

# Factores de riesgo para la recurrencia de úlcera péptica

Heriberto Rodríguez-Hernández,\* Janett S. Jacobo-Karam,\*\* Fernando Guerrero-Romero\*\*\*

Recepción versión modificada: 7 de septiembre de 2000

aceptación: noviembre 21 de 2000

## Resumen

*A pesar de la elevada prevalencia de úlcera péptica (UP) no hay estudios en población mexicana sobre factores de riesgo asociados a su recurrencia.*

*Objetivo: Determinar las características clínicas y factores de riesgo asociados a UP recurrente.*

*Material y Métodos: Estudio de cohortes al que se integraron 211 hombres y 140 mujeres con UP documentada clínica y endoscópicamente. Se realizó seguimiento promedio de 5 años. Se determinó la presencia de factores de riesgo y se midió el tiempo entre el diagnóstico inicial y el primer episodio de recurrencia.*

*Resultados: Se documentó en 41.9% de los pacientes úlcera duodenal (UD) y en 58.1% úlcera gástrica (UG). El principal factor de riesgo en sujetos con UD fue el tabaquismo y AINE's en UG. Se identificó Hp en 39.3%. La edad mayor de 65 años (61% y 33% para UD y UG) y la presencia de tres o más factores de riesgo (70%) fueron las principales causas de recurrencia. La recurrencia de UP a dos años en los pacientes con Hp fue de 34%. Conclusiones: Predominó la UG, los factores de riesgo asociados a su recurrencia fueron consumo de AINE's, edad mayor de 65 años e infección por Hp.*

**Palabras clave:** *Úlcera gástrica, úlcera duodenal, recurrencia ulcerosa, factores de riesgo*

## Summary

*Prevalence of peptic ulcer (PU) and risk factors associated with its recurrence are unknown among the Mexican population.*

*Objective: To determine clinical features and risk factors associated with peptic ulcer recurrence.*

*Material and Methods: Five-year follow-up study that included 211 men and 140 women 20 years age or older. PU diagnosis was made by clinical and endoscopic criteria. Associated risk factors such as NSAIDs use, smoking, alcohol consumption, and H. pylori infection were assessed. Clinical recurrence was defined as the time between basal diagnosis and the first PU clinical drop.*

*Results: Diagnosis of duodenal ulcer (DU) and gastric ulcer (GU) was documented in 41.9 and 58.1% of subjects. Predominant risk factor for DU was smoking, and NSAID intake for GU. H. pylori were documented in 39.3%. Sixty-five years of age or older (61 and 33% for GU and DU, respectively), and three or more associated risk factors (70%) were the main associated causes for PU recurrence. PU recurrence associated with Hp was 34%. Conclusions: GU frequency was the highest and associated risk factors for its recurrence were NSAID intake, 65 years of age or older, and Hp infection.*

**Key words:** *Gastric ulcer, duodenal ulcer, recurrent ulcer, risk factors*

\*Hospital General de Zona 1 del IMSS, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia.

\*\*Hospital General de la S.S.A, Departamento de Gastroenterología y Endoscopia.

\*\*\*Unidad de Investigación Médica, IMSS, Delegación Durango.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Heriberto Rodríguez Hernández, Apartado Postal 392, Durango, Durango, México, Fax (+18) 11-25-61 E-Mail: unigase@jzauss.logicnet.com.mx.

## Introducción

La prevalencia de úlcera péptica (UP) en la población mundial es de 10%, con una incidencia anual de 0.3% y la frecuencia de úlcera duodenal (UD) es más elevada (11%) que la de úlcera gástrica (UG) (1.2%). En Estados Unidos se observan 500 000 casos nuevos y cuatro millones de recurrencias anuales.<sup>1</sup> En México, la prevalencia de UP durante el período de 1960 a 1993 registró una disminución en la frecuencia de UD y un ligero aumento en la de UG.<sup>2,3</sup> En un estudio realizado en el Hospital Regional del IMSS en la ciudad de Durango, se encontró una prevalencia de 8% y 12% para UD y UG respectivamente y una incidencia anual del 6% para la UP.<sup>4</sup>

