

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

*DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ DEL ISSSTE*

FACTORES ASOCIADOS Y COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA EN PACIENTES DE CIRUGIA GENERAL Y MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ.

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN**

Cirugía General

PRESENTA:

DRA. KATHERYN MICHELLE SOLIS SALGADO

ASESOR: DR. JAIME SOTO AMARO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis Maestros por guiarme es este camino, por sus enseñanzas, Dr. Jaime Soto Amaro, Dr. Jorge García Gallardo, Dr. Ignacio Mejía Esguerra.

A mis hermanos Iván Olivares y Jorge Solano.

Al Dr. Fernando Bretón Mora por todo su apoyo y amistad.

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCION.....	3
JUSTIFICACION.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
OBJETIVOS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	11
CONCLUSIONES.....	11
ANEXOS.....	13
REFERENCIAS.....	18

RESUMEN

INTRODUCCION: Por definición una úlcera péptica es un defecto en la mucosa gastrointestinal, su etiología está dada por pérdidas en el equilibrio entre la acción erosiva del ácido clorhídrico y la pepsina por un lado y por otro el sistema defensivo de la mucosa gastrointestinal. Esta patología está determinada por múltiples factores, dentro de los que se destacan hábitos de vida (tabaquismo, alcohol, ingesta de café, uso de analgésicos no esteroides (AINES) y esteroides), presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica. El sangrado y la perforación de las lesiones ulcerosas del estómago y del duodeno son las mayores complicaciones de la úlcera péptica complicada cuyo tratamiento quirúrgico de urgencia continua asociado a una alta mortalidad.

OBJETIVOS.-Identificar los factores de riesgo asociados y las complicaciones de la enfermedad ulcerosa péptica en pacientes de Cirugía general y Medicina Interna.

MATERIAL Y METODOS: Es un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo y abierto, con Diagnostico de enfermedad ácido péptica complicada, diagnosticada por endoscopia y toma de biopsia, en pacientes del hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

RESULTADOS: Se realizo un estudio comprendido entre el 1ro de Marzo del 2008 al 1ro de Marzo del 2011, en los cuales se incluyeron 190 pacientes a los cuales se les realizo una encuesta de los factores de riesgo como agravantes de lesión de la mucosa gastroduodenal, de los cuales el 70.52% con antecedentes de ingesta de AINEs, tabaquismo el 21%, alcoholismo 29.47% e ingesta de café 58.94%; así como endoscopia alta con toma de biopsia. Obteniendo como resultado 176 pacientes con sangrado de tubo digestivo alto equivalente al 92.63% de los cuales 91 pacientes eran mujeres (51.70%) y 85 hombres (48.29%). Se presentaron 13 pacientes perforados, de los cuales 9 (4.73%) fueron de origen gástrico y 4 pacientes en duodeno (2.1%); finalmente solo 1 (0.5%) presento con estenosis.

CONCLUSIONES: La úlcera péptica es una enfermedad común en nuestra población, principalmente en pacientes mayores de 50 años. Existe asociación directa entre el uso de AINEs , tabaquismo, alcoholismo, toma de café y la aparición de úlcera péptica. La infección con *H. Pylori* se encuentra en la mayoría de las biopsias de pacientes con úlcera péptica lo que nos demuestra su participación en la patogenia de la úlcera péptica, principalmente en las úlceras duodenales (75%). El método de elección diagnostico es la endoscopia alta. La principal complicación de la úlcera péptica es la hemorragia, en segundo lugar la perforación, siendo ya muy rara la presentación de estenosis.

