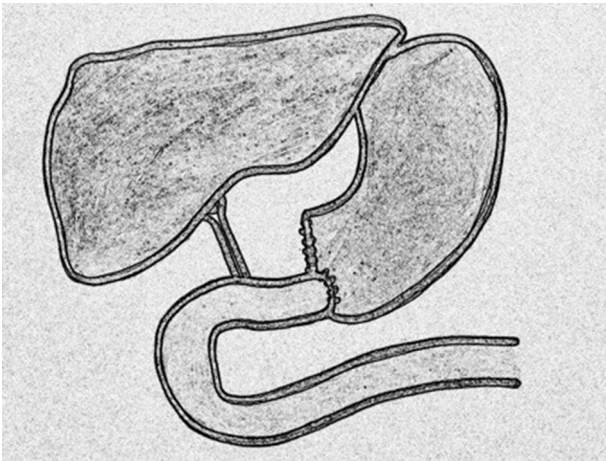


Fuente: elaboración propia

### 5) Gastrectomía subtotal

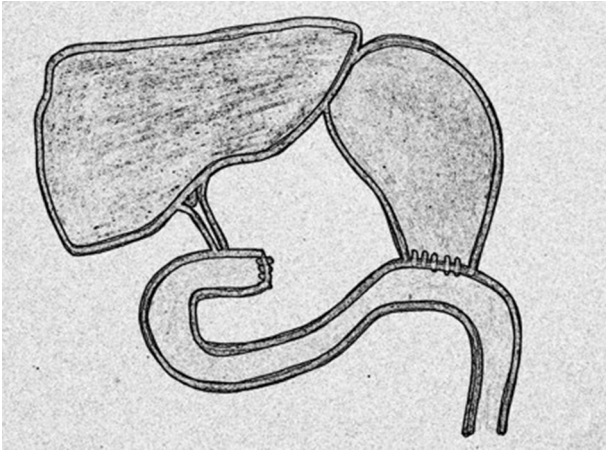
Consiste en una resección del bulbo duodenal y de la parte distal del estómago (píloro, antro y parte del cuerpo gástrico) con una reconstrucción del tránsito que puede ser Billroth Y (en honor a Theodore Billroth, que en 1881 realizó la primera gastrectomía subtotal, con una anastomosis término-terminal entre el estómago y el duodeno, técnica que está en desuso), Billroth II y en Y de Roux.

Figura 6. Gastrectomía subtotal Billroth I



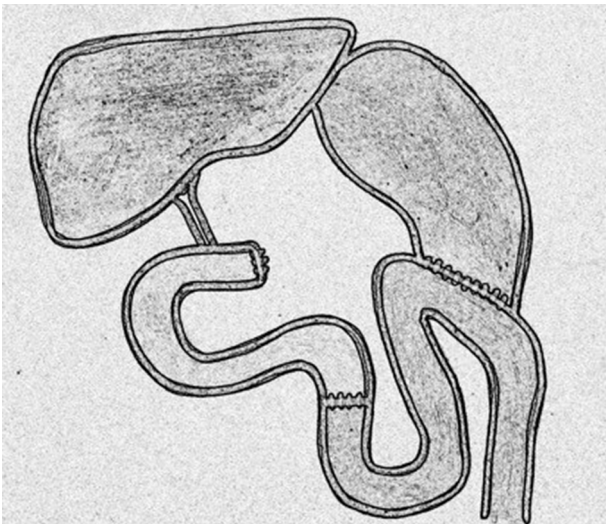
Fuente: elaboración propia

Figura 7. Gastrectomía subtotal Billroth II



Fuente: elaboración propia

Figura 8. Gastrectomía subtotal en Y de Roux

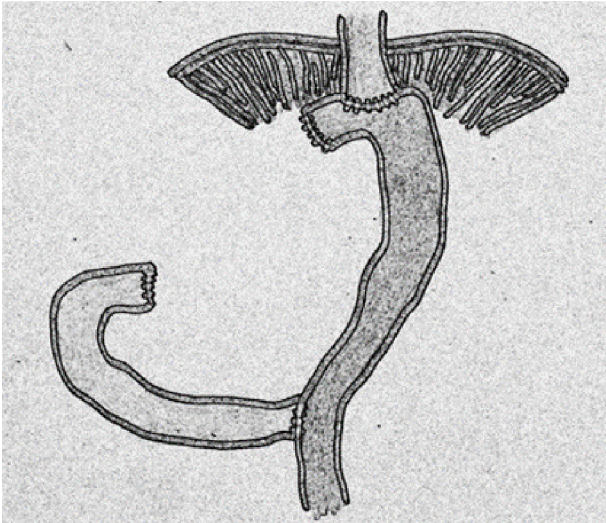


Fuente: elaboración propia

## 6) Gastrectomía total

Cuando la úlcera está en la región subcardial o fibrosa gran parte de la curvatura menor, o en caso de que haya más de una úlcera, puede estar indicada la gastrectomía total con reconstrucción del tránsito mediante, habitualmente, una esofagoyeyunostomía en Y de Roux.

Figura 9. Gastrectomía total en Y de Roux



Fuente: elaboración propia

## 7) Vaguetomías y vagotomías

La vaguetomía troncular o la vagotomía tanto troncular, como selectiva como supraselectiva, son técnicas que pretenden denervar el estómago para disminuir la secreción ácida y que desde la era de los IBP no tienen prácticamente ninguna indicación.

### 2.2.2. Abordaje quirúrgico

Dado que la cirugía de la úlcera péptica se ha reducido a la cirugía de las complicaciones, cabe señalar que el abordaje quirúrgico abierto o laparoscópico estará indicado en función de las habilidades del cirujano en técnicas laparoscópicas, por un lado, y de la situación clínica del paciente, por otro lado. Por ejemplo, si la indicación es una obstrucción pilórica en un paciente estable, el abordaje de elección sería laparoscópico, pero si la indicación es una hemorragia masiva o una perforación gástrica en un paciente inestable, el abordaje de elección sería la laparotomía.



## Bibliografía

### Lecturas obligatorias

Kim, Heung Up (2015). Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. *Clinical Endoscopy*, 48 (4), 285-290.

Kirchheiner, J., Glatt, S., Fuhr, U., Klotz, U., Meineke, I., Seufferlein, T., y Brockmöller, J. (2009). Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *European Journal of Clinic Pharmacology*, 65 (1), 19-31.

Lanas, A. I., Remacha, B., Esteva, F., y Sáinz, R. (1995). Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology*, 109 (4), 1124-1133.

Napolitano, L. (2009). Refractory peptic ulcer disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 38 (2), 267-288.

### Lecturas recomendadas

Huang, J. Q., Sridhar, S., y Hunt, R. H. (2002). Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *The Lancet*, 359 (9300), 14-22.

Hunfeld, N. G., Touw, D. J., Mathot, R. A., van Schaik, R. H., y Kuipers, E. J. (2012). A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 35 (7), 810-818.

Laforgia, R., Balducci, G., Carbotta, G., Prestera, A., Sederino, M. G., Casamassima, G., Minafra, M., Sallustio, P., y Palasciano, N. (2017). Laparoscopic and Open Surgical Treatment in Gastroduodenal Perforations: Our Experience. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques*, 27 (2), 113-115.

Quan, C., y Talley, N. J. (2002). Management of peptic ulcer disease not related to Helicobacter pylori or NSAIDs. *American Journal of Gastroenterology*, 97 (12), 2950-2961.

Sung, J. J., Kuipers, E. J., y El-Serag, H. B. (2009). Systematic review: update on the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 29 (9), 938-946.