Los principales factores de riesgo asociados a la ocurrencia de UP son la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), la edad mayor de 65 años, el tabaquismo, el uso combinado de AINE's y la colonización por *Helicobacter pylori* (Hp) en la mucosa gástrica.<sup>3,5</sup> Actualmente el Hp es la causa más frecuente de UP y la mayoría de los pacientes pueden desarrollar recurrencia ulcerosa meses o años después de su cicatrización; la erradicación del Hp disminuye la recidiva de UG o UD.<sup>6</sup>

La complicación más común de la UP es la hemorragia que suele presentarse en 20 a 25% de los pacientes y su frecuencia se ha incrementado en los últimos años, sobre todo en casos de UG.<sup>7</sup> Más de la mitad de los pacientes que han tenido un evento de hemorragia presentan un nuevo episodio en un lapso no mayor de 10 a 15 años.<sup>8,9</sup> La población en riesgo la constituyen los pacientes mayores de 60 años con factores predisponentes adicionales, como la presencia de diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica o enfermedades neoplásicas.<sup>10</sup>

Otro problema frecuente de la UP es la recurrencia, con o sin hemorragia, que se presenta en más de 40% de los pacientes y su incremento con la asociación de más de un factor de riesgo.<sup>11</sup> La recidiva ulcerosa después de un año de la suspensión del tratamiento varía de 30 a 80%. Los pacientes con UD presentan hasta 37% de recurrencia sin hemorragia a pesar del tratamiento farmacológico y hasta 63% cuando no reciben tratamiento.<sup>12</sup> Con

relación a la recurrencia de UD hemorrágica, la recidiva varía de 9 a 36% en los pacientes de acuerdo a si reciben o no tratamiento.<sup>13</sup>

El presente estudio tiene como objetivo determinar las características y factores de riesgo asociados a la recurrencia ulcerosa con y sin hemorragia en pacientes con diagnóstico de UP.

## Material y métodos

Estudio de cohortes comparativo al que se integraron previa aceptación informada, hombres y mujeres mayores de 20 años con UG o UD que acudieron a los Servicios de Gastroenterología de los Hospitales Generales de la Secretaría de Salud y del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Durango, en el período del 1 de junio de 1990 al 1 de marzo de 1995, con un seguimiento promedio de cinco años.

En condiciones basales el diagnóstico de UG o UD se estableció con historia clínica y estudio endoscópico, mediante el cual se identificó la localización anatómica de la lesión ulcerosa.

Los pacientes fueron citados con periodicidad mensual a la consulta externa de los Departamentos de Gastroenterología; los episodios de hemorragia fueron atendidos en los Departamentos de Endoscopia de las instituciones participantes. En todos los casos el seguimiento se realizó por lo menos durante seis meses. Se corroboró la cicatrización ulcerosa mediante estudio endoscópico, realizado ocho a 12 semanas después del diagnóstico inicial. Se documentaron los episodios de recurrencia ulcerosa con y sin hemorragia, demostrada endoscópicamente, y se determinó el tiempo en meses entre el diagnóstico inicial de actividad ulcerosa o de hemorragia y el primer evento de recurrencia. El estudio de endoscopia superior se realizó dentro de las primeras 48 horas de hospitalización en los casos de hemorragia aguda, en los casos sin complicaciones agudas el estudio se programó durante la consulta externa y posteriormente cada cuatro a seis meses durante el seguimiento. Todos los estudios endoscópicos fueron realizados por los investigadores responsables (H.R.H. y J. J. K.) con un gastroscopio Olympus serie XQ-20, o un gastrovideoendoscopio Olympus Evis 100.

Se tomaron biopsias de cuerpo y antro para

identificación de Hp mediante tinciones de hematoxilina-eosina y Giemsa. Se estableció la localización de la UG o UD y en los casos en que se encontraron asociadas se consideraron para efectos de estudio como úlcera gástrica según los criterios de Jonson.<sup>14</sup>

Fueron excluidos los pacientes con cirugía gástrica previa o con diagnóstico de neoplasia maligna demostrada histológicamente. Se consideraron como pérdidas los casos en los que el paciente no acudió a tres citas consecutivas de control programadas. Se registró el número de muertes por complicaciones propias de la enfermedad.

