
Malaltia pèptica refractària

PID_00253154

Laura Pulido Martínez

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Avaluació diagnòstica de les úlceres refractàries	7
1.1. Definició	7
1.2. Condicions clíniques implicades en la refractarietat	7
1.2.1. AINE i fàrmacs ulcerogènics	8
1.2.2. Infecció persistent per <i>H. pylori</i> i altres espècies d' <i>Helicobacter</i>	8
1.2.3. Tabaquisme	9
1.2.4. Consum de cocaïna inhalada	9
1.2.5. Síndrome de Zollinger-Ellison	9
1.2.6. Altres estats d'hipersecreció àcida	10
1.2.7. Úlceres gegants	10
1.2.8. Malalties sistèmiques com ara la malaltia de Crohn i les vasculitis	10
1.2.9. Isquèmia mesentèrica	10
1.2.10. Malalties infeccioses	11
1.2.11. Malalties cròniques	11
1.2.12. Radioteràpia	11
1.2.13. Malignitat	11
1.3. Recomanacions en el maneig de l'úlcer refractària	12
2. Tractament de les úlceres refractàries	14
2.1. Tractament mèdic	14
2.2. Tractament quirúrgic	14
2.2.1. Tècniques quirúrgiques	14
2.2.2. Abordatge quirúrgic	19
Bibliografia	21

Introducció

La malaltia pèptica gastroduodenal ha estat considerada durant molts anys com una malaltia crònica recurrent. La introducció dels antisecretors –primer l'Anti-H2, després els inhibidors de la bomba de protons (IBP)– va millorar el maneig d'aquets pacients reduint la necessitat de la cirurgia. El descobriment de la infecció per *Helicobacter pylori* (*Hp*) com a causa principal de l'úlcera ha permès modificar la història natural de la malaltia ja que aconsegueix la cura definitiva en la majoria de casos. Hi ha, però, situacions en què encara està indicada la cirurgia. A més de les úlceres refractàries, ens trobem amb úlceres complicades –generalment úlceres perforades i més rarament hemorràgia per úlcera sense resposta al tractament endoscòpic o angiogràfic– que seran tributàries del tractament quirúrgic.

No obstant això, encara hi ha un percentatge petit de casos en què no s'assoleix una cicatrització correcta de l'úlcera malgrat el tractament mèdic òptim. Definim la malaltia pèptica refractària com aquelles úlceres que no s'han curat completament després d'un tractament antisecretor estàndard (dosis habituals d'IBP) passades les 8 setmanes per a l'úlcera duodenal i les 12 setmanes per a l'úlcera gàstrica.

Les causes més comunes de l'úlcera refractària són l'ús de fàrmacs antiinflamatoris no esteroides (AINE) i la persistència de la infecció per *Hp*. Hi ha moltes causes rares de refractarietat, com per exemple, les úlceres de gran magnitud, les úlceres malignes o els estats hipersecretors àcids.

Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'assolir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Adquirir les capacitats teòriques per a fer l'abordatge del diagnòstic etiològic d'un pacient amb una úlcera pèptica refractària.
- 2.** Conèixer l'actitud a seguir en cadascuna de les situacions clíniques que estan implicades en una úlcera refractària.
- 3.** Conèixer les complicacions principals de les úlceres pèptiques i el seu tractament quirúrgic.

1. Avaluació diagnòstica de les úlceres refractàries

1.1. Definició

Úlcera duodenal refractària

Úlcera duodenal que no ha cicatritzat correctament després de 8 setmanes de tractament antisecretor estàndard.

Úlcera gàstrica refractària

Úlcera gàstrica que no ha cicatritzat correctament després de 12 setmanes de tractament antisecretor estàndard.

Nota

Es defineix com a tractament antisecretor estàndard una pauta d'IBP amb les dosis diàries habituals i equivalents entre els diferents fàrmacs: omeprazole 20 mg/24h, pantoprazole 40 mg/24h, lansoprazole 30 mg/24h, rabeprazole 20 mg/24h, esomeprazole 20 mg/24h.

Malgrat que hi ha moltes guies de pràctica clínica que no justifiquen l'ús d'un IBP sobre un altre, hi ha estudis que demostren, per exemple, que l'esomeprazole i el rabeprazole proporciona una inhibició de l'àcid gàstric més efectiva que els IBP de primera generació (omeprazole, lansoprazole i pantoprazole).

