

Factores de riesgo asociados a hemorragia de tubo digestivo alto y su mortalidad

Heriberto Rodríguez-Hernández,^{1,2}
 Martha Rodríguez-Morán,^{1,3}
 José Luis González,⁴
 Joel Omar Jáquez-Quintana,²
 Elva Dalia Rodríguez-Acosta,²
 Eduardo Sosa-Tinoco,²
 Fernando Guerrero-Romero^{1,3}

<p>RESUMEN</p> <p>Objetivo: determinar factores de riesgo asociados a ocurrencia y mortalidad de hemorragia de tubo digestivo alto por úlcera péptica.</p> <p>Métodos: estudio transversal comparativo de 345 pacientes con úlcera péptica entre 20 y 60 años de edad, asignados a dos grupos: con o sin hemorragia de tubo digestivo alto. La asociación entre factores de riesgo y ocurrencia de hemorragia de tubo digestivo alto y muerte se estimó con un modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo.</p> <p>Resultados: tabaquismo (OR = 2.6, IC 95 % = 1.2-8.7), consumo de alcohol (OR = 4.8, IC 95 % = 1.4-10.5) y antecedente de hemorragia de tubo digestivo alto (OR = 1.8, IC 95 % = 1.1-9.7) se asociaron a ocurrencia de hemorragia de tubo digestivo alto, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR = 1.9, IC 95 % = 1.2-11.4) e hipertensión arterial (OR = 1.4, IC 95 % = 1.1-7.5) a muerte por hemorragia de tubo digestivo alto.</p> <p>Conclusiones: en pacientes con úlcera péptica menores de 60 años, antecedente de hemorragia de tubo digestivo alto, tabaquismo y consumo de alcohol se asocian a hemorragia de tubo digestivo alto; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la hipertensión arterial, a mortalidad.</p>	<p>SUMMARY</p> <p>Objective: to determine the associated risk factors with upper gastrointestinal bleeding (UGIB) and mortality in subjects with peptic ulcer.</p> <p>Methods: a total of 345 subjects with peptic ulcer, < 60 years of age, were enrolled in a cross-sectional study. Subjects were allocated into one of two groups in accordance with the presence of UGIB. A logistic regression model, adjusted by age and sex, was used to compute the relationship between the risk factors and both UGIB and mortality.</p> <p>Results: smoking (OR = 2.6, CI 95 % = 1.2-8.7), alcohol consumption (OR = 4.8, CI 95 % = 1.4-10.5), and previous history of UGIB (OR = 1.8, CI 95 % = 1.1-9.7) were strongly and independently associated with UGIB; chronic obstructive pulmonary disease (OR = 1.9, CI 95 % = 1.2-11.4), and high blood pressure (OR = 1.4, CI 95 % = 1.1-7.5) were associated with mortality in UGIB.</p> <p>Conclusions: the associated risk factors with UGIB in patients with peptic ulcer were: age lower than 60 years; smoking; history of UGIB; and alcohol consumption. The chronic obstructive pulmonary disease and high blood pressure were associated with mortality in UGIB.</p>
--	---

¹Unidad de Investigación Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social
²Facultad de Medicina, Universidad Juárez de Durango
³Grupo de Investigación en Diabetes y Enfermedades Crónicas, A. C.
⁴Departamento de Patología, Hospital Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social

Durango, Durango

Comunicación con: Fernando Guerrero-Romero.
 Tel: (618) 812 0997.
 Correo electrónico: guerrero_romero@hotmail.com

Palabras clave
 hemorragia
 gastrointestinal
 úlcera péptica
Helicobacter pylori
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 hipertensión arterial

Key words
 gastrointestinal
 hemorrhage
 peptic ulcer
Helicobacter pylori
 pulmonary disease,
 chronic obstructive hypertension

Recibido: 6 de octubre de 2006

Aceptado: 4 de enero de 2007

Introducción

En la población general, la úlcera péptica se presenta en 10 % de los sujetos mayores de 20 años y la hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA), su complicación más frecuente, en 25 % de los casos.¹

En los pacientes hospitalizados por úlcera péptica y HTDA, la mortalidad varía de 2 a 17 % y cuando se agrega descompensación de alguna enfermedad concomitante puede aumentar a 29.4 %.²