Se investigó en cada paciente la historia previa de UP y hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA), manifestada por hematemesis o melena que se documentaron clínicamente, por estudio radiológico o endoscópico. Se determinaron factores de riesgo como tabaquismo (consumo de más de 10 cigarrillos diarios durante los últimos tres años), alcoholismo (consumo dos a tres bebidas dos a tres veces por semana,<sup>15</sup> o durante el fin de semana llegando a la embriaguez durante los últimos seis meses), uso crónico de AINE's que se consideró como la ingesta de naproxén 500 mg al día, diclofenaco sódico 100 mg al día, piroxicam 20 mg diarios o aspirina 500 mg al día durante más de tres meses previos al inicio del

estudio.

Se realizaron biometría hemática y química sanguínea que se procesaron en un autoanalizador de química clínica (Ciba Coming, Diagnostic Corp., Overling, Ohio).

Análisis estadístico: Se construyeron curvas de sobrevida con el método de Kaplan-Meier para registrar el tiempo libre de UP y los períodos de recurrencia ulcerosa con y sin hemorragia, y la recurrencia en base a la presencia de factores de riesgo. Se consideró como tiempo cero (TO) el momento en que se estableció el diagnóstico inicial de UG o UD. La fuerza de asociación entre los factores de riesgo y la recurrencia de UP y hemorragia se estableció con análisis bivariado. En todos los casos se consideró un intervalo de confianza de 95%. Para estimar la relación entre los diferentes factores de riesgo con la recidiva de UG y UD, se realizó análisis de regresión logística.

## Resultados

Se integraron al estudio 369 pacientes, registrándose 18 (4.9%) pérdidas. Completaron el período de seguimiento 351 pacientes, 211 (60.1%) hombres y 140 (39.9%) mujeres, el promedio de edad de los participantes fue de 57 años (20-89 años) con una relación hombre-mujer de 1.5: 1.0.

Se estableció diagnóstico de UD en 147 (41.9%) pacientes y de UG en 204 (58.1%). La UD predominó en los hombres (2.2:1.0), mientras que en la distribución de la UG no se registraron diferencias por género (Cuadro I). La UG predominó en la 6ª, 7ª y 8ª décadas de la vida, y la UD se presentó con mayor frecuencia en la 4ª, 5ª y 6ª décadas.

Los factores de riesgo asociados a la UP con mayor frecuencia fueron la ingesta de AINE's (50.7%), (naproxén 35.5%, piroxicam 10.2% y diclofenaco 5.0%), el tabaquismo (40.7%) y el consumo de alcohol (26.7%). Se identificó Hp en 138 (39.3%) pacientes, de los cuales 78 (56%) tuvieron UG y 60 (44%) UD ( $P < 0.0001$ ). Durante el período de seguimiento se documentó recurrencia ulcerosa en 100 (72.4%) pacientes con Hp, 43 fueron diagnosticados en 1991-92 y constituyeron un grupo que no recibió tratamiento de erradicación que fue comparado con otro grupo de 57 pacientes con Hp que recibió tratamiento de erradicación en el período de

**Cuadro I. Factores de riesgo y características clínicas de sujetos con úlcera gástrica y úlcera duodenal**

Características	Úlcera Gástrica N = 204 (%)	Úlcera Duodenal n = 147 (%)
Género F/M	95/109	45/102 *
Edad (X ± DE) (años)	61 ± 16	51 ± 14 **
Ingestión de AINE's	122 (59.8)	56 (38.0) **
Tabaquismo	79(39)	64(43)
Consumo de Alcohol	50(24)	44(30)
Historia de Úlcera	143 (70)	104 (71)
Historia de Hemorragia	96(47)	65(44)
Dolor	164 (80)	108(73)
Melena	147(72)	108(73)
Hematemesis	93(45)	73 (50)

\* $p < 0.001$  \*\* $p < 0.0001$

**Cuadro II. Número de episodios de recurrencia con y sin hemorragia en sujetos con úlcera gástrica y úlcera duodenal**

Episodios	Úlcera Gástrica n = 141		Úlcera Duodenal n = 107	
	Sin hemorragia n(%)	Con hemorragia n(%)	Sin hemorragia n(%)	Con hemorragia n(%)
1	25(45)	37(43)	17 (31)	26(50)
2	28 (51)	28(32)	37(69)	20(37)
3	2 (4)	14 (17)	----	4 (8)
4	-----	7 (8)	-----	3 (5)
Total	55(27)	86(42)	54(37)	53(36)

1993 a 1994. La recurrencia en los pacientes con Hp sin tratamiento de erradicación fue de 21 y 77%, mientras que en el grupo con tratamiento de erradicación fue de 23 y 34% a los 12 y 24 meses de seguimiento, respectivamente (Figura 1).