1.2. Condicions clíniques implicades en la refractarietat

Un estudi publicat per Lanas i altres (1995) va definir les probabilitats d'associació entre una úlcera refractària i l'ús d'AINE o la infecció per *Hp*, i va concloure que amb les teràpies antiulceroses convencionals, l'ús d'AINE és el factor principal, però no exclusiu, que condueix a la intractabilitat i les complicacions en les úlceres refractàries.

Hi ha, però, un subconjunt d'úlceres resistents en què no estan implicats ni l'*Hp* ni els AINE; en moltes d'aquestes, la causa pot ser multifactorial (taula 1).

Taula 1. Condicions clíniques implicades en la refractarietat de l'úlceres pèptica

Condicions clíniques implicades en la refractarietat de l'úlceres pèptica

Els AINE i fàrmacs ulcerogènics
Infecció persistent per *Hp* i altres espècies d'*Helicobacter*
Tabaquisme
Consum de cocaïna
Síndrome de Zollinger-Ellison
Altres estats d'hipersecreció àcida
Úlceres gegants
Malaltia sistèmica com ara la malaltia de Crohn o les vasculitis
Isquèmia mesentèrica
Malalties infeccioses
Malalties cròniques
Radioteràpia
Malignitat

Font: elaboració pròpia

1.2.1. AINE i fàrmacs ulcerogènics

Els AINE s'han convertit en la causa principal de les úlceres pèptiques pràcticament desbancant la infecció per *Hp*, a causa que la població, cada vegada més envellida, té un consum d'AINE creixent, ja que la prevalença de l'*Hp* està disminuint progressivament. Els AINE poden causar tant úlceres gàstriques com duodenals. La seva fisiopatologia està relacionada amb la inhibició de la síntesi de les prostaglandines, que tenen un paper crític en la protecció de la mucosa.

El tractament recomanat de les úlceres per AINE són els IBP junt amb la interrupció del tractament; això, però, no sempre és tan fàcil. Sovint hi haurà un consum subreptici o abusi d'AINE ja que la reaparició del dolor –generalment ossi– dificulta la discontinuació del tractament. A més, molts pacients desconeixen que alguns analgèsics habituals contenen AINE.

Els inhibidors selectius de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) es van desenvolupar per a reduir els efectes gastroduodenals advers dels AINE. De fet l'ús dels coxibs redueix el risc de l'hemorràgia digestiva. Tanmateix, les úlceres gàstriques resistents al tractament també poden aparèixer en pacients que reben inhibidors de COX-2.

D'altra banda, hi ha molts altres fàrmacs que poden causar úlceres pèptiques i, per tant, també poden retardar la seva curació, com per exemple el clorur de potassi, els bifosfonats, els agents quimioteràpics anticancerosos i el mico-fenolat de mofetil.

1.2.2. Infecció persistent per *H. pylori* i altres espècies d'*Helicobacter*

En una úlceres pèptica refractària al tractament, o en casos d'erradicació fallida, cal confirmar que la infecció està curada. Això implica múltiples biòpsies antrals i de cos un cop s'han suspès adequadament els IBP –durant dues set-

manes– i utilitzar més d'un mètode diagnòstic (p.e. la histologia i el test de l'alè). Una serologia positiva en absència d'un tractament erradicador previ també és altament suggestiva d'infecció persistent i pot ser útil en casos que no poden deixar els IBP.

Les espècies gàstriques d'*Helicobacter* no *Hp*, especialment «*Helicobacter heilmannii*», són una causa rara d'úlceres i úlceres refractàries. Atesa la baixa sensibilitat de les proves no invasives, és recomanable diagnosticar-lo mitjançant una biòpsia. El tractament és el mateix que per a l'*Hp*.

1.2.3. Tabaquisme

Fumar pot ser un factor important en les úlceres refractàries idiopàtiques. El tabaquisme augmenta els nivells de gastrina i la secreció d'àcid gàstric; a més, disminueix la secreció de bicarbonat, la síntesi de prostaglandines, la funció de barrera de la mucosa gàstrica –augmentant la mortalitat cel·lular a la mucosa i inhibint la renovació cel·lular– i el flux de sang de la mucosa gàstrica. Per això el tabaquisme no solament afavoreix l'aparició de l'úlceres pèptica sinó que també retarda la cicatrització. Per tant, deixar de fumar és una mesura terapèutica important en pacients amb úlceres refractàries.

1.2.4. Consum de cocaïna inhalada

La cocaïna inhalada pot induir la isquèmia del teixit a través de la contracció de les arterioles de la mucosa i pot causar úlceres gàstriques i intestinals. Malgrat que normalment és difícil obtenir una història precisa, aquesta causa s'hauria de considerar en casos d'úlceres refractàries idiopàtiques.