Palabras clave: Úlcera péptica, AINEs, *Helicobacter pylori*, endoscopia, Hemorragia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: By definition a peptic ulcer is a defect in the gastrointestinal mucosa, its aetiology is given by losses in the balance between the erosive action of spirit of salt and the pepsina on the one hand and by another one the defensive system of the gastrointestinal mucosa. This pathology is determined by multiple factors, within which life habits stand out (tobacco addiction, alcohol, analgesic ingestion of coffee, nonsteroid use (AINES) and steroids), presence of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. The bleeding and the perforation of the ulcerous injuries of the stomach and the duodeno are the majors complications of the complicated peptic ulcer whose associated continuous emergency surgical treatment to the high mortality. **OBJECTIVES.** - To identify the associate factors of risk and the complications of the peptic ulcerous disease in patients of general Surgery and Internal Medicine. **MATERIAL AND METHODS:** It is retrospective, observacional, longitudinal, descriptive and abierto a study, with Diagnosis of complicated peptic acid disease, diagnosed by endoscopy and taking of biopsy, in patients of the General hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez. **RESULTS:** I am realised a study between 1ro of March of the 2008 1ro of March of the 2011, in which 190 patients included themselves to who I am realised a survey to them of the factors of risk like aggravating of injury of the gastroduodenal mucosa, of which the 70,52% with antecedents of ingestion of AINEs, tobacco addiction 21%, 29,47% alcoholism and ingestion of coffee 58,94%; as well as high endoscopy with biopsy taking. Obtaining like result 176 patients with bleeding of alimentary canal high equivalent to the 92,63% of which 91 patients were women (51,70%) and 85 men (48,29%). 13 perforated patients appeared, of who 9 (4,73%) were of gastric origin and 4 patients in duodeno (2,1%); finally 1 (0,5%) only I present/display with estenosis. **CONCLUSIONS:** The peptic ulcer is a disease common in our population, mainly in patients majors of 50 years. It exists direct association between the use of AINEs, tobacco addiction, alcoholism, taking of coffee and the appearance of peptic ulcer. The infection with *H. Pylori* is in the majority of the biopsies of patients with peptic ulcer what it demonstrates his participation to us in patogenia of the peptic ulcer, mainly in the duodenal ulcers (75%). The diagnostic method of election is high endoscopy. The main complication of the peptic ulcer is the hemorrhage, secondly the perforation, being already very rare the presentation of estenosis.

Key words: Peptic ulcer, AINEs, *Helicobacter pylori*, endoscopy, Hemorrhage, perforation.

INTRODUCCION

Por definición una úlcera péptica es un defecto en la mucosa gastrointestinal que se extiende más allá de la muscular de la mucosa y persiste en función de la actividad ácido péptica del jugo gástrico, localizada en el área adyacente al epitelio ácido secretor, de acuerdo a esto puede encontrarse en la parte baja del esófago, estómago, duodeno, en el yeyuno marginal de una anastomosis quirúrgica (gastroyeyunostomía) o en el íleon en un divertículo de Meckel con mucosa gástrica.1,2

La úlcera péptica es una patología que afecta la mucosa del estómago y del duodeno principalmente. Su etiología esta dada por pérdidas en el equilibrio entre la acción erosiva del ácido clorhídrico y la pepsina por un lado y por otro el sistema defensivo de la mucosa gastrointestinal.1,3,4.

Esta patología esta determinada por múltiples factores, dentro de los que se destacan presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, hábitos de vida (fumar, alcohol, ingesta de café, uso de analgésicos no esteroideos (AINES) y esteroideos), así como patologías médicas como pancreatitis, hepatopatías, etc.1,2,3,4

Se han implicado diversos factores ambientales y genéticos en la úlcera péptica, medicamentos como los AINEs se han relacionado directamente con la úlcera gástrica, principalmente quienes reciben tratamiento a largo plazo como los pacientes con artritis reumatoidea.1,4

En las últimas fechas el *Helicobacter Pylori* se ha convertido en un factor causal importante en la Úlcera Péptica, un gran número de investigaciones han demostrado que pacientes normales albergan *H. Pylori* en el tramo gastroduodenal (20-40%) en tanto que hasta un 100% de las personas con úlcera duodenal tienen *H. Pylori* demostrable, la presencia o ausencia de *H. pylori* asociada a gastritis es un factor predictivo crucial para la úlcera péptica, de un estudio de 10 años de sujetos asintomáticos sólo 1 de 133 personas sin gastritis en la segunda evaluación inicial desarrollo úlcera péptica comparado con un 11% (34) de ocurrencia de úlcera en 321 sujetos con gastritis.1,3,4,6

El tabaquismo es otro factor que parece relacionarse con la úlcera péptica, no se sabe el mecanismo exacto pero se piensa que disminuye las defensas de la mucosa de un modo similar a los AINEs.1,3,4,