En los sujetos mayores de 60 años, como consecuencia del incremento en la frecuencia de enfermedad concomitante y del consumo de diversos fármacos (entre ellos los antiinflamatorios no esteroideos, AINEs), la aparición de úlcera gástrica y úlcera duodenal y sus complicaciones suele aumentar.³⁻⁵

Recientemente nuestro grupo informó que el consumo de AINEs en mujeres con edad promedio de 62.5 años se asocia a mayor frecuencia de HTDA,

en comparación con el grupo de pacientes sin consumo de AINEs (49.9 versus 25.3 %, $p = 0.003$).⁶

El aumento en la frecuencia de enfermedades crónicas como hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),⁷ diabetes mellitus tipo 2, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, se asocia al desarrollo de úlcera péptica y sus complicaciones. Kubba⁸ y Friedman⁹ informaron que la frecuencia de HTDA por úlcera péptica se incrementa significativamente en los pacientes con enfermedad cardiovascular (50 %), EPOC (27 %), cirrosis hepática (7.3 %), enfermedades neurológicas (4.1 %), enfermedades renales (2 a 4 %) y enfermedades neoplásicas (3 %). Por otro lado, se ha observado que la infección por *Helicobacter pylori* se asocia a recurrencia de úlcera péptica en 40 a 70 % de los casos,¹⁰ que los pacientes con úlcera péptica que no ingieren AINEs son negativos a *Helicobacter pylori*,¹¹ que 27 % de las úlceras duodenales no suele asociarse a dicha bacteria,¹² y que cuando se erradica la infección de ésta, la recurrencia de úlcera péptica disminuye a 3 %.¹³

Considerando la importancia que reviste la identificación apropiada de los factores de riesgo vinculados al riesgo de HTDA para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas,¹⁴ el objetivo del presente trabajo fue determinar los factores de riesgo asociados tanto a ocurrencia de HTDA por úlcera péptica como a su mortalidad, en adultos mexicanos de 20 a 60 años de edad.

Métodos

Estudio transversal comparativo en el que se incluyeron hombres y mujeres mayores de 20 y menores de 60 años de edad, con diagnóstico de úlcera gástrica o úlcera duodenal, asignados a uno de dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de HTDA.

Pacientes de la consulta externa del Servicio de Gastroenterología y del Servicio de Hospitalización de Medicina Interna, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social en Durango, Durango, fueron invitados a participar en el estudio entre febrero de 1998 y agosto de 2003.

Se consideraron como factores de riesgo la presencia de hipertensión arterial (definida de acuerdo con los criterios de *Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*),¹⁵ insuficiencia cardiaca congestiva (disnea de esfuerzo, edema, taquicardia y cambios radiológicos secundarios), EPOC (historia de tos productiva

crónica de más de tres meses, durante dos a tres años consecutivos o historia clínica de enfisema), cirrosis hepática (estigmas clínicos de hepatopatía crónica, factores clínicos de descompensación [ascitis, encefalopatía, e ictericia] y antecedentes de etilismo crónico o marcadores séricos para hepatitis viral, como el antígeno de superficie para hepatitis B o anticuerpo para hepatitis C), insuficiencia renal crónica (aumento en los niveles de nitrógeno ureico y creatinina durante más de tres meses, anemia, hipercaliemia e hipocalcemia, presencia de cilindros y sedimento urinario, disminución en el tamaño de ambos riñones, síntomas y signos de uremia), neoplasia maligna (hallazgo clínico de lesión tumoral y la confirmación histológica de la lesión), diabetes mellitus tipo 2 (diagnóstico establecido por los criterios de la Asociación Americana de Diabetes),¹⁶ enfermedad articular degenerativa (presencia de cambios inflamatorios y degenerativos en articulaciones periféricas de miembros superiores, inferiores, cadera o columna lumbar), tabaquismo (consumo de uno o más cigarrillos al día por más de un año),¹⁷ consumo de AINEs como naproxén (500 mg), piroxicam (20 mg), diclofenaco (100 mg) en forma diaria durante los últimos seis meses; consumo de bebidas alcohólicas (ingesta de 30 g o más de alcohol a la semana).

Tomando en cuenta la presencia de síntomas de úlcera péptica o HTDA, todos los pacientes fueron sometidos a endoscopia superior para fines diagnósticos o terapéuticos, utilizando para el efecto un endoscopio Olympus serie XQ. Se tomaron tres biopsias de cuerpo y antro y de las lesiones existentes, incluidas en formol a 10 % para tinciones de hematoxilina-eosina y giemsa, para investigar la presencia de *Helicobacter pylori*.

