

11237
201
196

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Dirección General de Servicios Médicos
del Departamento del Distrito Federal
Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza Médica
Departamento de Posgrado



CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

CIMETIDINA EN EL MANEJO PROFILACTICO DEL
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN
RECÉN NACIDOS DE ALTO RIESGO

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A
DR. LEOBARDO ROMERO RAZO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

DIRECTOR DE TESIS
DR. DAVID JIMENEZ ROJAS

1988.

FALLA DE CR:GEN



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.

CONTENIDO

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	22
RESUMEN	24
REFERENCIAS	25

INTRODUCCION

Desde que Prout en 1820 descubrió que el jugo gástrico contenía ácido clorhídrico y en 1870 Von - Leube midió la cantidad de secreción gástrica, se han realizado estudios bien controlados acerca de la fisiología de la secreción gástrica.

Por lo general se acepta que el jugo gástrico es el resultado de dos tipos de secreción, un componente parietal producido activamente por las células oxínticas, que consiste en una secreción ligeramente hiperosmótica de cloruro de potasio y ácido clorhídrico y un componente no parietal, posiblemente de origen extracelular e idéntico en su composición al líquido intersticial. Otra teoría sugiere que la composición final del jugo gástrico se deriva de la secreción gástrica primaria después de la difusión retrógrada del ion hidrógeno y de que se ha efectuado cierto intercambio de hidrógeno por sodio.

La velocidad de secreción gástrica está relacionada directamente a la irrigación de la mucosa, pero no está claro el por qué algunos agentes como la his

tamina y la gastrina ejercen su efecto en la secreción gástrica, produciendo alteraciones en la circulación o por acción directa sobre las células parietales.

Existen dos fases para el control de la secreción gástrica ácida: fase cefálica y fase intestinal. La fase cefálica de la secreción gástrica consta de una estimulación vagal directa de las células parietales, por medio de conductos vagales grandes que hacen que se elabore jugo gástrico ácido rico en pepsina y un componente indirecto llevado también por los haces largos del vago que provocan la liberación de gastrina del antro. La fase gástrica de la secreción también consta de dos componentes: uno directo en el que la activación de reflejos colinérgicos locales por la distensión del fundus es, por sí mismo, un estímulo débil, aunque la potencialización de otros estímulos como la gastrina y la histamina es acentuada, y un componente indirecto que consiste en la secreción de gastrina del antro, en respuesta a estímulos locales en el mismo lugar, como la distensión o la -

presencia de una solución alcalina en la luz. El componente indirecto de la fase gástrica es mediado por reflejos locales colinérgicos antrales. Puesto que - los cuatro componentes son los influidos por colinérgicos, las relaciones neurohumorales son la llave del control de la secreción gástrica. Una gran variedad de estímulos pueden, en última instancia, producir - los dos efectos colinérgicos finales, es decir, la estimulación directa de las células parietales o la liberación de la gastrina del antro, con la consecuente estimulación de la secreción de ácido gástrico y pepsina y una acción trófica sobre el crecimiento de la mucosa oxíntica.

La fase intestinal de la secreción gástrica consiste en un pequeño efecto estimulador cuando varios alimentos, en especial peptonas, se introducen en el intestino delgado; este efecto es mediado por una sustancia humoral denominada enterogastrona.

La mucosa gástrica es muy resistente a la lesión normalmente el estómago es protegido de la autodigestión en dos formas: el moco gástrico y la barrera epi

telial.

La aplicación de un irritante a la mucosa gástrica es seguida de la salida de grandes cantidades de moco, cuya capacidad protectora se atribuye en gran parte a sus características físicas. Estas propiedades son más benéficas para proteger la mucosa de traumatismos térmicos o mecánicos, que de lesiones por químicos, debido a que el ácido y otras sustancias químicas penetran la barrera mucosa. Solo alrededor del uno por ciento de la secreción ácida puede ser neutralizado por la mucosa gástrica. La capacidad de la mucosa para adsorber la pepsina proporciona un efecto protector adicional (1,2).

Uno de los factores actualmente atribuibles a la conservación de la barrera gástrica, son el papel que desempeñan las prostaglandinas, creando una barrera epitelial que inhibe la difusión del ácido luminal a la mucosa, previniendo la inflamación y ulceración .

Un descenso en el flujo sanguíneo gastrointestinal, hipoxia de la mucosa y acidosis, rompen ésta ba

rrera, por lo tanto un incremento en la síntesis de prostaglandinas la acrecenta.