En los últimos 30 años se ha modificado considerablemente el tratamiento médico de la Úlcera Péptica, hoy se cuenta con diversos medicamentos de eficacia demostrada todas estas modalidades han evolucionado a medida que se avanza en el conocimiento de la fisiología de la secreción de ácido. Al mejorar el

tratamiento médico se ha reducido en gran medida la frecuencia de las intervenciones quirúrgicas.⁴

Aproximadamente el 2% de la población adulta en EEUU presenta úlcera péptica activa y el 10% de la población tendrá la enfermedad toda la vida; en los últimos 40 años la incidencia a disminuido, manteniéndose en ancianos y mujeres. En Asia y África, la incidencia de esta patología es mínima. En la sociedad occidental, desde finales del siglo XIX, constituye la principal entidad clínica, alcanzando su mayor frecuencia hace 30 años, disminuyendo hasta alcanzar una meseta más baja, este hecho está relacionado con las variaciones en la infección por *H. pylori*, como resultado de las proyecciones actuales en cuanto a salud pública en estos países.⁴

La historia del tratamiento de la úlcera péptica ha ido paralela con la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.^{3,4,6}

En nuestro país, se desconoce la prevalencia real de este problema, no obstante, se considera un asunto de relevancia sanitaria, por el impacto sobre la morbi mortalidad, así como el gasto que conlleva el tratamiento y prevención de las recaídas de esta enfermedad, así como pérdidas generadas a consecuencia de la enfermedad, dentro de las cuales tenemos el ausentismo laboral y la disminución de la productividad.

JUSTIFICACION

Debido a que no se conoce la prevalencia exacta de la úlcera gastroduodenal en el servicio de Cirugía General y Medicina Interna, ni existe un estudio local que señale factores asociados que participen en su génesis y considerando la creciente afluencia de pacientes con padecimiento de úlcera péptica, considero de trascendental importancia determinar los factores asociados a esta patología así como su influencia en las complicaciones.

Ya que en la actualidad es la primera causa de sangrado de tubo digestivo alto y las complicaciones de dicha enfermedad siguen presentando una alta tasa de mortalidad considero de gran importancia con este estudio aportar datos estadísticos y además información a los residentes de Cirugía General, cirujanos generales, médicos, estudiantes y a las autoridades de salud pertinentes para que se implementen las medidas preventivas necesarias que ayuden a combatir esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿CUALES SON LOS FACTORES ASOCIADOS Y LAS COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD ACIDO PEPTICA QUE SE PRESENTAN EN EL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ?

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Describir los factores asociados que contribuyen en las complicaciones de la enfermedad ácido péptica en los pacientes diagnosticados en el servicio de Cirugía General y Medicina Interna del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, durante el periodo de Marzo del 2008 a Marzo del 2011.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar el grupo étnico predominante en los pacientes con úlcera péptica.

Identificar la relación existente entre el consumo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y la aparición de úlcera péptica.

Mencionar la relación causal entre el hábito de fumar, el consumo de alcohol, café y la presencia de úlcera péptica.

Identificar la relación existente entre el hallazgo de úlcera péptica (duodenal y gástrica) y la presencia de *Helicobacter Pylori* en la biopsia de cada tipo de úlcera.

Determinar cuáles son en orden de frecuencia las complicaciones de la úlcera péptica.

MATERIAL Y METODOS

El universo está constituido por todos aquellos pacientes que se encontraban hospitalizados en el servicio de Cirugía General y Medicina Interna durante el periodo del 1ro de marzo del 2008 al 1ro de marzo del 2011, a los que se les realizaron pruebas como endoscopia con toma de biopsia, rayos x, historia clínica, se reviso a cada paciente y su expediente clínico con el fin de que reunieran criterios de inclusión para el estudio y siendo excluidos a los pacientes que no se les realizo endoscopia, biopsia o que no se contara con expediente completo, esto con el fin de tener de manera exacta los datos estadísticos de cuales es la etiología principal y las complicaciones que se presentan en la enfermedad acido péptica en esta unidad hospitalaria.

Criterios de inclusión.