Finalmente se recabó información acerca de la historia previa de úlcera péptica y HTDA y se cuantificaron los niveles de hemoglobina.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan en forma de proporción para las variables categóricas y como media \pm desviación estándar para las numéricas. Las diferencias entre los grupos se estimaron con t de Student para muestras no pareadas y χ^2 (prueba exacta de Fisher) para las variables nominales. La asociación entre los factores de riesgo (variables independientes) y la presencia tanto de HTDA como de muerte (variables dependientes) se estimó utilizando un modelo de análisis multivariado de regresión logística, ajustado por edad y sexo. Se consideró un intervalo de confianza de 95 % y un valor de $p < 0.05$

Cuadro I
Características generales de la población en estudio

	n = 346	%
Hombre	213	61.6
Mujer	133	38.4
Edad (media ± desviación estándar)	51.7 ± 12.5	
Tabaquismo	146	42.2
Ingesta de bebidas alcohólicas	96	27.7
Ingesta de AINEs	164	47.4
Historia de úlcera péptica	228	65.9
Historia de hemorragia de tubo digestivo alto	150	43.4
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	58	16.8
Hipertensión arterial	49	14.2
Insuficiencia cardíaca congestiva	11	3.2
Cirrosis hepática	30	8.7
Insuficiencia renal crónica	14	4.0
Enfermedad neoplásica	9	2.6
Enfermedad articular degenerativa	63	18.2
<i>Helicobacter pylori</i>	132	38.2

para establecer la significancia estadística. El análisis fue realizado en el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows.

Resultados

Se incluyeron 346 pacientes; las características generales de la población en estudio se muestran en el cuadro I; 238 (69 %) tuvieron HTDA y 108 (31 %) sin HTDA integraron el grupo control. En los grupos con y sin HTDA hubo predominio de hombres, 65.5 % ($n = 156$) y 52.8 % ($n = 57$), respectivamente ($p = 0.03$); la edad promedio fue de 52.6 ± 13.2 y 49.6 ± 14 años ($p = 0.07$).

El cuadro II muestra la distribución de los factores de riesgo en la población en estudio. Destaca que la presencia de *Helicobacter pylori* fue mayor en el grupo sin HTDA, mientras que solo el tabaquismo y la ingesta de bebidas alcohólicas fueron significativamente mayores en el grupo con HTDA. En todos los casos, el diagnóstico de úlcera gástrica o duodenal, así como la colonización de *Helicobacter pylori* se corroboró por biopsia.

La frecuencia de úlcera gástrica fue de 42.4 y 47.2 % ($p = 0.497$) y la de úlcera duodenal de 46.6 y 42.6 % ($p = 0.398$) en los grupos con y sin HTDA, respectivamente, mientras que 10.1 % de los pacientes en el grupo con HTDA y 8.3 % en el grupo control presentaron úlcera gástrica y duodenal ($p = 0.751$).

Existió historia de HTDA en 118 (49.6 %) y 32 (29.6 %) de los pacientes con y sin HTDA ($p = 0.0008$).

Finalmente, en el grupo con HTDA se presentó melena, hematemesis y hematemesis más melena en 39.9, 4.2 y 55.9 % de los pacientes, con una hemoglobina promedio de 8.9 ± 2.8 g/dL, mientras que la hemoglobina en el grupo control fue de 10.3 ± 3.0 g/dL, $p = 0.0001$.

El análisis múltiple de regresión logística mostró como factores de riesgo asociados de manera independiente a la ocurrencia de HTDA, el tabaquismo (OR = 2.6, IC 95 % = 1.2-8.7), la ingesta de bebidas alcohólicas (OR = 4.8, IC 95 % = 1.4-10.5) y la historia previa de HTDA (OR = 1.8, IC 95 % = 1.1 -9.7).

La muerte ocurrió en 15 (8.3 %) y uno (0.9 %) de los pacientes con y sin HTDA ($p = 0.02$). El análisis de regresión mostró como factores de riesgo asociados a la muerte, la presencia de EPOC (OR = 1.9, IC 95 % = 1.2-11.4) e hipertensión arterial (OR = 1.4, IC 95 % = 1.1- 7.5).