Se identificó historia de úlcera péptica en 247 (70.3%) pacientes que refirieron una evolución de 1-11 años con síntomas o hemorragia, misma que se presentó en 83 (44.9%) sujetos (Cuadro I). La historia de HTDA se presentó sin síntomas que la precedieran en 39 (47%) pacientes, de los cuales 17 (43.6%) tuvieron UG y 22 (56.4%) UD.

En 104 (29.7%) pacientes no se identificó historia de úlcera péptica, de ellos 58 (56%) tuvieron UG y 46 (44%) UD. Del grupo total de pacientes 66 (18.8%) con UG y 36 (10.2%) con UD debutaron con HTDA.

La mortalidad, en el grupo total se presentó en 31 pacientes (8.8%); 23 con UG (11.2%) y 8 con UD (5.4%).

El principal factor de recurrencia en la UG fue el consumo de AINE'S, mientras que en la UD fue el tabaco, registrándose en promedio tres a cuatro episodios de recurrencia (Cuadro II). La recurrencia en los casos de UD fue similar en hombres y mujeres (23%), mientras que la de UG fue mayor en la mujer (34% vs 21%). Del grupo que presentó recurrencia clínica, en 8 y 26% de los casos con UD y UG, la recurrencia se presentó con hemorragia.

La edad mayor de 65 años se asoció a recurrencia de UG y UD (OR 3.4; IC95% 1.2-9.9) con una probabilidad acumulada de recaída a cinco años

del 43 y 20%, respectivamente, figura 2.

El análisis de regresión logística mostró una asociación independiente entre el género masculino (OR 1.8, p 0.006) y la ocurrencia de UD. La historia previa de UP (OR 74-6, p 0.0000), la historia de hemorragia (OR 5.4, p< 0.0000), y el consumo de aspirina (OR 5-9, p = 0.004) se asocian de manera independiente a la recurrencia de UP.

No hubo diferencia significativa para recurrencia ulcerosa a dos años entre los pacientes que presentaron uno (30%) o dos (42%) factores de riesgo; sin embargo, la recurrencia a cinco años fue de 58% en los pacientes con tres factores de riesgo (OR 7.3; IC<sub>95%</sub> 2.5-21.5, p<0.0001), figura 3.

## Discusión

Los resultados de este trabajo muestran un predominio en la frecuencia de UG con respecto a UD. La ingestión de AINE's fue el principal factor de riesgo para la presentación y recurrencia de UG, mientras que para UD el factor más importante fue el tabaquismo. La recurrencia fue mayor con la presencia de tres o más factores de riesgo y la frecuencia de Hp en nuestros pacientes fue menor a 50%

En México, a pesar de que se ha documentado un incremento en la frecuencia de UG y una disminución en UD<sup>2,3</sup> la relación entre ambas es 1.03:1, UG:UD.<sup>16,17</sup> En este estudio la relación UG:UD fue de 1.4:1, predominio que podría explicarse por la elevada