- Pacientes hospitalizados en el servicio de Cirugía general y Medicina Interna.
- Pacientes con Enfermedad acido péptica documentada por endoscopia.
- Pacientes con Toma de biopsia y reporte de patología.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que aceptaron entrar al estudio.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes que no aceptaron entrar al estudio.
- Pacientes que recibieron atención médica o quirúrgica en otra institución.
- Pacientes que no se les realizo endoscopia.
- Paciente que no se les realizo toma de biopsia.

METODOS

Se trata de un estudio de prevalencia, analítico, descriptivo, retrospectivo abierto, en el cual se incluyeron 190 pacientes los cuales internados a cargo de los servicios de cirugía general y Medicina interna, los cuales cumplieron los criterios de inclusión, se recopilaron todos los datos obtenidos de la cedula de recolección de datos, con obtención de valores cuantitativos. Se compararon en base a medidas de tendencia central respecto a los valores de citas bibliográficas y valores obtenidos del grupo de estudio, además de medidas en porcentajes.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 245 pacientes hospitalizados de los servicios de Cirugía General y Medicina Interna, con diagnóstico de úlcera péptica (gástrica y duodenal) en el periodo de marzo del 2008 a marzo del 2011, de estos oficialmente se incluyeron 190 para el estudio, ya que el resto no cumplía con los criterios de inclusión.

Del total de 190 pacientes con úlcera péptica, 98 correspondieron al sexo femenino (51.57%) y masculinos 92 pacientes (48.42%).

La edad, como la literatura refiere, prevaleció en los pacientes de mayor edad; 149 pacientes mayores de 50 años, 38 pacientes de 41 a 50 años y menores de 40 años 3 pacientes.

La relación porcentual entre el antecedente de uso de AINEs y la presencia de úlcera péptica en general fue del 70% (134 pacientes) de los cuales el 60% eran úlceras gástricas y el 40% eran úlceras duodenales, y la distribución con los diferentes productos en cuanto se pudo indagar con el expediente clínico fue del 15% ASA, 20% diclofenaco sódico, 20% ibuprofeno, 5% esteroides y 40% otros AINEs incluyendo indometacina.

La sintomatología fue del 100%, razón de la búsqueda de atención médica, así el 30% se presentó con sangrado digestivo alto (melena o hematemesis), 50% refería antecedente de epigastralgia o dispepsia, y el 20% restante refería dentro de otros síntomas reflujo gastroesofágico o pirosis, distensión abdominal, náuseas y vómitos.

El antecedente de tabaquismo se encontró en 40 pacientes para un 21.05%. El antecedente de alcoholismo fue de 56 pacientes para un 29.47%. El antecedente de ingesta de café fue de 112 pacientes para un 58.94%.

La presencia de *Helicobacter Pylori* en la biopsia de pacientes con úlcera péptica en general fue de 118 pacientes, en biopsia duodenales fue positiva en el 75% y negativa en el 25%, biopsias gástricas positiva en 115 pacientes (61.82%) y negativa en 71 pacientes (38.1%) mostrando así la relación evidente entre úlcera duodenal y la infección con *H. Pylori*, muy similar a los diferentes estudios reportados en la literatura donde la prevalencia es mayor en las úlceras duodenales que puede ser más del 75%.

Se documentaron enfermedades asociadas en 163 pacientes (85.78%), de las cuales correspondían Diabetes Mellitus tipo 2 en 98 pacientes (60.12%), Hipertensión arterial sistémica en 38 pacientes (23.31%), Artritis reumatoide en 12 pacientes (7.36%), Cirrosis hepática en 6 pacientes (3.68%) y Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 9 pacientes un equivalente al 5.5%.

En cuanto a las complicaciones se refiere de 190 pacientes, 176 correspondieron a hemorragia equivalente al 92.63%, de los cuales 91 pacientes del sexo femenino (51.70%) y 85 del sexo masculino (48.29%). Pacientes perforados se documentaron 13 en total (7.37%), siendo 9 pacientes con perforación gástrica (4.73%), sexo femenino 7 pacientes (77.7%) y sexo masculino (22.22%). Perforación duodenal 4 pacientes (2.1%), sexo femenino correspondió 25% y sexo masculino 75% con 3 pacientes. Y solo se presentó 1 paciente del sexo masculino con estenosis.

