



TEMA 1-2017: Actualización en enfermedad ácido péptica



ISSN
2215-2741

Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica. Fundado en 1845

Recibido: //
Aceptado: //

Pablo Coste Murillo¹
Viviana Hernández de Mezerville²

¹Médico Especialista en Medicina Interna y residente de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios.
Correo electrónico: costepablo@gmail.com

²Médico Especialista en Medicina Interna y en Gastroenterología, Hospital Raúl Blanco Cervantes.

RESUMEN

NO INCLUYEN.

PALABRAS CLAVE

NO INCLUYEN.

ABSTRACT

NO INCLUYEN.

KEY WORDS

NO INCLUYEN.

INTRODUCCIÓN

NO INCLUYEN.

DISCUSIÓN

Generalidades

Las úlceras pépticas son defectos de la mucosa gástrica o intestinal mayores a 5mm que se extienden a través de la muscular de la mucosa. Su patogénesis es multifactorial y parte del desbalance entre los factores protectores y agresores en la mucosa gastrointestinal.

Previamente se consideraba una enfermedad idiopática y crónica sin embargo esta situación cambió en 1984 con la identificación de *Helicobacter pylori* como un agente nocivo y tratable. Con la identificación de los AINES y la aspirina como factores de riesgo mayor se evidenció que sólo una pequeña fracción de las úlceras se encuentra asociada a trastornos neoplásicos, estados de hipersecreción ácida, fumado, otros medicamentos, enfermedades poco frecuentes y trastornos idiopáticos¹.

Desde 1950, la incidencia y prevalencia de las úlceras gástricas (UG) y duodenales (UD) ha disminuido constantemente en respuesta a los avances en cuanto a tratamiento y menor prevalencia de *H. pylori* en relación a mejores condiciones



sanitarias y acceso a antibióticos. Esto explica por qué en los Estados Unidos, la tasa de hospitalización ajustada por edad para enfermedad úlcero péptica (EUP) y *H. pylori* fue más elevada en los pacientes mayores de 65 años y decreció con cada grupo etario subsecuente^{2,3}.

Además, el impacto económico y social de esta enfermedad es sustancial, estimando los gastos directos e indirectos en 10 billones de dólares anuales en los Estados Unidos⁴.

De estos factores deriva la importancia de conocer el diagnóstico, manejo y tratamiento de esta patología.

Epidemiología

La tendencia mundial es a la disminución progresiva y constante de la incidencia y complicaciones de la EUP, principalmente en los pacientes menores de 60 años. Esto se debe a la interacción de múltiples factores: mejoría de las condiciones de salud y socioeconómicas posterior a la Segunda Guerra Mundial, mayor uso de AINES en el adulto mayor, disminución en el fumado, etc⁵. Una revisión sistemática de EUP estimó una incidencia anual de úlcera diagnosticada por el médico de 0.1 a 0.19% y de 0.03 a 0.17% diagnosticadas durante la hospitalización³. La incidencia agrupada y la tasa de sangrado (0.019 vs 0.024) para la UG y UD son comparables mientras que la de perforación es mayor en la UD (0.0055 vs 0.0014)⁶. Ambos tipos de úlceras aumentan su incidencia y riesgo de complicaciones con la edad siendo el riesgo de sangrado 13 veces mayor en pacientes >70 años que en <40 años⁶.

En cuanto a la prevalencia, se estima que es de 0.12 a 1.5% por año basadas en el diagnóstico del médico y de 0.1 a 0.19% basado en hospitalizados, siendo la prevalencia de por vida de aproximadamente 12% en hombres y 10% en mujeres^{1,3}.

Patogénesis

Las úlceras son la última consecuencia de un desequilibrio entre factores agresores y protectores. Los principales agresores son el ácido estomacal y las secreciones gástricas con

alta actividad proteolítica (pepsina) mientras que los principales protectores se enumeran en la Tabla 1⁷.

Tabla 1: Factores protectores de la mucosa gástrica.

Preepiteliales:
- Capa de moco acuosa, bicarbonato.
Epiteliales:
- Membrana apical y complejos de unión apical.
- Regulación de pH y capacidad amortiguadora citosólica.
- Amortiguadores extracelulares: bicarbonato, fosfato.
- Reparación celular: restitución y replicación.
Postepiteliales:
- Irrigación: vasodilatación por óxido nítrico.
- Balance ácido- base tisular.