1.2.5. Síndrome de Zollinger-Ellison

La síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) es defineix com la presència d'un tumor neuroendocrí que segrega gastrina i que provoca una hipersecreció d'àcid gàstric. El segell distintiu d'aquesta condició és la hipergastrinèmia en presència d'un pH gàstric baix. És una malaltia poc freqüent, però una de les causes més importants d'úlceres gastroduodenals refractàries. Les úlceres no es curen completament amb una teràpia antisecretora estàndard i recidiven ràpidament després de la suspensió del tractament.

El diagnòstic es fa amb la determinació de les concentracions de gastrina plasmàtica en dejú i havent retirat el tractament amb IBP (malgrat que en pacients molt simptomàtics a vegades és difícil aturar-lo).

El tractament recomanat del gastrinoma és la resecció del tumor. Si no és possible, està indicada la supressió de la hipersecreció àcida, que pot requerir dosis molt elevades d'IBP.

1.2.6. Altres estats d'hipersecreció àcida

La cirurgia gàstrica pot provocar una hipersecreció àcida induïda per la gastrina. Una causa actualment molt rara és la síndrome de l'antra gàstric retingut. Després d'una gastrectomia Billroth II, pot romandre una porció petita de la mucosa antral. La mucosa antral gàstrica –que conté cèl·lules G– s'estimula per l'entorn duodenal alcalí de manera que segrega gastrina contínuament.

També hi ha una hipersecreció gàstrica idiopàtica, amb nivells baixos de gastrina, en pacients als quals se'ls ha descartat una infecció per *Hp*, ZES i cirurgia gàstrica prèvia. En aquests casos, la hipersecreció idiopàtica d'àcid gàstric es pot controlar amb dosis altes d'IBP.

1.2.7. Úlceres gegants

Les úlceres gegants es defineixen com úlceres gàstriques de més de 3 cm o úlceres duodenals de més de 2 cm. Atès que les úlceres gegants requereixen més temps per a curar-se que les úlceres petites, generalment compleixen els criteris de l'úlcera refractària. En alguns casos, els fenòmens de fibrosi marcada dificulten molt o, fins i tot, impedeixen la cicatrització definitiva de l'úlcera. A més, les úlceres grans són més freqüents en ancians i aquests habitualment requereixen més temps per a cicatritzar l'úlcera.

1.2.8. Malalties sistèmiques com ara la malaltia de Crohn i les vasculitis

Al voltant del 0,3 % al 5 % dels casos de la malaltia de Crohn impliquen el tracte gastrointestinal superior. A l'endoscòpia s'observa un patró motejat, amb hiperèmia o eritemes múltiples, mucositats i hipertròfia mucosa, juntament amb úlceres gàstriques o duodenals de mides variables. El diagnòstic és difícil, ja que la histologia solament mostra els granulomes típics en el 7 % dels casos.

D'altra banda, algunes vasculitis com ara la poliarteritis nodosa, la púrpura de Schönlein-Henoch i la gastroenteritis eosinofílica poden produir úlceres refractàries. Generalment el diagnòstic és evident per les manifestacions extradigestives i cal fer un tractament de la malaltia de base a més dels tractament amb IBP.

1.2.9. Isquèmia mesentèrica

És fàcil passar per alt la isquèmia com a causa de la refractarietat; la isquèmia mesentèrica crònica és una causa poc freqüent, atesa la vascularització rica de la zona. Com que la malaltia requereix almenys dos vasos importants afectats, generalment es manifesta solament en individus amb antecedents de malal-

tia arterioescleròtica severa. L'objectiu del tractament és la restauració del flux sanguini a la mucosa gastroduodenal, generalment mitjançant un stent vascular o cirurgia.

1.2.10. Malalties infeccioses

Les malalties infeccioses gastroduodenals com ara la tuberculosi, la sífilis, l'estrongiloidiasi, la infecció per citomegalovirus, la infecció per virus de l'herpes i la mucormicosi es poden presentar com a úlceres refractàries. Aquests casos han de ser diagnosticats i tractats amb agents antimicrobians específics i a més dels IBP. Generalment fem el diagnòstic mitjançant una biòpsia de l'úlcer.