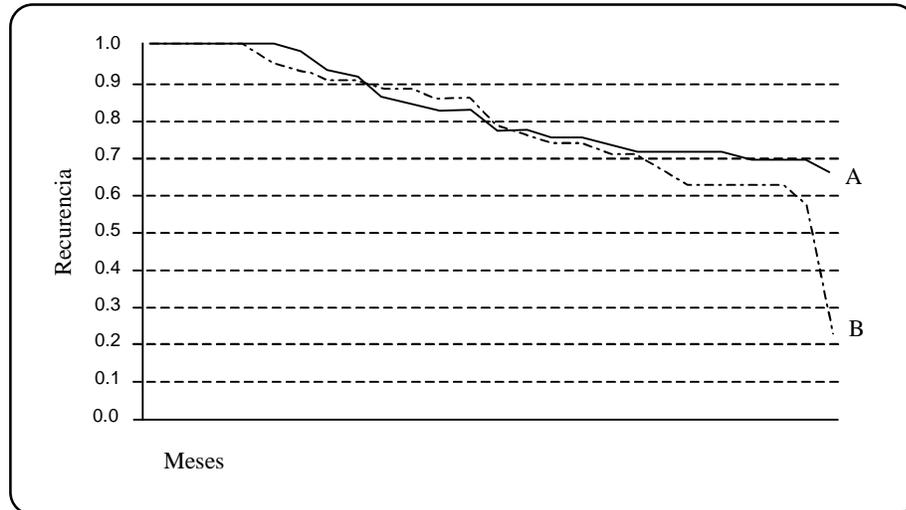


Figura 1. Análisis de sobrevida de Kaplan-Meier que representa la recurrencia de UP en pacientes con (A) y sin (B) tratamiento de erradicación por la infección por *Helicobacter pylori*. Ambas curvas representan un período de seguimiento de dos años, en los sujetos sin tratamiento de 1991 a 1992 y en los que recibieron tratamiento de 1993 a 1994. La recaída a dos años en los sujetos sin tratamiento fue significativamente mayor.

proporción de sujetos que ingerían AINE'S, el cual es el principal factor de riesgo asociado a UG y que se documentó en 178 pacientes (50.7%) del grupo total, de los cuales 59.8% tuvieron UG. El uso de AINE's aumenta hasta 15 veces la posibilidad de ulceración y hemorragia cuando se asocia a factores adicionales como edad mayor de 65 años y tabaquismo,<sup>18,19</sup> que en éste estudio se documentaron en 117 (33.3%) y 143 pacientes (40.7%) respectivamente, similar a

lo reportado en otras poblaciones.<sup>20</sup>

La HTDA asociada al consumo de AINE's es más frecuente durante el primer mes de su consumo y es dependiente de la dosis.<sup>21,22</sup> Actualmente el uso y automedicación de AINE's se ha generalizado de manera indiscriminado ocasionando aumento de las complicaciones.<sup>23</sup>

Por otro lado el tabaquismo se asocia con el riesgo de desarrollar UD,<sup>24</sup> el cual es proporcional a

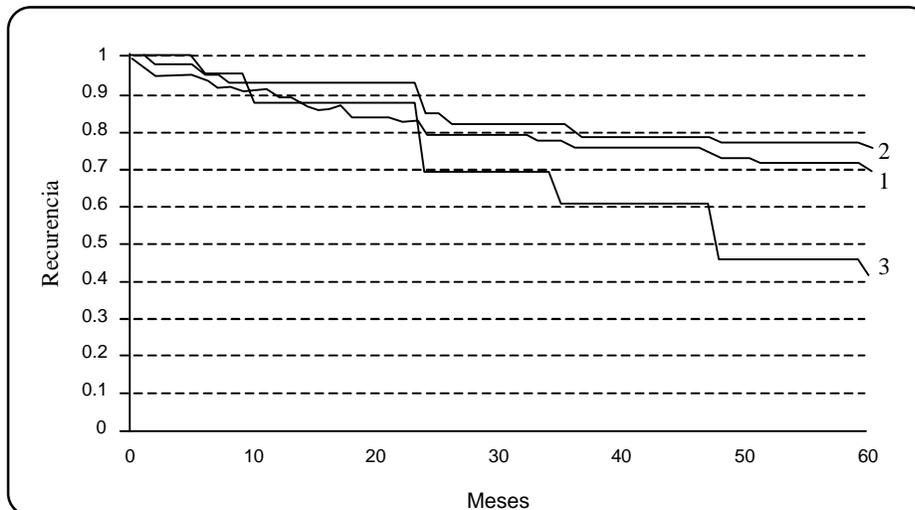


Figura 2. Análisis de sobrevida de Kaplan-Meier que representa la recurrencia de úlcera péptica de acuerdo a la presencia de factores de riesgo asociados. Los sujetos con tres factores presentaron una mayor recurrencia.

su consumo, factor que se asocia con la ocurrencia, recurrencia y complicaciones de UP.<sup>25</sup> En este trabajo la frecuencia de tabaquismo fue de 40.7%, en otras poblaciones, donde su frecuencia es mayor de 55% se asocia con una recurrencia ulcerosa hasta de 72% en comparación con los no fumadores (21%).<sup>26,27</sup> En nuestra serie la recurrencia de UD fue menor, lo que pudiera atribuirse a diferencias en la duración de la enfermedad ulcerosa y probablemente a una menor frecuencia de tabaquismo.