Fuente: Basado en Tytgat⁷.

En resumen, los factores etiológicos alteran la capacidad normal de reparación y defensa de la mucosa haciéndola más susceptible al ácido¹. Distintos factores pueden representar importantes noxas y favorecer el daño del epitelio. (Ver Tabla 2)

Tabla 2: Causas multifactoriales de úlceras

Inflamación inducida por infección: <i>H. pylori</i> , CMV, HSV-1, TB, sífilis, etc.
Lesión por medicamentos: aspirina, AINES, quioterapia, esteroides, etc.
Trauma mecánico: úlceras de Cameron, balones, funduplicatura de Nissen.
Lesión caústica: radiación.
Compromiso vascular: isquemia, vasculitis, fumado.
Condiciones inflamatorias idiopáticas: Crohn, Behcet, sarcoidosis, mastocitosis.
Psicosociales: estrés, quemaduras, lesión SNC.
Post ablación de mucosa.
Idiopática.
Agravamiento por fumado
Neoplasias
Hipersecreción ácida: Síndrome Zollinger- Ellison

Fuente: Basado en Tytgat⁷

A raíz de la gran cantidad de factores involucrados en la patogénesis de la EAP, hoy en día se han aceptado y clasificado de acuerdo a su



principal causa etiológica en asociadas a H.pylori, daño por AINES o idiopáticas (No H. pylori, no AINES)7.

H. pylori.

Se trata de una bacteria gram negativa productora de ureasa que se encuentra en la mucosa gástrica y ha sido clasificado como carcinógena y una causa definitiva de cáncer gástrico en el ser humano1.

Múltiples factores como la ureasa le permiten alcalinizar el pH gástrico y sobrevivir en este ambiente causando lesiones en la mucosa y úlceras mediante la cascada inflamatoria y citokinas. La presencia de factores de virulencia del organismo (VacA, BabA, CagA, etc), la genética del huésped y el ambiente afectan la distribución y severidad de la inflamación gástrica1.

La incidencia de úlceras en pacientes portadores es de un 1%, de 6 a 10 veces más riesgo que en no portadores y la prevalencia de por vida es de aproximadamente el doble (10-20%) en pacientes con la bacteria comparado con la población general8.

En los países en desarrollo, la mayoría de los niños son infectados por H. pylori antes de los 10 años y la prevalencia es mayor al 80% para la quinta década. En los países desarrollados sólo hay evidencia serológica en el 50% de los pacientes mayores de 60 años9.

En nuestro país, en estudios realizados con pacientes del Hospital México durante la década de los 90, se evidenció que la prevalencia de aislamiento de la bacteria en los casos de gastritis osciló alrededor del 70%, en tanto que en úlceras pépticas fue del 80 al 90%. En el 2001 se publicó un estudio que reportó una prevalencia del 54% y un perfil típico de infección temprana en la vida con cronicidad, dado que su prevalencia aumentó con la edad10-12.

AINES/ aspirina.

Más de 30 millones de personas utilizan estos medicamentos diariamente y hasta 30-50% presentan lesiones endoscópicas tipo petequias, erosiones y úlceras. Estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de úlceras y muerte en los usuarios es de 3-10 veces más elevado, siendo los adultos mayores los más susceptibles con una tasa de exceso de hospitalizaciones por EUP de

12.5 por 1000 personas- año dentro de los usuarios13.

Estos fármacos ejercen su efecto tóxico mediante la inhibición de la COX- 1, la enzima limitante en la producción de prostaglandinas que normalmente ayuda a mantener la irrigación de la mucosa y aumenta la secreción de moco y bicarbonato1.

La toxicidad gastrointestinal depende de las características clínicas del paciente, así como de la clase química, dosis, formulación y vida media del fármaco13. Aún pequeñas dosis de aspirina se han asociado a EUP. (Ver tabla 3 y 4).

Tabla 3: Factores de riesgo para EUP asociada a AINES.

Factor de riesgo	Riesgo equivalente (OR)
Úlcera complicada previa	13.5
AINES+ anticoagulante	12.7
Múltiples AINES	9
AINES a altas dosis	7
AINES con ISRS	6.33
Úlcera previa no complicada	6.1
AINES+ dosis baja de aspirina	5.6
>65 años	3.5
H. pylori	3.5
2 o más comorbilidades	2.26

Fuente: Basado en Melcarne et al13.