1.2.11. Malalties cròniques

Les úlceres pèptiques són més freqüents entre els pacients amb malalties cròniques com ara la cirrosi hepàtica, la malaltia renal crònica i la diabetis mellitus. La causa és generalment multifactorial (isquèmia, trastorns de la cicatrització, menor sensibilitat als símptomes, etc.). En pacients amb úlceres refractàries és necessari intentar el control adequat de les malalties cròniques subjacents.

1.2.12. Radioteràpia

L'estómac i el duodè estan en relació amb el camp d'irradiació (tant en la radioteràpia extracorpòria com en la quimioembolització transarterial amb radioisòtops) durant el tractament del carcinoma hepatocel·lular, el càncer biliopancreàtic o el limfoma. Les úlceres induïdes per la radiació són difícils de tractar i generalment no s'aconsegueixen curar amb IBP, sinó que habitualment requereixen un tractament quirúrgic.

1.2.13. Malignitat

L'examen histològic inicial d'una úlcer a gàstrica pot no diagnosticar una lesió neoplàsica. Per això, amb les úlceres gàstriques refractàries hem de repetir les biòpsies. Es recomana l'endoscòpia de seguiment per a comprovar la cicatrització i la biòpsia repetida de totes les úlceres gàstriques encara que tinguin aspecte de benignitat.

1.3. Recomanacions en el maneig de l'úlcer refractària

Les causes més freqüents de l'úlcer pèptica són la infecció per *Hp* i l'ús crònic d'AINE. Per tant, s'ha d'insistir en descartar aquestes causes, amb una història clínica dirigida i tests adequats.

Cal repetir l'estudi histològic per a descartar una malignitat, recordeu que les úlceres gàstriques poden ser malignes; en canvi, les duodenals d'origen neoplàsic són excepcionals. La biòpsia també ens permetrà identificar malalties poc freqüents, com ara la infecció o la vasculitis.

A continuació es planteja un algoritme d'actuació davant d'un pacient que presenta una úlcer pèptica que no ha cicatritzat passades les 8-12 setmanes del tractament antisecretor i havent realitzat un tractament erradicador de l'*Hp*.

En primer lloc, s'ha de revisar que el pacient hagi realitzat correctament el tractament i el compliment hagi estat l'adequat. Si, malgrat un tractament adient, el pacient presenta una úlcer refractària s'ha de doblar la dosi d'IBP i continuar el tractament durant 8-12 setmanes addicionals. És raonable utilitzar l'opció d'una potència major, esomeprazole 40 mg cada 12 hores, abans de decidir que l'úlcer no respon a l'IBP.

En segon lloc, s'ha de comprovar l'estat de l'*Hp*. En cas que continuï essent positiu, s'haurà de tornar a realitzar un tractament erradicador.

En tercer lloc, s'ha de verificar que el pacient hagi realment evitat el consum d'AINE. Moltes vegades els pacients desconeixen que la majoria d'analgèsics són AINE i se'ls ha de preguntar específicament per a confirmar-ho.