El rango de recurrencia de UP varía de 35% a 80%.<sup>28,29</sup> En este estudio, la recurrencia de úlcera a un año varió de 10 a 15% tanto para la UD como para la UG. La menor frecuencia de recidiva observada pudiera deberse a que los pacientes en nuestro medio reciben tratamiento desde la aparición de los síntomas, aún sin establecer de manera objetiva un diagnóstico, hallazgo similar al reportado por Armstrong et al<sup>29</sup> en pacientes con UD y tratamiento de mantenimiento a base de ranitidina con seguimiento a un año.

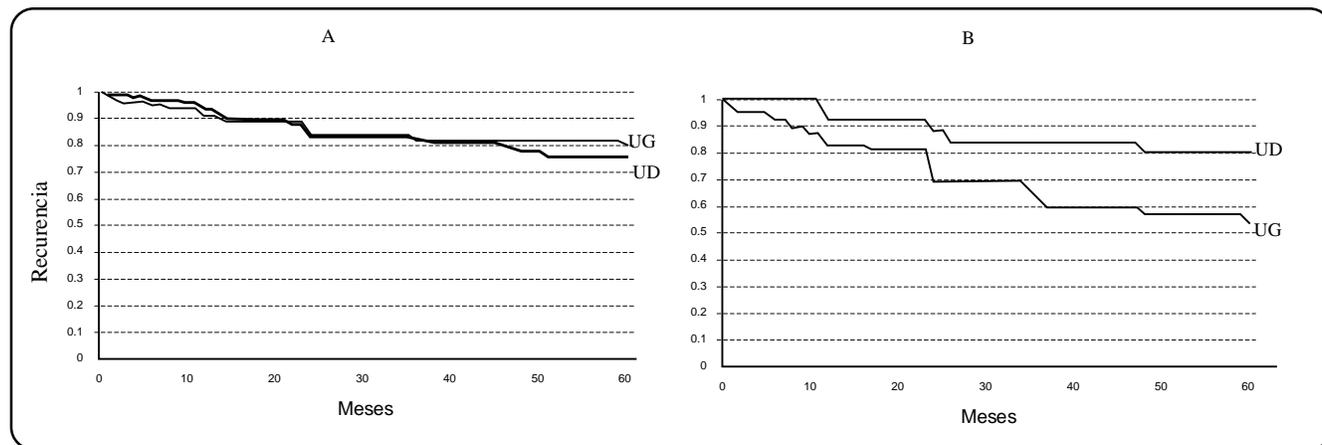
Cuando se acumulan dos o tres factores de riesgo la probabilidad de recurrencia ulcerosa o perforación se incremento significativamente y al suprimir el o los factores de riesgo disminuyeron las probabilidades de recidiva.<sup>29-32</sup> En este estudio la presencia de tres factores de riesgo determinó una recurrencia ulcerosa de 58% a 5 años de seguimiento. Una limitación de este estudio que debe de tenerse en cuenta, es el hecho de que la población que estudiamos, dado el proceso de selección y origen regional de los sujetos, no es

representativa de la enfermedad en México. Sin embargo, la recurrencia que se documentó varió de 10 a 58%, dependiendo del número y tipo de factores de riesgo asociados, similar a la reportada por Hopkins et al.<sup>33</sup> que varía de 6 a 67%.

En este estudio se documentó una mortalidad de 11%, cifra superior de 6 a 7% que reportan Laine et al,<sup>34</sup> diferencia que pudiera explicarse teniendo en cuenta que en este estudio cerca de las dos terceras partes de la población incluida tenía UG con un promedio de edad mayor de 60 años y elevada ingesta de AINE's., factores que se asocian más frecuentemente a complicaciones como hemorragia y perforación.<sup>35</sup> Otro factor que pudiera influir en la elevada mortalidad de nuestro grupo es que los pacientes acuden a tratamiento médico en forma tardía, lo que empobrece su pronóstico.