Tabla 4: Riesgo relativo acumulado de AINES para eventos gastrointestinales.

Medicamento	RR (95% IC)
Naproxeno	4.10 (3.22 - 5.23)
Ibuprofeno	1.84 (1.54 - 2.00)
Diclofenaco	3.34 (2.79 - 3.99)
Indometacina	4.14 (2.91 - 5.90)
Celecoxib	1.45 (1.17 - 1.81)
Rofecoxib	2.32 (1.89 - 2.86)

Fuente: Basado en Melcarne et al13.

Idiopática.

Se define como una úlcera de causa desconocida o que impresiona aparecer espontáneamente, de manera que cuando todas las causas conocidas son descartadas se puede establecer el diagnóstico de esta entidad. En diversos estudios se ha evidenciado que la proporción de úlceras no asociadas a H pylori y AINES varía entre el 20 al 44%14.

Comparativamente con las úlceras duodenales por H pylori, las idiopáticas tienden a asociarse a mayor edad, mayor comorbilidad, antecedente de neoplasia, cirugía reciente, sepsis, isquemia



mesentérica, fumado, estrés e hipersecreción ácida^{7,15}. Clínicamente se asocian a mayor riesgo de complicaciones, peor respuesta a la inhibición ácida y mayor tasa de recurrencia¹⁵. Los pacientes que presentan sangrado por estas úlceras presentan un aumento de cuatro veces del riesgo de sangrado recurrente y mortalidad¹. Al ser un diagnóstico de exclusión, debe hacerse un esfuerzo terapéutico por descartar etiologías posibles: falsos negativos de H pylori, uso subrepticio de medicamentos ulcerogénicas y las entidades descritas en la Tabla 2.

Clínica

El síntoma clásico es la dispepsia, descrita subjetivamente como un dolor epigástrico o incomodidad urente, sordo, “vacío” o “como sensación de hambre”. Generalmente, el dolor asociado a la UD tiende a aliviarse con la ingesta de alimentos pero recurre a las 2-4 horas y despierta al paciente en la noche mientras que el de la UG empeora con la ingesta y por ende puede asociarse a náusea e hiporexia¹. Los pacientes con UD tienden a ser más jóvenes, frecuentemente entre los 30 y 55 años, mientras que las UG ocurren entre los 55 y 70 años, con una incidencia mayor en la sexta década.

Aproximadamente 70% de las úlceras pépticas son asintomáticas siendo los adultos mayores y los individuos con uso de AINES los más frecuentes¹⁶.

La clínica tiende a ser recurrente y cambios en el patrón usual o la presencia signos de alarma pueden deberse a complicaciones de la EUP. Por ejemplo, la presencia de melena, hematemesis, guayacos positivos o anemia puede sugerir sangrado, los vómitos persistentes obstrucción, el dolor con irradiación dorsal penetración y el dolor súbito perforación¹.

Al examen físico los hallazgos son inespecíficos y frecuentemente ausentes. Datos indirectos como taquicardia, ortostatismo, rigidez abdominal, rebote, distensión abdominal y otros pueden generar la sospecha de EUP complicada¹.

Diagnóstico

Endoscópico.

El diagnóstico definitivo de la EUP se establece mediante la visualización directa de la úlcera

mediante el estudio endoscópico. La sensibilidad para la detección de lesiones gastroduodenales es de aproximadamente 90%¹⁷.

Todas las úlceras con aspecto maligno deben ser biopsiadas a diferencia de las UD de aspecto benigno pues raramente malignizan. En nuestro país y debido a la alta incidencia de cáncer gástrico, es razonable tomar biopsia de toda UG y repetir la endoscopia a las 12 semanas post tratamiento con el fin de confirmar curación completa, ya que hasta el 5% son malignas¹.

Algunos de los hallazgos endoscópicos que sugieren malignidad son: masa ulcerada protruyente, pliegues nodulares alrededor del cráter ulceroso, fusionados o que terminan antes del margen ulceroso, bordes irregulares y engrosados, localizaciones atípicas, etc^{1,17}.