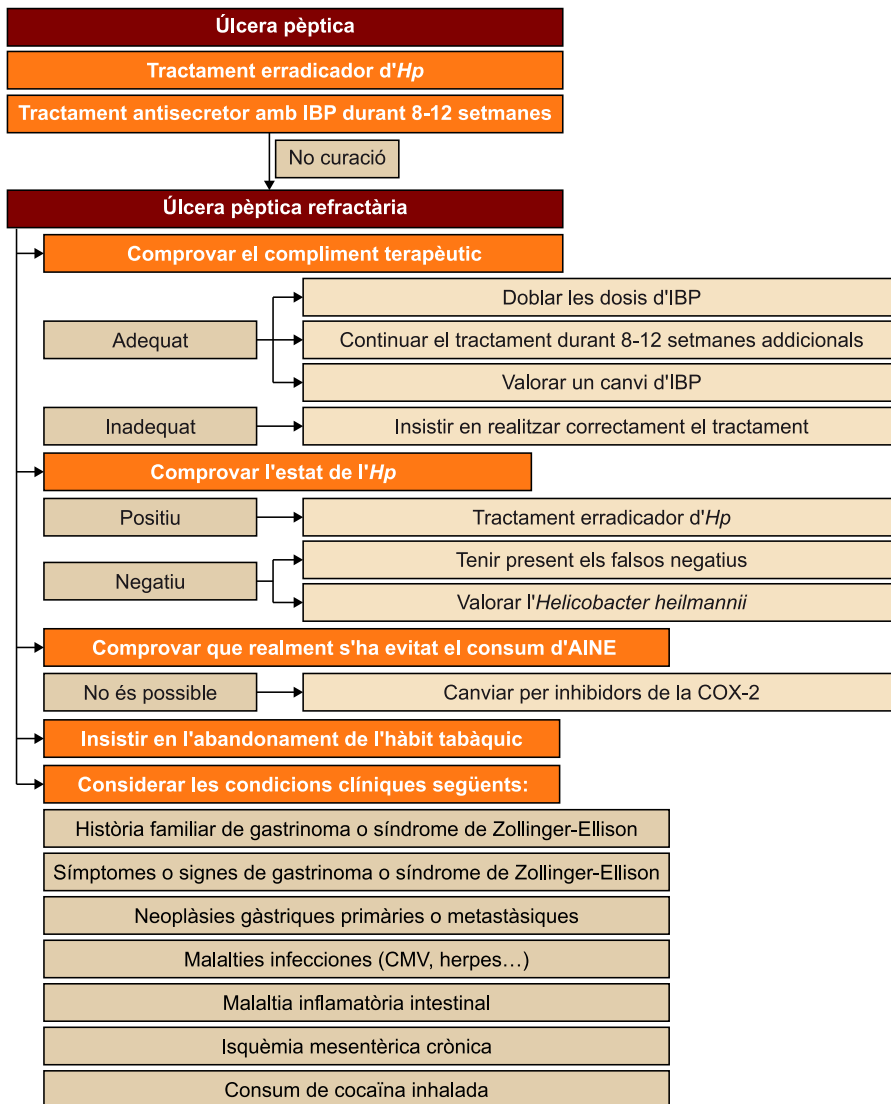
En quart lloc, s'ha d'avisar els pacients fumadors que la causa que no tanqui l'úlcer pot ser el tabaquisme i que no si no deixa de fumar pot requerir, fins i tot, un tractament quirúrgic.

Per últim, en el diagnòstic diferencial de les etiologies possibles de la refractarietat de l'úlcer pèptica s'han d'investigar les altres causes rares com ara l'SZE o el gastrinoma, neoplàsies gàstriques, malalties infeccions, malalties inflammatòries intestinals, consum de cocaïna...

Reflexió

Recordeu: Per a un estudi adequat d'*Hp* en una úlcer refractària es recomana: a) Parar l'IBP, dues setmanes mínim, b) No antibiòtics, 4 setmanes mínim c) Biòpsia de cos i antre i d) també associar un test no invasiu, millor el test de l'alè e) Si no podeu parar els IBP i no ha fet una erradicació prèvia, es pot demanar una serologia i si és positiva tractar-la. Feu un tractament altament efectiu, perquè moltes vegades no podreu avaluar amb fiabilitat si s'ha curat, perquè no podreu parar l'IBP.

Figura 1



Font: elaboració pròpia

2. Tractament de les úlceres refractàries

2.1. Tractament mèdic

La teràpia antisecretora és el tractament recomanat de les úlceres pèptiques, independentment de la seva causa, per les quals els IBP són els fàrmacs més potents. Si una úlcera és refractària, fins i tot després d'un tractament complet amb una teràpia estàndard d'IBP, s'ha de tenir present que recomanem fer la inhibició àcida gàstrica més potent, de manera que el tractament a escollir seria l'esomeprazole 40 mg/12h durant 8-12 setmanes addicionals.

2.2. Tractament quirúrgic

La necessitat d'un tractament quirúrgic s'ha reduït notablement amb l'ús dels IBP tant per a les úlceres pèptiques complicades com per a les refractàries. Tanmateix, la cirurgia encara és necessària en les situacions d'urgències derivades de les complicacions de l'úlcera: l'hemorràgia, la perforació i l'obstrucció.