Heriberto Rodríguez-Hernández et al. Sangrado gastrointestinal alto

Discusión

La HTDA, cuyo pronóstico depende principalmente de las enfermedades concomitantes, es una de las principales causas de demanda de atención en hospitales de segundo nivel.¹⁸ Los factores de riesgo asociados de manera independiente a la ocurrencia de HTDA en los pacientes incluidos en este estudio,

Cuadro II
Distribución de los factores de riesgo para sangrado de tubo digestivo en la población en estudio (n = 345)

	Con sangrado (n = 238)		Sin sangrado (n = 108)		p
	n	%	n	%	
Tabaquismo	108	45.4	38	35.2	0.04*
Ingesta de bebidas alcohólicas	75	31.5	21	19.4	0.02*
Ingesta de AINEs	116	48.7	48	44.4	0.531*
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	45	18.9	13	12.0	0.152*
Hipertensión arterial	33	13.9	16	14.8	0.945*
Insuficiencia cardíaca congestiva	9	3.8	2	1.9	0.513**
Cirrosis hepática	23	9.7	7	6.5	0.411**
Insuficiencia renal crónica	12	5.0	2	1.9	0.240**
Enfermedad neoplásica	6	2.8	3	2.8	0.997**
Enfermedad articular degenerativa	45	18.9	18	16.7	0.726*
<i>Helicobacter pylori</i>	76	31.9	56	51.9	0.0006*

* χ^2

**Prueba exacta de Fisher. La significancia estadística se estableció con valores de $p < 0.05$

fueron el tabaquismo, la ingesta de bebidas alcohólicas y la historia previa de HTDA, mientras que los factores asociados a mortalidad fueron EPOC e hipertensión arterial. Otros factores de riesgo tales como la infección por *Helicobacter pylori* y la ingesta de AINEs no mostraron asociación independiente con la ocurrencia de HTDA ni la mortalidad.

Por lo general, 9 % de los pacientes con úlcera péptica recurrente suele presentar HTDA y complicaciones como la perforación, con mayor frecuencia cuando existe úlcera gástrica.^{19,20}

En este estudio, la frecuencia de historia previa de HTDA fue de 49.6 % en los pacientes con HTDA y de 29.6 % en los controles. Esta frecuencia de historia previa de HTDA inusualmente elevada es consistente con hallazgos previos en nuestra población²¹ y a que los pacientes con HTDA fueron seleccionados del servicio de hospitalización de Medicina Interna. Sin embargo, lo anterior sugiere que la HTDA es común en nuestro medio y que la morbilidad y mortalidad asociadas se encuentran en etapa emergente.

De manera similar a informes previos sobre los factores de riesgo vinculados a la HTDA en sujetos con úlcera péptica,²²⁻²⁴ en los pacientes de este estudio la ingesta de AINEs, el tabaquismo y la infección por *Helicobacter pylori* fueron los más frecuentes; sin embargo, solo el tabaquismo se asoció de manera independiente con la ocurrencia de HTDA. En un estudio de seguimiento de 12.5 años, la incidencia acumulada de úlcera péptica fue de 10 % para fumadores habituales, en comparación con 5.4 % en los no fumadores. Igualmente se ha señalado que cuando al tabaquismo se suma el consumo de alcohol, el riesgo de HTDA se incrementa 1.8 veces.²⁵ No obstante, nuestros resultados señalan que existe una asociación independiente entre el hábito de tabaquismo y el riesgo de HTDA, por lo que es de esperar que la suma de otros factores de riesgo o enfermedades concomitantes incrementa significativamente la probabilidad de HTDA.

Un hallazgo no esperado en la población que estudiamos fue que el uso de AINEs se distribuyó de manera similar en ambos grupos y no mostró asociación independiente con la HTDA, en contraste con el informe de Bobadilla y colaboradores,¹⁷ quienes refieren que la úlcera gástrica y la úlcera mixta se relacionan a la complicación hemorrágica. Es posible que otros factores de riesgo influyan en la probabilidad de HTDA en pacientes con ingesta de AINEs. Al respecto se ha descrito que la gastropatía por AINEs es más común en los ancianos y que la probabilidad de HTDA en ellos es siete veces mayor.²⁶ En este estudio se