Pacientes sospechosos de ser portadores de EUP que se presentan con signos de alarma como sangrado gastrointestinal, saciedad temprana, pérdida de peso o adulto mayor deben someterse al estudio endoscópico¹.

En contraste, hay controversia en cuanto al manejo del paciente menor de 55 años sin signos de alarma que se presentan con sintomatología de EAP o dispepsia. Dentro de las posibilidades de manejo que se encuentran: 1) testear y tratar por H. Pylori, 2) tratar con supresores de ácido y monitorizar respuesta o 3) realizar endoscopia. Ninguno de los abordajes ha demostrado superioridad por sobre los otros, pero los tres recomiendan discontinuar la aspirina/ AINES, alcohol, fumado y las drogas ilícitas¹⁸.

Imagen.

La utilización de estudios con bario es infrecuente debido a su baja sensibilidad para detectar úlceras o lesiones de la mucosa, así como la incapacidad de permitir el estudio histológico o manejo terapéutico¹.

Estudio etiológico.

Tabla 4: Test diagnóstico para H pylori.

Test	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Comentario
No invasivo			
ELISA serología	85	79	No funciona para confirmar erradicación
Urea en aliento	95-100	91-98	Para tamizaje y confirmación.



			Falsos negativos: uso reciente ATB e IBP.
Antígeno en heces	91-98	94-99	Para diagnóstico inicial y confirmación.
Invasivo			
Histología	>95	95-98	Alto valor económico.
Test de ureasa rápido	93-97	95-100	Menor precisión en sangrado GI.
Cultivo	70-80	100	Técnicamente muy demandante.

Fuente: Basado en Lew et al1.

Diagnóstico diferencial

Reflujo gastroesofágico, enfermedades del árbol biliar, hepatitis, pancreatitis, aneurisma aorta abdominal, gastroparesia, dispepsia funcional, neoplasia, isquemia mesentérica, isquemia miocárdico, entre otros.

Complicaciones

En los Estados Unidos la hemorragia es la complicación más frecuente (73%), seguido por la perforación (9%) y la obstrucción (3%). En cuanto a mortalidad es mayor la perforación, seguido por la obstrucción y la hemorragia¹⁹.

Hasta el 15% de las UP sangran, teniendo una mortalidad del 4.5-8.5%. Ambos porcentajes aumentan en el adulto mayor y en pacientes que se presentan con sangrados profusos, continuos o recurrentes, con mucha comorbilidad, poca reserva fisiológica o úlceras mayores a 2cm. En perforación, datos de peritonitis, un retraso de la cirugía mayor a 12 horas o UG por sobre UD confieren peor pronóstico, al igual que un pobre estado nutricional en los casos de obstrucción. La penetración ocurre cuando el cráter ulceroso erosiona hacia órganos adyacentes^{1,20}.

Tratamiento.

General.

En cuanto al abordaje inicial en pacientes con úlceras complicadas, deben instaurarse las siguientes medidas: iniciar monitoreo, reanimación con fluidoterapia y hemocomponentes de con la meta de Hb>7g/dL, comenzar dosis intravenosa plena de Inhibidores de Bomba de Protones (80mg IV STAT seguido por 8mg/h y continuar por 72hrs) y realizar endoscopia para posible resolución terapéutica en las primeras 24 horas en la mayoría de los casos o en cuanto se establezca el paciente en el contexto de una hemorragia severa^{1,20,21}.

Una vez que el paciente tolera la vía oral, debe iniciarse IBP VO BID, tratar por H. Pylori si es positivo, eliminar los AINES en la medida de lo posible, detener la aspirina si el status cardiovascular lo permite, repetir la endoscopia a las 8-12 semanas en caso de UG para excluir neoplasia o UD gigantes y cambiar a dosis plenas de antagonistas de receptor H2 a las 4 semanas si los estudios por H. pylori son negativos^{1,20,21}.

Úlceras asociadas a H. pylori.

Hay varias líneas de tratamiento (Ver Tabla 5). Se recomienda confirmar la erradicación 4 a 8 semanas posterior al término del tratamiento²³.

Tabla 5: Tratamientos para H. pylori.