La alta concentración de prostaglandinas del tipo PGE₂ y la modificación del pH gástrico encontradas en niños sometidos a cuidados intensivos hacen suponer que la secreción gástrica está mediada por prostaglandinas endógenas, cuyo mecanismo de acción no está bien comprendido aún, pero el flujo sanguíneo, el efecto del AMP cíclico y la inhibición de la liberación de la gastrina, son algunas posibilidades que explicarían su mecanismo de acción (3,4).

La mucosa gástrica es notablemente lábil y frágil y experimenta lesión en diversos estados de alarma: cualquier forma de traumatismo grave como quemaduras, cirugía mayor, infecciones graves con daño previo o sin él, lesiones cefálicas y cirugía intracraneal, administración de corticosteroides. En realidad debe sospecharse lesiones productoras de estrés, virtualmente en cualquier paciente que ingresa a una unidad de cuidados intensivos o que se somete a dichos cuidados, en un servicio que así lo requie-

ra. En general se incluye la combinación de tres factores de suma importancia: 1) modificación en la secreción de ácido gástrico, 2) alteración de la barrera mucosa gástrica que aumenta la difusión del ácido y 3) la disminución en la perfusión de la mucosa gástrica (5).

Por lo tanto la isquemia de la mucosa gástrica, secundaria a la disminución del flujo sanguíneo y por consiguiente de oxígeno, ocasiona rompimiento de la barrera y conduce a erosión y sangrado (6). Dicho sangrado puede ser oculto o evidente. Las hemorragias copiosas, clínicamente ostensibles por hematemesis pardonegra o en poso de café y melena, o solo por ésta última, se presentan en el 5 al 15 % de los casos (7). El sangrado gastrointestinal por el sitio de producción puede dividirse en alto y bajo. Hablando entonces de sangrado gastrointestinal alto el producido por arriba del ligamento de Treitz, que son formaciones musculares lisas que del ángulo duodenoyeyunal van al pilar izquierdo del diafragma, y de sangrado gastrointestinal bajo a todo aquel que se

produce por debajo de dicho ligamento.

El sangrado de tubo digestivo alto es una manifestación clínica que se observa con frecuencia en el paciente pediátrico, secundaria casi siempre a un estado de estrés como pudiera ser: septicemia, insuficiencia respiratoria o renal, lesiones malignas neoplásicas, traumatismos del sistema nervioso, etc. Por lo que el objetivo de la terapéutica debería ser, además de la curación del brote agudo, el tratamiento preventivo muy poco desarrollado.

Como se mencionó anteriormente, el papel de la histamina en la secreción gástrica es muy importante. En 1972 Black y cols. abrieron una nueva era en el tratamiento de la lesión de la mucosa gástrica y así también en el control del sangrado de tubo digestivo alto, con la descripción de los receptores 2 de la histamina, recordando que entre las respuestas provocadas por la histamina en dichos receptores es la secreción ácida gástrica, respuesta destacada por su sensibilidad, intensidad, importancia clínica y significación fisiológica.

Pertenece a este grupo otros efectos de la his tamina, que incluyen efectos estimulantes sobre otras secreciones exócrinas y sobre la fuerza y rapidez de contracción de diversas zonas cardiacas; en todos los casos la histamina actúa por un receptor común de clase distinta llamado receptor 2 o H2, que puede bloquearse por un tipo nuevo de antagonistas de la his tamina, los antagonistas de receptores H2 o fármacos de bloqueo H2. El primer fármaco del cual se informó que tenía actividad potente de bloqueo fué la metiamida. Posteriormente se descubrió la cimetidina, potente bloqueador H2 de actual utilidad clínica.

En humanos la cimetidina tiene una vida media de 123 +/- 12 minutos, los niveles máximos ocurren aproximadamente 80 a 90 minutos después de la ingestión oral, aproximadamente 20 % es excretada por el tracto urinario y únicamente un 10 % por las heces, el restante es inactivado primeramente por conversión hepática. La cimetidina inhibe el 90 % de la secreción gástrica basal, así como la inducida por comida, his tamina, cafeína, pentagastrina e insulina (8).

En niños y principalmente en recién nacidos la administración de cimetidina se inicia a la posología de 10-20 mg/Kg/día dividido en 4 dosis (9).

Cuando se administra cimetidina debe vigilarse el pH gástrico cada hora con una técnica de doble aspiración, la prueba se efectúa con el segundo líquido gástrico aspirado. Entonces se decide si se incrementa la dosis para lograr un pH arriba de 5, con lo cual se amortiguaría la acidez gástrica en un 99 % (10).