Lo anterior destaca la necesidad de realizar estudios en poblaciones de diferentes regiones geográficas de nuestro país a efecto de determinar el perfil y comportamiento de este problema de salud en México.

En estudios previos se ha destacado que la prevalencia de Hp es mayor a 85% de los pacientes con UP, por lo que la terapia de erradicación está justificada en los casos con historia de recurrencia ulcerosa.<sup>6,33,36</sup> En nuestra población la asociación entre UP y Hp se encontró en 39.3% de los casos predominando en los sujetos con UG, lo cual pudiera explicarse por la mayor frecuencia de ésta. Además, se ha documentado una menor prevalencia de Hp en pacientes con UP que consumen



Figuras 3. Análisis de sobrevida de Kaplan-Meier que representa la recurrencia de úlcera péptica de acuerdo a la edad menor (A) o mayor (B) de 65 años. Los sujetos con úlcera gástrica mayores de 65 años tuvieron una incidencia más elevada de recidiva ( $p < 0.01$ ).

AINE'S, en quienes el Hp se encuentra en menos de 50% de los casos.<sup>37</sup> El hallazgo en nuestra población fue similar a lo reportado<sup>38</sup> debido quizá a la alta frecuencia en el consumo de AINE'S, lo que podría explicar dicho hallazgo; sin embargo, Taha et al,<sup>39</sup> han demostrado que en los pacientes que consumen AINE'S, en el infiltrado inflamatorio gástrico predominan los neutrófilos, lo que incremento la incidencia de UP y la colonización de Hp. Para resolver estas controversias,<sup>38,39</sup> será necesario realizar estudios de investigación que controlen los diferentes factores relacionados a Hp, lo que rebasa los objetivos de este estudio.

Los pacientes de este estudio en los que se diagnosticó Hp en el período de 1991-92 no recibieron tratamiento inicial de erradicación en virtud de que no se conocía aún la importancia de su erradicación ni se contaba con los esquemas terapéuticos apropiados. Esto nos permitió contar con la información para comparar las tasas de recurrencia en los grupos con y sin tratamiento de erradicación. Es importante señalar que a dos años de seguimiento la recurrencia de UP en el grupo sin tratamiento de erradicación fue significativamente mayor que en el grupo con tratamiento, de lo que destaca la necesidad de iniciar en forma temprana los esquemas de tratamiento disponibles en nuestro medio para el control de Hp.<sup>40</sup>

## Referencias

1. Kurata JH. Ulcer epidemiology: an overview and proposed research framework. *Gastroenterology* 1989;96:569-80.
2. Villalobos-Pérez JJ, Quiñones N, Cruz G, Vargas F. Epidemiología de la úlcera péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". *Rev Gastroenterol Mex* 1990;55:55-60.
3. Bobadilla J, Villalobos JJ, Gómez A, Vargas F. Epidemiología de la úlcera péptica. *Rev Gastroenterol Mex* 1993;58:299-300.
4. Rodríguez-Hernández H, Guerrero-Romero J, Jacobo-Karam J, Rodríguez-Morán M. Factores de riesgo clínico para hemorragia y recurrencia de úlcera péptica. *Rev Gastroenterol Mex* 1995;60(Suppl 3):38.
5. García-Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
6. Laine L, Hopkins 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;93:1409-15.
7. Friedman LS, Martin P. The problem of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22(4):717-21.
8. Northfield TC. Factors predisposing to recurrent hemorrhage after acute gastrointestinal bleeding. *Br Med J* 1971;1:26-8.
9. Jones PF, Johnston SJ, McEwan AB, Kyle J, Needham CHD. Further hemorrhage after admission to hospital for gastrointestinal bleeding. *Br Med J* 1973;3:660-4.
10. Peterson WL. Clinical risk factors. *Gastrointest Endosc* 1990;36(Suppl):14-15.
11. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993;105:1078-88.
12. Van Deventer GM, Elashoff JD, Reedy TJ, Schneidman D, Walsh JH. A randomized study of maintenance therapy with ranitidine to prevent the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1989;320:1113-19.
13. Jensen D, Cheng S, Kovacs T, Randall G, Jensen ME, Reedy T, et al. A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1994;330:382-6.
14. Johnson HD. Classification of blood group characteristic secretion pattern. *Ann Surg* 1965;162:996-9.
15. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 1998;338:592-601.
16. Villalobos JJ, Menéndez VM, Tanimoto M, Guerrero A. Úlcera péptica en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición. *Rev Invest Clin* 1960;12:432-6.
17. Martín V, Villalobos JJ. Úlcera péptica en el anciano. *Rev Gastroenterol Mex* 1988;53:332.
18. Kurata JH, Corboy ED. Current peptic ulcer time trends. An epidemiologic profile. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:259-68.
19. Stemmermann GN, Marcus EB, Buist AS, Maclean CJ. Relative impact of smoking and reduced pulmonary function on peptic ulcer risk. *Gastroenterology* 1989;96:1419-24.
20. Sugawa C, Steffes CP, Nakamura R, Sferra J, Sferra C, Sugimura Y, Fromm D. Upper GI bleeding in an urban hospital. *Ann Surg* 1990;212:521-27.
21. Gabriel SE, Jakkimainen L, Bombardier C. Risk of serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
22. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:909-16.
23. Wolfe M, Lichtnfein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
24. Levy M, Miller DR, Kaufman DW, Siskind V, Schwingl P, Rosenberg L, Strom B, Shapiro S. Major upper gastrointestinal tract bleeding: relation to the use of aspirin and other nonnarcotic analgesics. *Arch Intern Med* 1988;148:281-5.
25. Cryer B, Feldman M. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on endogenous gastrointestinal prostag-