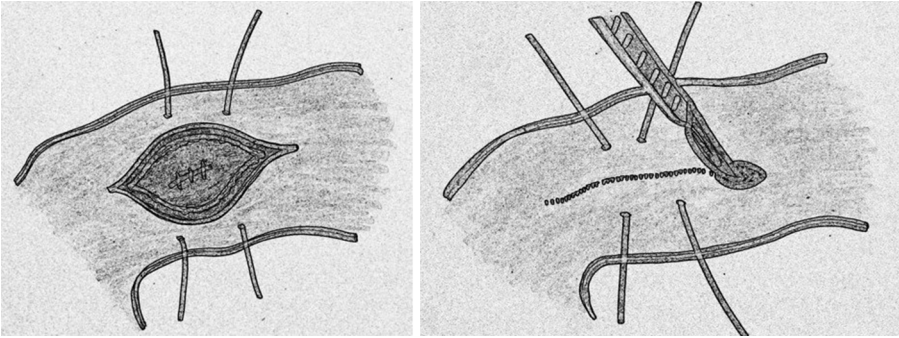
2.2.1. Tècniques quirúrgiques

1) Duodenotomia i gastrotomia amb lligadura del vas sagnant

Quan una úlcera pèptica presenta una hemorràgia activa que no es pot controlar endoscòpicament i tampoc amb tècniques d'embolització percutània per arteriografia, és necessària la cirurgia per tal d'aturar el sagnat mitjançant una lligadura del vas. Quan l'úlcera és duodenal, l'accés es fa mitjançant una duodenotomia i a la lligadura del vas sagnant se li afegeix la lligadura de l'arteria gastroduodenal.

Si l'úlcera és gàstrica, es realitza una gastrotomia i, després de lligar el vas sagnat per aturar l'hemorràgia, s'ha de completar la cirurgia amb biòpsies dels marges de l'úlcera o directament amb una resecció d'aquesta el més conservadorament possible (resecció parcial, gastrectomia subtotal o gastrectomia total).

Figura 2. Duodenotomia

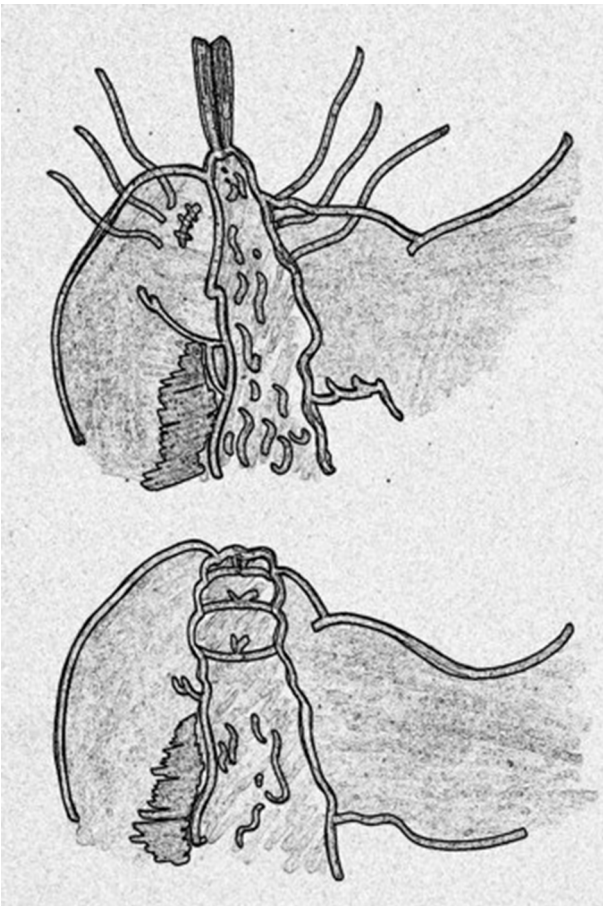


Font: elaboració pròpia

2) Sutura simple i epiploplàstia

És recomanable que la sutura simple d'una úlcera pèptica perforada (prèvia resecció dels marges de teixit no viable i presa de mostres per biòpsia) vagi seguida d'una epiploplàstia, que consisteix en suturar l'epipló major sobre la sutura de l'úlcera perforada a mode de protecció de la sutura.