incluyeron solo pacientes menores de 60 años y la edad fue similar en los sujetos de ambos grupos, por lo que no fue posible establecer el efecto o interacción de la edad con otros factores de riesgo sobre la ocurrencia de HTDA. Será necesario tener en cuenta la posibilidad de que el daño de la mucosa gástrica que ocasiona la ingesta crónica de AINEs esté al menos parcialmente influida por la enfermedad que motiva la ingesta de estos medicamentos, de manera que al introducir la variable al modelo de análisis múltiple se pierda la asociación independiente entre HTDA e ingesta de AINEs. Será necesario llevar a cabo otras investigaciones a efecto de determinar el papel de las enfermedades concomitantes en el riesgo de HTDA en pacientes con úlcera péptica.

En la población caucásica, 17.5 % de los pacientes con úlcera péptica suele estar infectado con *Helicobacter pylori* y 2.4 % presenta historia previa de úlcera péptica.¹⁹ Chan y colaboradores²⁷ en pacientes sin historia previa de úlcera péptica encontraron que la erradicación de *Helicobacter pylori* disminuye la recurrencia de úlcera péptica. En el grupo que estudiamos, la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* fue de 38.1 %, y se presentó con mayor frecuencia en el grupo sin HTDA. Se ha señalado que la asociación con esta bacteria aumenta dos a cuatro veces la posibilidad de complicaciones, por lo que se recomienda su búsqueda intencionada para su erradicación.^{28,29} La prevalencia de *Helicobacter pylori* en los sujetos con úlcera gástrica y duodenal es mayor a 85 %, ¹⁰ sin embargo, en nuestra población fue significativamente más baja, sobre todo en el grupo con enfermedades concomitantes, y se encontró tanto en los sujetos con o sin HTDA. Este hallazgo es consistente con la afirmación de que la úlcera péptica y la HTDA en nuestra población son un problema emergente. Será necesario determinar las causas asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*. De igual interés será definir la prevalencia de éste en los sujetos sin úlcera péptica. Se conoce que el consumo de AINEs y la infección con *Helicobacter pylori* no son factores sinérgicos para la ocurrencia de HTDA; en los sujetos con ingesta de AINEs la prevalencia de la bacteria fue menor a 50 %, lo que sugiere que la primera pudiera ejercer cierto factor de protección para la infección por *Helicobacter pylori*.³⁰

El consumo de bebidas alcohólicas, sobre todo cuando se asocia a otros factores como la ingesta de AINEs, es un factor de riesgo para HTDA.^{31,32} En este estudio, el consumo de bebidas alcohólicas se asoció de manera independiente al riesgo de HTDA, hallazgo consistente con reportes previos

en los que se demuestra que el alcohol produce daño a la mucosa gástrica y su consumo mayor de 15 a 20 g por semana incrementa la posibilidad de un evento hemorrágico.³²

Finalmente, la mortalidad se presentó en 4.6 % de los pacientes en el grupo total. De acuerdo con algunos informes, los factores de riesgo asociados de manera independiente con la mortalidad por HTDA son la edad avanzada y las enfermedades concomitantes.^{33,34} Tonus y colaboradores³⁵ encontraron una mortalidad de 21 % en pacientes posoperados por HTDA, en quienes predominaron los sujetos del sexo masculino (60 %) con edad mayor de 55 años y con alguna enfermedad concomitante (71.7 %) como hipertensión arterial, EPOC y diabetes mellitus tipo 2. Además, se ha descrito que en los pacientes con EPOC y úlcera péptica, la mortalidad por HTDA se incrementa significativamente, fluctuando de 32 a 45 %.^{8,9,14} En nuestra población, de manera consistente a estos hallazgos, la mortalidad por HTDA se asoció de manera independiente con EPOC e hipertensión arterial.