En la clasificación endoscópica de sangrado (Clasificación de Forrest) se encontraron: Ia 8 pacientes (4.54%), Ib 16 pacientes (9.09%), IIa 61 pacientes (34.65%), IIb 41 pacientes (23.29%), IIc: 22 pacientes (12.5%), III 28 pacientes (15.90%)

Se manejó endoscópicamente a 24 pacientes con aplicación de hemoclips en 22 pacientes y aplicación de inyección esclerosante en 2 pacientes.

En todos los casos de perforación (13 pacientes) se realizó cirugía de urgencias, manejándose en las perforaciones gástricas con ulcerectomía con parche de epiplón, en 3 perforaciones duodenales cierre primario con parche de epiplón y un paciente con Billrot I. Un paciente con sangrado arterial activo se manejó con Billrot II.

DISCUSION

El sexo femenino tuvo un ligero predominio sobre el sexo masculino en una relación de 1.3 :1, similar con lo reportado por la bibliografía consultada.

La úlcera péptica es una enfermedad crónica de aparición principalmente en pacientes de edad avanzada, esto corresponde con el estudio en donde el grupo de edad de más de 50 años tuvo el mayor número de pacientes siendo 149 , para un 70.5%, en cambio el grupo menor de 45 años reportó sólo 11 pacientes.

El antecedente del uso de AINEs en los pacientes y la presencia de úlcera péptica en general (gástrica y duodenal) fue del 70%, siendo el diclofenaco sódico, el ibuprofeno y el ácido acetil salicílico los de mayor uso.

El 100% de los pacientes referían algún tipo de sintomatología y fue la razón de buscar atención médica, el principal síntoma fue la dispepsia y/o epigastralgia, sin embargo cabe señalar la alta incidencia de pacientes con sangrado alto, esto es importante pues como sabemos la principal complicación de la úlcera péptica es el sangrado.

Dentro de los factores de riesgo reportados por la literatura para la aparición de úlcera péptica figuran el hábito de tabaquismo, la ingesta de alcohol y la ingesta de café, los porcentajes encontrados en el estudio para cada uno de estos factores fue 21.05%, 29.47%. y 58.94% respectivamente, esto es importante porque hay informes que refieren que los factores de riesgo para úlcera péptica son importantes para la recurrencia o exacerbación de la enfermedad.

La principal complicación fue la hemorragia, la cual cedió en el 91% con medidas conservadoras, uso de protectores de la mucosa gastroduodenal tales como los inhibidores de la bomba de protones, dieta para ulceroso, solo 24 pacientes requirieron un manejo de tipo endoscópico con hemoclips y de ellos 1 requirió tratamiento quirúrgico. Las perforaciones todas se sometieron a tratamiento quirúrgico, siendo el principal procedimiento quirúrgico la ulcerectomía con parche de epiplón y la estenosis con 1 paciente.

CONCLUSIONES

La úlcera péptica es una enfermedad común en nuestra población, principalmente en pacientes mayores de 50 años.

Existe asociación directa entre el uso de AINEs y la aparición de úlcera péptica, además se concluye que un alto porcentaje de la población se auto administra AINEs principalmente ibuprofeno y diclofenac sódico.

Existe asociación entre el antecedente de tabaquismo, alcoholismo, toma de café y la aparición de úlcera péptica.

La infección con H. Pylori se encuentra en la mayoría de las biopsias de pacientes con úlcera péptica lo que nos demuestra su participación en la patogenia de la úlcera péptica, principalmente en las úlceras duodenales (75%).

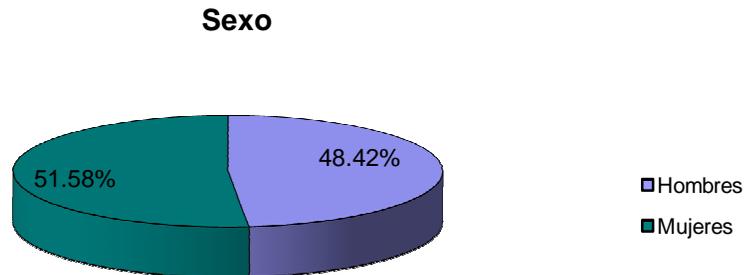
La sintomatología es con mas frecuencia dolor abdominal en epigastrio de tipo ardoroso.