- landins and therapeutic strategies for prevention and treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced damage. *Arch Intern Med* 1992;152:1145-55.
26. **Korman MG, Hansky J, Eaves ER, Schmidt GT.** Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1983;85:871-7.
  27. **Sontag S, Graham DY, Belsito A, Weiss J, Farley A, Grunt R, et al.** Cimetidine, cigarette smoking, and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1984;311:689-93.
  28. **Sontag SJ.** Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:607-12.
  29. **Armstrong D, Arnold R, Classen M, Fisher M, Goebell H, Schepp W, Blum AL.** RUDER - a prospective, two-year, multicenter study of risk factors for duodenal ulcer relapse during maintenance therapy with ranitidine. *Dig Dis Sci* 1994;39:1425-33.
  30. **Battaglia G, Farini R, Di Mario F, Picuoli A, Plebani M, Vianello F, et al.** Recurrence of duodenal ulcer under continuous antisecretory treatment- an approach to the detection of predictive markers. *Am J Gastroenterol* 1984;79:831-6.
  31. **Bardhan KD.** Intermittent treatment of duodenal ulcer for long term medical management. *Postgrad Med J* 1988;64 (Suppl 1):40:6.
  32. **Strum WB.** Prevention of duodenal ulcer recurrence. *Ann Intern Med* 1986;105:757-61.
  33. **Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA.** Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reviews duodenal and gastric ulcers recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
  34. **Laine L, Peterson WL.** Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27.
  35. **Graham TY, Colon-Paga J, Morse RS, Johnson TL, Walsh TH, McCullough AJ, Marks JW, et al.** Ulcer recurrence following duodenal ulcer healing with omeprazole, Ranitidine, or placebo: a double-blind, multicenter, 6-month study. *Gastroenterology* 1992;102:1289-94.
  36. **Gilbert JP, Blanco M, Mateos JM, Fernández-Salazar L, Fernández-Bermejo M, Cantero J, Pajares JM.** *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999;44:2295-2302.
  37. **Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K.** *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999;116: 1305-09.
  38. **Chan FKL, Sung JJY, Chung S, To KF, Yung MY, Leung VKS, Lee YT, et al.** Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before nonsteroidal antiinflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350: 975-79.
  39. **Taha AS, Dahill S, Morran CH, Hudson N, Hawkey CJ, Lee FD, Sturrock RD, Russell RI.** Neutrophils, *Helicobacter pylori*, and nonsteroidal antiinflammatory drug ulcers. *Gastroenterology* 1999;116:254-58.
  40. **Rodríguez-Hernández H, Sánchez-Anguiano LF, Quiñónez E.** Erradicación de *Helicobacter pylori* en úlcera péptica y gastritis crónica. Ensayo clínico aleatorio. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;63:21-7.