Referencias

- Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331(11):717-727.
- Loperfido S, Monica F, Maifreni ML, Paccagnella A, Fama R, Dal Pos R, et al. Bleeding peptic ulcer occurring in hospitalized patients: analysis of predictive and risk factors comparison with out-of-hospital onset of hemorrhage. *Dig Dis Sci* 1994;39(4):698-705.
- Farrell JJ, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in older people. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29(1):1-36.
- Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding: II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981;27(2):80-93.
- Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993;105(4):1078-1088.
- Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam JS, Jáquez-Quintana JO, Ávila-Romero HG, Galván-Román L, Lara-Miranda S, et al. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos y su asociación con *Helicobacter pylori*. *Rev Invest Clin* 2003; 55(3):254-259.
- Capell MS, Nadler SC. Increased mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in-patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case controlled multiyear study of 53 consecutive patients. *Dig Dis Sci* 1995;40(2):256-262.
- Kubba AK, Choudari C, Rajgopal C, Ghosh S, Palmer KR. Reduced long-term survival following major peptic ulcer haemorrhage. *Br J Surg* 1997; 84:265-268.
- Friedman LS, Martin P. The problem of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22(4):717-721.
- Laine L, Hopokins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998;93(9):1409-1415.
- Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998;93(4):574-578.
- Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94(7):1834-1840.
- Miwa H, Sakaki N, Sugano K, Sekine H, Higuchi K, Uemura N, et al. Recurrent peptic ulcers in patients following successful *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study of 4940 patients. *Helicobacter* 2004;9(1):9-16.
- Larson G, Schmidt T, Gott J, Ond S, O'Connor CA, Richardson JD. Upper gastrointestinal bleeding: Predictors of outcome. *Surgery* 1986;100(4):765-773.
- National Institutes of Health. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157(21):2413-2446.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 1):S4-S19.
- Bobadilla J, Vargas-Vorácková F, Gómez A, Villalobos JJ. Frecuencia de la úlcera péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Estudio de localización, factores asociados y tendencias temporales. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;61(1):31-35.
- Depolo A, Dobrila-Dintinjana R, Uravi M, Grbas H, Rubini M. Upper gastrointestinal bleeding: review of our ten years results. *Zentralbl Chir* 2001;126(10):772-776.

Heriberto Rodríguez-Hernández et al. Sangrado gastrointestinal alto

19. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated an uncomplicated peptic ulcers in a Danish County 1993-2002: A population-Based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5):945-953.
20. Villalobos JJ, Menéndez V, Tanimoto M, Guerrero A. Úlcera péptica en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición. *Rev Invest Clin* 1960;12(3-4):429-448.
21. Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam JS, Guerrero-Romero F. Factores de riesgo para a recurrencia de úlcera péptica. *Gac Med Mex* 2001; 137(4):303-310.
22. Chan FK, Leung WK. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2002;360(9337):933-941.
23. García MP, Mart E, Villalobos JJ. Epidemiología de la úlcera péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición. *Rev Invest Clin* 1981;33(2):165-168.
24. Villalobos-Pérez JJ, Quiñones-Menéndez NF, Cruz-Lomelí G, Vargas-Vorackova F. Epidemiología de la úlcera péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". *Rev Gastroenterol Mex* 1990;55(2):55-60.
25. Guzzo JL, Duncan M, Bass BL, Bochicchio GV, Napolitano LM. Severe and refractory peptic ulcer disease: the diagnostic dilemma. *Dig Dis Sci* 2005; 50(11):1999-2008.
26. Roth SH. From peptic ulcer disease to NSAID gastropathy. An evolving nosology. *Drugs Aging* 1995;6(5):358-367.
27. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(10):1051-1061.
28. Sung J, Russell RI, Nyeomans, Chan FK, Chen S, Fock K, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in the upper gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:(Suppl):G58-G68.
29. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomized trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350(9083):975-9779.
30. Porro GB, Parente F, Imbesi V. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcer in long term NSAID users: response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1966;39:22-26.
31. Di Mario F, Leandro G, Battaglia G, Pilotto A, Del Santo P, Vianello F, et al. Do concomitant diseases and therapies affect the persistence of ulcer symptoms in the elderly? *Dig Dis Sci* 1996;41 (1):17-21.
32. Lanas AI, Remacha B, Esteva F. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology* 1995;109(4):1124-1132.
33. Depolo A, Dobrila-Dintinjana R, Uravi M, Grbas H, Rubini M. Upper gastrointestinal bleeding. Review of our ten years results. *Zentralbl Chir* 2001; 126(10):772-776
34. Sillakivi T, Lang A, Tein A, Peetsalu A. Evaluation of risk for mortality in surgically treated perforated peptic ulcer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(36): 1765-1768.
35. Tonus C, Weisenfeld E, Appel P, Nier H. Introduction of proton puma inhibitors—consequences for surgical treatment of peptic ulcer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(31):285-290.