La principal complicación de la ulcera péptica es la hemorragia, en segundo lugar la perforación y en tercer lugar siendo ya muy rara la presentación de estenosis.

ANEXOS

Anexo A

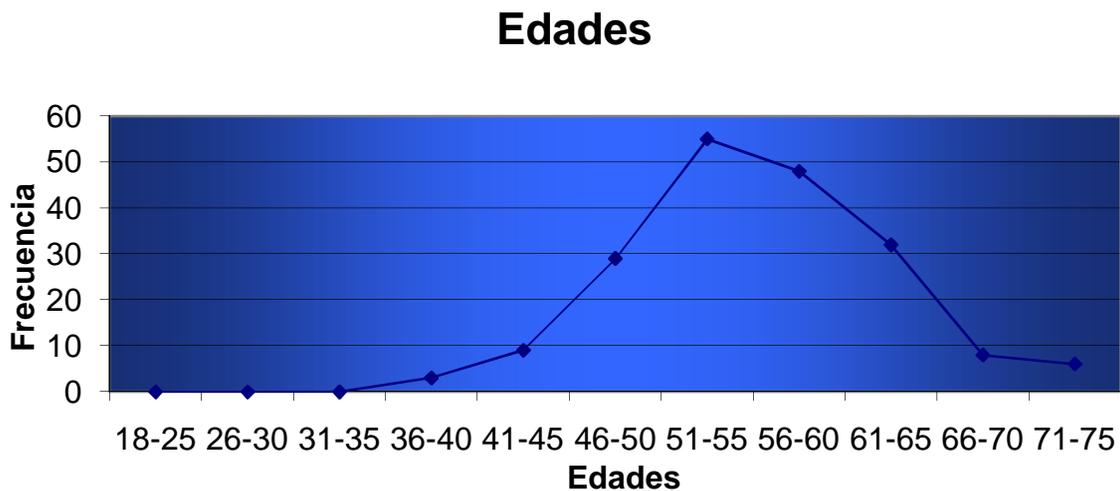
Grafica porcentual de distribución de sexo



A. Total de 190 pacientes, siendo 98 sexo femenino (51.58%) y sexo masculino 92 pacientes (48.42%).

Anexo B

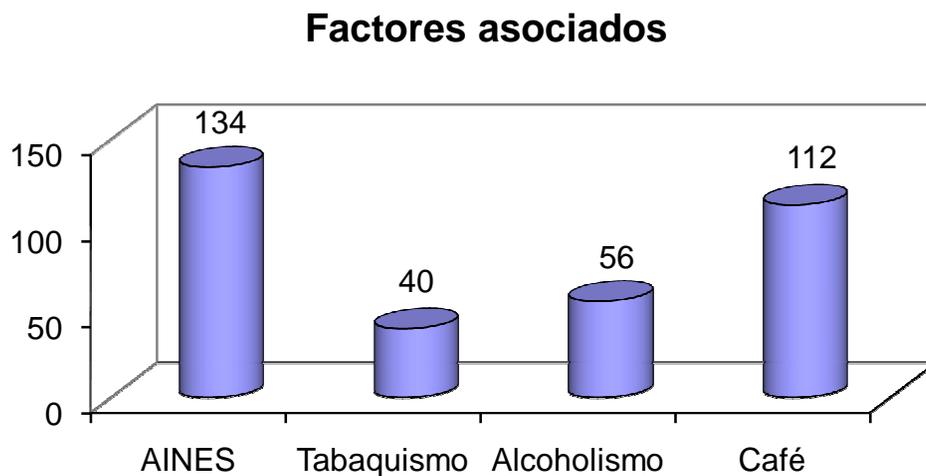
Grafica porcentual de distribución de edades.



B. La edad de mayor incidencia fueron pacientes mayores de 50 años, 38 pacientes de 41 a 50 años y menores de 40 años 3 pacientes.