Mas la administración de éste tipo de medicamento no es inocua ya que pueden ocurrir efectos colaterales durante el tratamiento, se han atribuido diversas manifestaciones entre las cuales se pueden mencionar:

- 1).- Elevaciones de las transaminasas séricas, reportadas en pequeñas proporciones de pacientes tratados con cimetidina, dicha elevación de las transaminasas es ocasionada por una colestasis desarrollada por la cimetidina, además de un incremento de las bilirrubinas séricas, ácidos biliares y fosfatasa alcalina (11, 12).
- 2).- Al bloquear los receptores H₂ de la histamina, -

localizados en una subclase de los linfocitos T, disminuye la respuesta inmune mediada por células (13).

3).- Se le han atribuido además alteraciones en el sistema nervioso central, éstos incluyen: confusión mental, somnolencia, inquietud, desorientación, agitación, alucinaciones, temblores focales, convulsiones, excitación, desinterés, periodos de apnea, dislexias y dislalias (14,15,16).

4).- Se le han atribuido defectos de disfunción de la médula ósea, con granulocitopenia, ésta puede ser extremadamente rara, se asocia con más frecuencia al manejo con metiamide, medicamento afín, que contiene una thiourea que deprime la médula, sin embargo porque ésta se presenta se le han querido imponer a la cimetidina el mismo efecto, se han reportado algunos casos, mas esto es raro y transitorio (17,18).

5).- Entre los efectos endócrinos de la cimetidina se incluyen: ginecomastia, elevación de la prolactina sérica, galactorrea, disminución de la libido y reducción de la cantidad espermática, ocasionada por bloqueo en los receptores de supresión androgénica; mas

en niños no existen estudios y el efecto endócrino parece no tener mucha importancia (19,20).

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital Pediátrico Coyoacán de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, en el periodo comprendido del 16 de mayo al 30 de septiembre de 1987, estudiando a aquellos pacientes que ingresaron a la sala de neonatología, de edad comprendida entre 0 a 28 días, que presentaban septicemia, hipoxia neonatal, trauma obstétrico o que fueron sometidos al uso de corticoides, ayuno prolongado, colocación de sonda gástrica o a ventilación mecánica asistida.

Se asignó el grupo mediante el método de caja negra, bola blanca indicó el ingreso al grupo 1 o grupo estudio y bola negra al grupo 2 o grupo control. El grupo estudio correspondió al que se le administró cimetidina desde el momento de su ingreso hospitalario, a la dosis de 10-20 mg/Kg/día, en aplicación intravenosa dividida en 4 dosis, por un tiempo no menor de 3

días ni mayor de 10 (espacio comprendido entre el ini
cio terapéutico y la aparición de efectos indeseables)
y al grupo control no se le administró el medicamento
en estudio, mas se administraron medicamentos para com
batir patología de fondo. A los dos grupos se les efec
tuaron aspirados gástricos con sonda orogástrica núme
ro K 730 o K 731 cada 12 horas, vigilando la aparición
de sangrado macroscópico, ya sea con presencia de san
gre fresca o en posos de café.

RESULTADOS

Se recolectó un total de 60 pacientes. De los 60
pacientes, 27 de ellos (45%) ingresó al grupo estudio
y 33 o sea el 55 % perteneció al grupo control. Ver -
cuadro No. 1.

Cuadro No.1 Número de casos global por sexo.

SEXO	GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO	TOTAL
MASCULINO	15	15	30 (50%)
FEMENINO	12	18	30 (50%)
TOTAL	27	33	60 (100%)

Del total de pacientes 26 de ellos que correspondió a un 40 % presentaban septicemia, con predominio en el grupo estudio en un 25 % (15 pacientes) y un 15 % (9 pacientes) en el grupo control; en 18 pacientes (30%) presentaron hipoxia neonatal, 14 de ellos (23%) pertenecieron al grupo estudio y 4 (6%) al grupo control, por último un 70 % que correspondió a 42 pacientes se mantuvo en ayuno prolongado cualquiera que fuera la patología de fondo, con distribución similar entre los dos grupos 21 pacientes para cada uno de ellos, que es igual a un 35 % respectivamente. Ver cuadros 2, 3 y 4.

Cuadro No.2 Número de casos con septicemia

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
15	9	24
(25%)	(15%)	(40%)

Cuadro No.3 Número de casos con hipoxia

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
14	4	18
(23.3%)	(6.6%)	(30%)

Del total de pacientes 26 de ellos que correspondió a un 40 % presentaban septicemia, con predominio en el grupo estudio en un 25 % (15 pacientes) y un 15 % - (9 pacientes) en el grupo control; en 18 pacientes (30%) presentaron hipoxia neonatal, 14 de ellos (23%) pertenecieron al grupo estudio y 4 (6%) al grupo control, - por último un 70 % que correspondió a 42 pacientes se mantuvo en ayuno prolongado cualquiera que fuera la patología de fondo, con distribución similar entre los - dos grupos 21 pacientes para cada uno de ellos, que es igual a un 35 % respectivamente. Ver cuadros 2, 3 y 4.