Tratamiento	Erradicación	Comentarios
Primera línea		
Todos BID: IBP+ claritromicina 500mg ó metronidazol 500mg+ amoxicilina 1g, por 10-14d.	64- 85%	No si la resistencia a claritromicina es >15% en la población.
Todos BID: IBP+ claritromicina 500mg+ metronidazol 500mg, por 10-14d.	70- 85%	Puede usarse como primera línea en alérgicos a la penicilina.
Segunda línea		
Cuádruple: subalícilato bismuto 525mg QID+ metronidazol 250mg QID+ Tetraciclina 50mmg QID+ IBP BID, por 10-14d.	75-90%	Puede ser de primera línea en zonas con alta resistencia a claritromicina.
	76-98%	



<p>Secuencial con claritromicina: IBP BID+ amoxicilina 1g BID por 5d+ claritromicina 500mg BID y tinidazol 500mg BID los siguientes 5d.</p> <p>Triple con levofloxacina: IBP BID+ levofloxacina 250-500mg BID+ amoxicilina 1g BID, por 10-14d.</p> <p>Otras: secuencial con levofloxacina, cuádruple sin bismutato, híbrida (Ver Lew et al.)</p>	60-83%	Puede ser de primera línea.
Tercera línea		
No recomendada empíricamente.		Debe guiarse de acuerdo a la sensibilidad local.

Fuente: Basado en Lew et al1.

En las UD no complicadas asintomáticas, no es necesario la utilización de terapia antsecretora posterior al tratamiento de erradicación. En los casos de UD complicadas o UG, se sugiere IBP por 4-8 semanas y 8-12 respectivamente. En las UG debe discontinuarse sólo hasta corroborar curación completa endoscópicamente²³.

Úlceras asociadas a AINES/ aspirina.

Los siguientes son principios aceptados del manejo de los pacientes con EUP en el contexto de uso de AINES/ aspirina¹³:

- Los AINES/ aspirina deben discontinuarse en la medida de lo posible, y utilizar opciones alternativas tipo acetaminofén.
- En presencia de EUP, los pacientes deben recibir IBP por un mínimo de 8 semanas. En caso de ocupar AINES permanentemente, deben utilizarse a la menor dosis posible y acompañados de IBP o misoprostol. Ambos tienen similar capacidad de prevención de úlceras pero los IBP son mejor tolerados.
- Los inhibidores COX-2 (Coxib) tienen similar efecto analgésico y antiinflamatorio que los

AINES pero con menos riesgo de efectos gastrointestinales adversos.

- Los IBP disminuyen el riesgo de EUP asociada a AINES y son superiores a los Bloqueadores de H2 en la prevención de lesiones gástricas.
- Idealmente debe procurarse erradicación de H. pylori antes del inicio de AINES.
- La elección de un analgésico debe valorarse con respecto al riesgo cardiovascular y gastrointestinal individual. Ver Tabla 6.

Tabla 6: Uso de AINES de acuerdo al riesgo cardiovascular y gastrointestinal.

	Riesgo GI alto	Riesgo GI moderado	Riesgo GI bajo
Riesgo CV alto	Naproxeno+ IBP ó Baja dosis celecoxib+ IBP	Naproxeno+ IBP ó Baja dosis celecoxib+ IBP	Naproxeno ó Baja dosis celecoxib
	ASS: baja dosis celecoxib+ IBP	ASS: baja dosis celecoxib+ IBP	
Riesgo CV bajo	Celecoxib+ IBP	AINES+ IBP	AINES

Riesgo GI:

- Bajo: sin FR.
- Moderado: uno o más FR (>60ª, úlcera no complicada, comorbilidad importante, terapia concomitante: esteroides, ISRS, clopidogrel).
- Alto: >2 FR, úlcera previa complicada o uso de anticoagulante.

Riesgo CV:

- Bajo: sin FR.
- Alto: usuarios de aspirina a bajas dosis para prevención de eventos CV.

Fuente: Basado en Melcarne et al13.

Úlceras en el contexto de antiagregantes/ anticoagulantes.

Los siguientes son principios aceptados del manejo de los pacientes con EUP en el contexto de uso antiagregantes/ anticoagulantes¹³.

- La aspirina representa una importante noxa gastrointestinal aún a dosis bajas pero debe reintroducirse al tercer día posterior al sangrado cuando sea la antiagregación sea necesaria.
- Clopidogrel tiene mayor riesgo de sangrado que la aspirina+ IBP por lo que debe cambiarse a esta combinación cuando sea posible.