Anexo C

Grafica de Factores Asociados

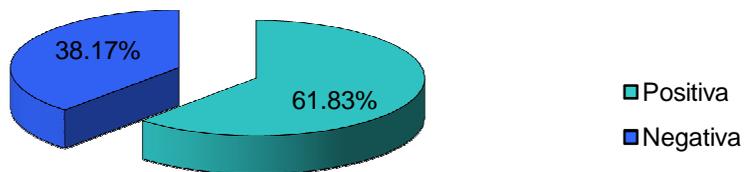


c. ingesta de AINEs en 134 pacientes, tabaquismo en 40 pacientes, alcoholismo en 56 pacientes y café en 112 pacientes.

Anexo D.

Biopsia gástrica con reporte de Helicobacter pylori

Biopsia Gástrica para Helicobacter pylori

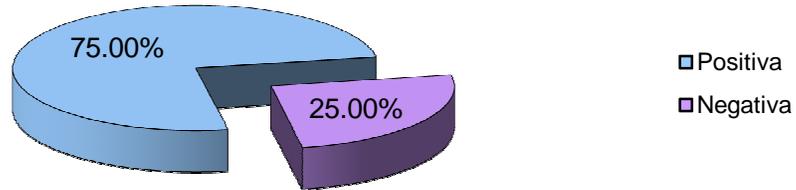


C. Positiva para Helicobacter pylori en 115 pacientes y negativa en 71 pacientes.

Anexo E.