Figura 3. Epiploplàstia

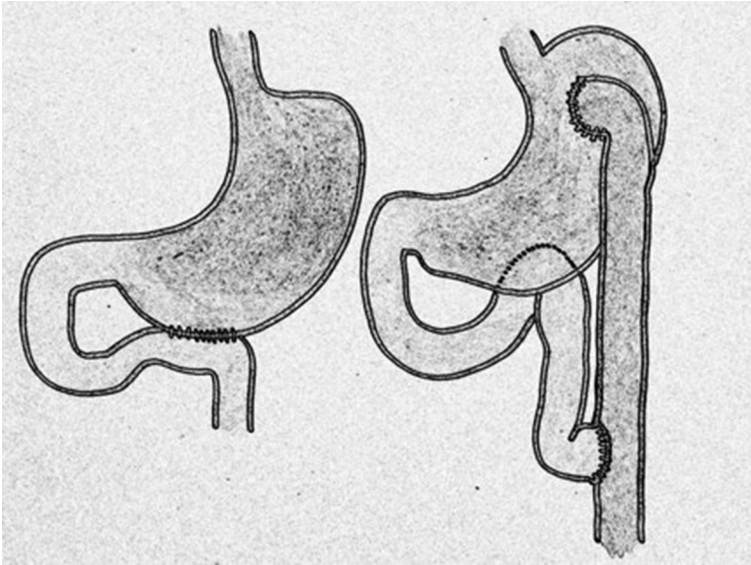


Font: elaboració pròpia

3) Gastroenteroanastomosi

És la tècnica utilitzada per al tractament de les estenosis pilòriques i consisteix en una anastomosi latero-lateral de la cara anterior o posterior de l'estómac amb el marge antimesentèric del jejú a uns 15 cm de l'angle de Treitz, habitualment antecòlica, i anisoperistàltica (Billroth II). També és possible fer una gastroenteroanastomosis en Y de Roux (utilitzant una nansa de jejú que es secciona a 15 cm del Treitz per a fer una anastomosis latero-lateral amb la cara anterior de l'estómac i posteriorment una anastomosis del monyó del Treitz amb el jejú a uns 40-60 cm que s'anomena peu de nansa).

Figura 4. Gastroenteroanastomosi Billroth II i gastroenteroanastomosi en Y de Roux

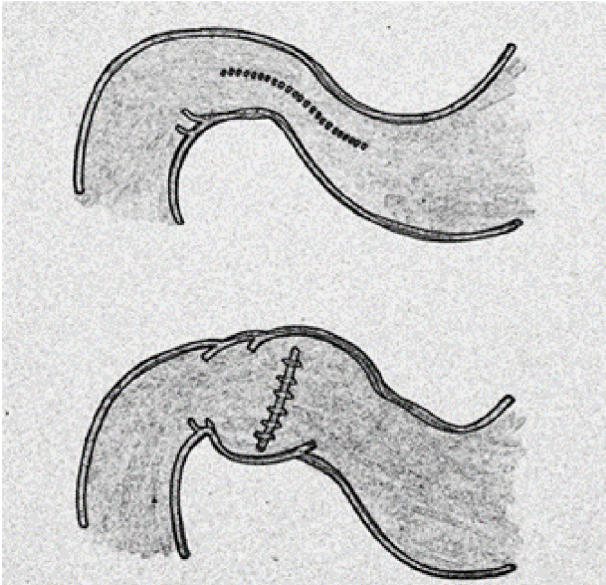


Font: elaboració pròpia

4) Píloroplàstia

Hi ha moltes formes de realitzar-la però la més usada és la tècnica de Heinecke-Mikulicz, que consisteix en seccionar el pílor seguint el seu eix longitudinal i tancar-lo de forma transversal. La seva finalitat és augmentar el diàmetre de la llum per a facilitar el buidament gàstric en cas d'estenosis.

Figura 5. Píloroplastia

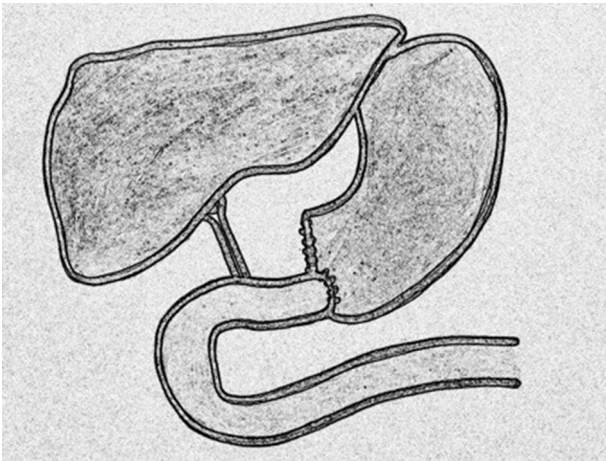


Font: elaboració pròpia

5) Gastrectomia subtotal

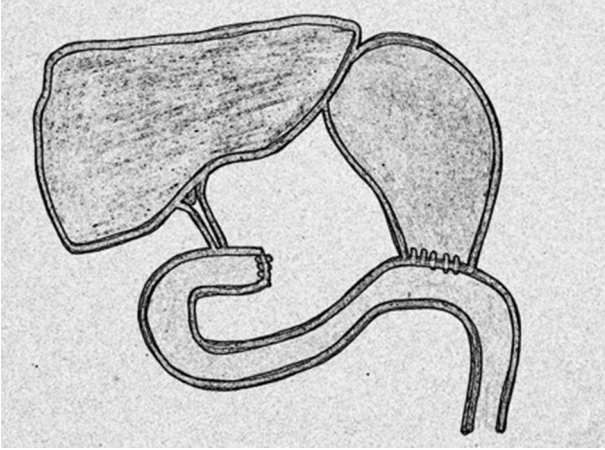
Consisteix en una resecció del bulb duodenal i de la part distal de l'estómac (pílor, antre i part del cos gàstric) amb una reconstrucció del trànsit que pot ser Billroth I (en honor a Theodore Billroth que l'any 1881 va realitzar la primera gastrectomia subtotal, amb una anastomosi termino-terminal entre l'estómac i el duodè, tècnica que està en desús), Billroth II i en Y de Roux.