- En doble antiagregación, debe mantenerse la aspirina y detener el clopidogrel momentáneamente.

- En los pacientes con sangrados que no amenacen la vida (Forrest IIc y III) la opción con menor riesgo es mantener la anticoagulación.

- En los que amenazan la vida, debe revertirse la anticoagulación e iniciar la HBPM en cuanto el sangrado se controle. Debe reiniciarse la anticoagulación oral a los 7-15 días.

Úlceras idiopáticas.

De acuerdo a las guías japonesas para el manejo de la EAP, los IBP son el tratamiento de elección en estos casos²³. Se sugiere su uso durante 4 a 8 semanas y descartar la presencia de *H. pylori* o uso subrepticio de AINES. En su ausencia se recomienda la utilización continua²².

Seguimiento.

La endoscopia control se recomienda al término de 12 semanas de IBP en el caso de UD con síntomas persistentes o UG con cualquiera de las siguientes condiciones: síntomas persistentes, etiología incierta, úlcera gigante (>2cm), biopsias no tomadas en la endoscopia inicial, úlceras de aspecto maligno, endoscopia inicial por sangrado, factores de riesgo para cáncer gástrico (>50^a, *H. pylori*, residentes en zonas de alta prevalencia, AHF de Ca gástrico, atrofia gástrica, adneoma, displasia, metaplasia intestinal)²².

Se recomienda el mantenimiento del IBP en los siguientes casos de EUP: úlcera gigante (>2cm) y >50^a ó múltiples comorbilidades, úlceras idiopáticas, úlcera péptica refractaria (úlceras que no cura después de 12 semanas de IBP), fallo terapéutico en *H. pylori*, úlcera recurrente (>2 recurrencias en un año), uso continuo de AINES²².

CONCLUSIONES

NO INCLUYEN.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Lew E. Peptic Ulcer Disease. Current Diagnosis and Treatment 3rd Edition. 2016; III: 197-208.*

2. *Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. Gastroenterology. 2002; 1500- 1511.*

3. *Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29: 938- 946.*

4. *Feinstein LB, Holman RC, Yorita KL, et al. Trends in hospitalizations for peptic ulcer disease, United States, 1998- 2005. Emerg Infect Dis. 2010; 16: 1410- 1418.*

5. *Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:3.*

6. *Lin KJ, García LA, Hernández S. Systematic review of peptic ulcer disease incidence rates: do studies without validation provide reliable estimates? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20:718.*

7. *Tytgat G. Etiopathogenetic Principles and Peptic Ulcer Disease Classification. Dig Dis 2011;29:454-458.*

8. *Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:59.*

9. *Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:33.*

10. *Sigarán M, Hernández F, Rivera P, et al. Incidencia del Helicobacter pylori en la consulta endoscópica de un hospital costarricense. Patología 1992; 30:15-9.*

11. *Hernández F, Rivera P, Sigarán M, et al. The first cases of Campylobacter (Helicobacter) pylori reported from Costa Rica. Rev Biol Trop 1990; 38: 481-2.*

12. *Blanco C, Rivera P, Hernández F, et al. Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Rev Biomed 2001; 12:1-4.*

13. *Melcarne L., Garcia P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2016.*

14. *Charpignon C, Lesgourges B, Pariente A, et al. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither Helicobacter pylori nor*



- aspirin/NSAID intake. Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 946-954.
15. Chen C, Tsung C, Yi L. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean J Intern Med* 2015;30:559-570.
 16. Lu CL, Chang SS, Wang SS, et al. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence," and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:34.
 17. Vakil N, Feldman M, Grover S. Peptic ulcer disease: Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate* 2016.
 18. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, et al. Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicenter randomized controlled trial. *BMJ.* 2008; 336: 651- 654.
 19. Wang YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg* 2010; 251:51.
 20. Vakil N. Overview of the complications of peptic ulcer disease. *UpToDate* 2016.
 21. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 101- 113.
 22. Vakil N. Peptic ulcer disease: Management. *UpToDate* 2016.
 23. Kiichi S, Junji Y, Taiji A., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol* (2016) 51:177–194.

CONFLICTO DE INTERÉS Y/O AGRADECIMIENTOS

NO INCLUYEN