Biopsia gástrica con reporte de Helicobacter pylori

Biopsia Duodenal para Helicobacter pylori

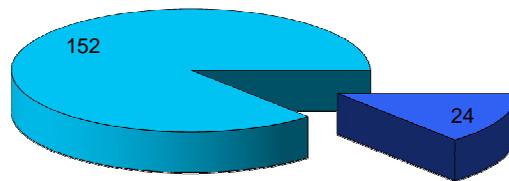


E. Positiva en 3 pacientes y negativa en 1 paciente.

Anexo F

Grafica de Manejo endoscópico

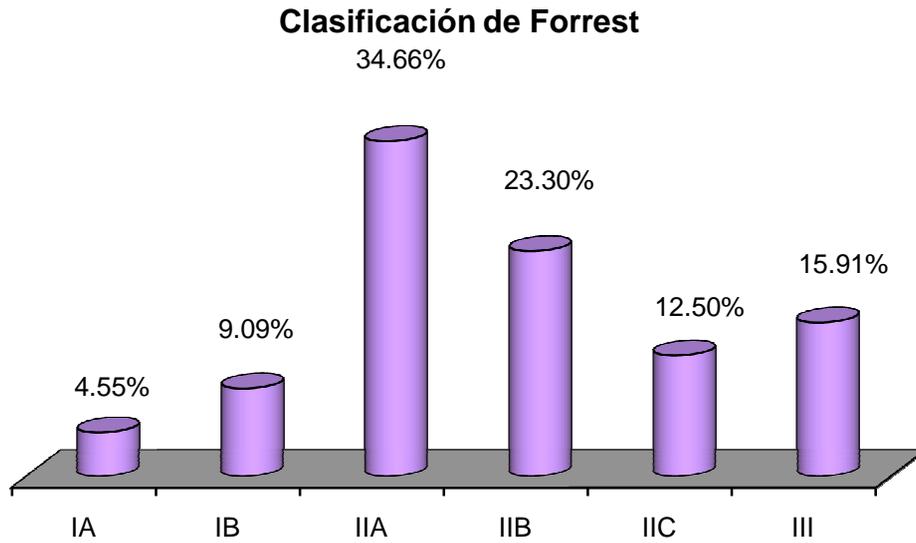
Manejo Endoscópico



F. Manejo endoscópico con hemoclips e inyección en 24 pacientes y en 152 manejo conservador.

Anexo G

Grafica de Clasificación de Forrest

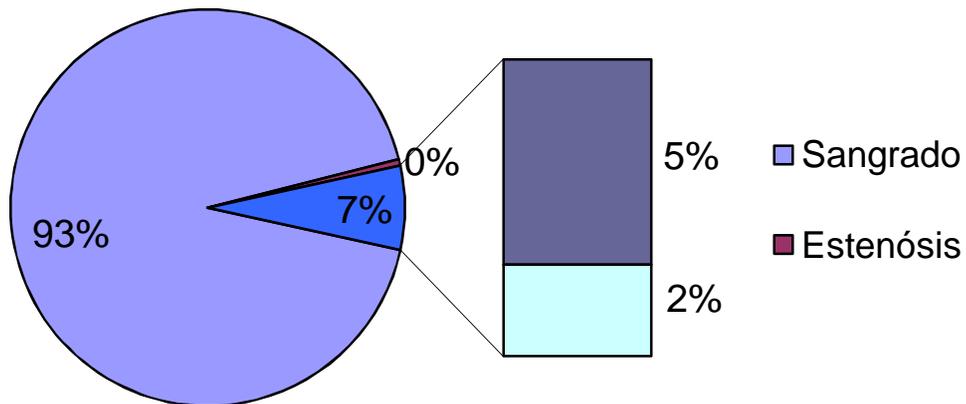


G. Ia. sangrado arterial activo en 8 pacientes, Ib sangrado venoso en 16 pacientes, Ila vaso visible en 61 pacientes, Iib coagulo adherido en 41 pacientes, Iic mancha plana en 22 pacientes y III base de fibrina en 28 pacientes.

Anexo F.

Grafica de complicaciones de la ulcera péptica

Complicaciones de la Úlcera Péptica



F.Total de 190 pacientes de los cuales 176 con hemorragia, 13 pacientes con perforación, gástrica en 9 pacientes y duodenal en 4 paciente, estenosis en 1 paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Bak Andersen I, Jorgensen T, et al. Smoking and Alcohol Intake as Risk Factors for Bleeding and Perforated ulcers. *Epidemiology* 2000; 11(4):434-439.
2. Behrman S. Management of Complicated Peptic Ulcer Disease. *Arch Surg* 2005; 140:201-208.
3. Pertti A, Storskrubb T, et al. Peptic Ulcer Disease in a General Population. *AmJ Epidemiol* 2006; 163: 1025-1034.
4. James Y. Lau Joseph Sung, Catherine Hill, Catherine Henderson, Colin W. Howden, David C. Metz. Systematic Review of the Epidemiology of Complicated Peptic Ulcer Disease: Incidence, Recurrence, Risk Factors and Mortality. *Digestion* 2011;84:102–113.
5. Theodora Choli-Papadopoulou, Filippos Kottakis, Georgios Papadopoulos, Stefanos Pendas. Helicobacter pylori neutrophil activating protein as target for new drugs against H. pylori inflammation *World J Gastroenterol* 2011 June 7; 17(21): 2585-2591
6. Michael Hermansson, Anders Ekedahl, Jonas Ranstam and Thomas Zilling. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974–2002. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:25 doi:10.1186/1471-230.
7. Kazuhisa Okada, Masahiko Inamori, Kento Imajyo, Hideyuki Chiba, Takashi Nonaka, Tadahiko Shiba, Takashi Sakaguchi, Kazuhiko Atsukawa, Hisao Takahashi, Etsuo Hoshino, Atsushi Nakajima. Gender differences of low-dose aspirin-associated gastroduodenal ulcer in Japanese patients. *World J Gastroenterol* 2010 April 21; 16(15): 1896-1900.
8. Harald E Vonkeman, Robert W Fernandes, Job van der Palen, Eric N van Roon and Mart AFJ van de Laar. Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Arthritis Research & Therapy* 2007, 5:20-29.
9. Juan Carlos Zapata-Colindres MD, Sergio Zepeda-Gómez MD, Aldo Montaña-Loza MD, Edgar Vázquez-Ballesteros MD, José de Jesús Villalobos MD, Francisco Valdovinos-Andraca MD. The association of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Can J Gastroenterol* Vol 20 No 4 April 2006, 227-232.
10. Heriberto Rodríguez-Hernández, Janett S. Jacobo-Karam, Fernando Guerrero-Romero. Factores de riesgo para la recurrencia de úlcera péptica. *Gac Méd Méx* Vol. 137 No. 4, 2001, 304-312.