Figura 6. Gastrectomia subtotal Billroth I



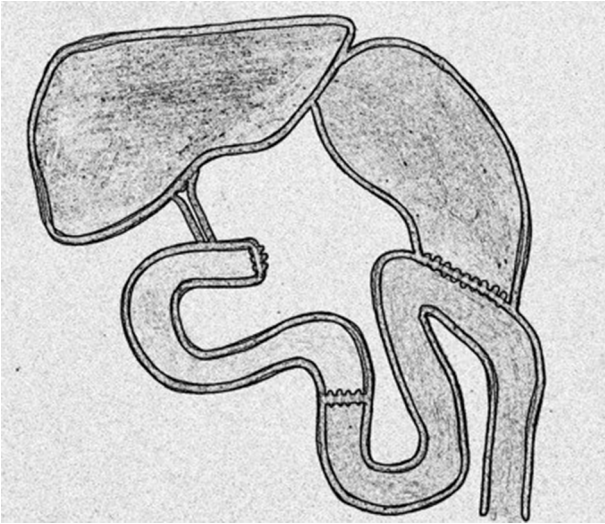
Font: elaboració pròpia

Figura 7. Gastrectomia subtotal Billroth II



Font: elaboració pròpia

Figura 8. Gastrectomia subtotal en Y de Roux

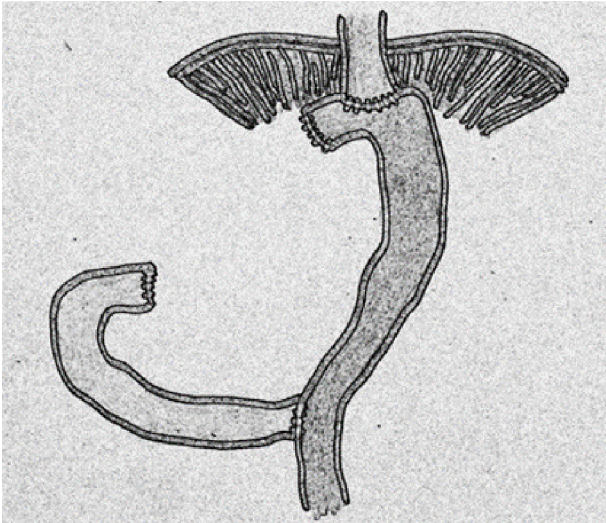


Font: elaboració pròpia

6) Gastrectomia total

Quan l'úlcerà està a la regió subcardial o gran part de la curvatura menor és fibrosa, o en cas que hi hagi més d'una úlcerà, pot estar indicada la gastrectomia total amb una reconstrucció del trànsit, habitualment mitjançant una esofagojejunostomia en Y de Roux.

Figura 9. Gastrectomia total en Y de Roux



Font: elaboració pròpia

7) Vaguetomies i vagotomies

La vaguetomia troncular o la vagotomia tant troncular com selectiva o supra-selectiva, són tècniques que pretenen desnervar l'estómac per a disminuir la secreció àcida i que des de l'era dels IBP no tenen pràcticament cap indicació.

2.2.2. Abordatge quirúrgic

Atès que la cirurgia de l'úlcer pèptic s'ha reduït a la cirurgia de les complicacions, val a dir que l'abordatge quirúrgic obert o laparoscòpic estarà indicat en funció de les habilitats del cirurgià en tècniques laparoscòpiques per una banda i per la situació clínica del pacient per altra banda. Per exemple, si la indicació és una obstrucció pilòrica en un pacient estable, l'abordatge recomanat seria el laparoscòpic, però si la indicació és una hemorràgia massiva o una perforació gàstrica en un pacient inestable, l'abordatge recomanat seria la laparotomia.

Bibliografia

Lectures obligatòries

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., i 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., i 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.

Lectures recomanades

Huang, J. Q., Sridhar, S., i 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., i 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., i 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., i 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., i 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.