Cuadro No.2 Número de casos con septicemia

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
15 (25%)	9 (15%)	24 (40%)

Cuadro No.3 Número de casos con hipoxia

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
14 (23.3%)	4 (6.6%)	18 (30%)

Cuadro No.4 Número de pacientes con ayuno

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
21 (35%)	21 (35%)	42 (70%)

De los 60 pacientes, un total de 17 de ellos que correspondió al 28 %, presentaban trauma obstétrico se vero, 8 (13%) en el grupo estudio y 9 (15%) en el grupo control. Ver cuadro No.5.

Cuadro No.5 Número de pacientes con trauma obstétrico

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
8 (13%)	9 (15%)	17 (28%)

Del total de pacientes, 11 que es el equivalente al 18 % fué sometido al uso de ventilación mecánica - asistida, con distribución análoga entre los dos grupos, correspondiendo a un 10 % (6 pacientes) al grupo estudio y un 8 % (5 pacientes) al grupo control. Ver cuadro No.6

Cuadro No.6 Número de casos con ventilación mecánica.

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
6	5	11
(10%)	(8%)	(18%)

Dentro de los medicamentos que se aplicaron con la finalidad de contrarestar la patología de inicio, se encuentran los corticosteroides, los cuales fueron administrados en 21 pacientes que ocupa un 35 %, 10 de ellos (16%) en el grupo estudio y 11 (18%) en el grupo control. Ver cuadro No.7.

Cuadro No. 7 Número de pacientes con uso de corticoides

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
10	11	21
(16.6%)	(18.4%)	(35%)

Tanto para detectar presencia o no de sangrado, - como para realizar alimentación forzada, así como también con la finalidad de descomprimir cámara gástrica, se utilizó sonda orogástrica, en un total de 20 pacientes que ocupó un 33%, 7 (11%) en el grupo estudio y 13

(22%) en el grupo control. Ver cuadro No.8.

Cuadro No.8 Número de pacientes con colocación de sonda orogástrica.

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
7 (11%)	13 (22%)	20 (33%)

Otro de los datos fué el valorar el número de casos que fallecieron, con un total de 13 que equivalió al 22 %, con semejanza entre el grupo estudio y grupo control, contando con 7 pacientes (12%) y 6 (10%) respectivamente.

Cuadro No. 9 Número de pacientes que fallecieron

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
7 (12%)	6 (10%)	13 (22%)

Tomando en consideración los factores de riesgo antes mencionados, se obtuvo como resultado que presentaron sangrado de tubo digestivo alto un 42 % que correspondió a 25 pacientes, 11 de ellos (18%) en el gru

po estudio y 14 (24%) en el grupo control. Ver cuadro No.10 y gráfica No.1.

Cuadro No.10 Número de pacientes que presentaron sangrado de tubo digestivo alto.

GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	TOTAL
11 (18%)	14 (24%)	25 (42%)

Gráfica No.1 Porcentaje de pacientes que presentaron sangrado.



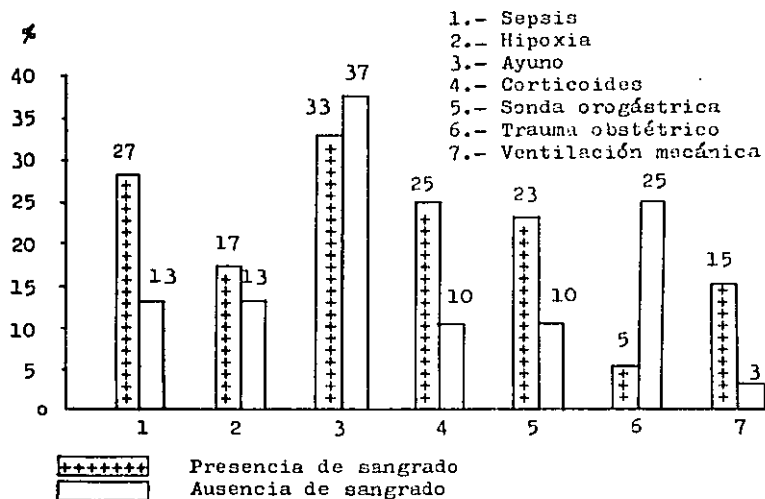
Se correlacionó entonces la presencia de los factores de riesgo con la aparición de sangrado de tubo digestivo alto, encontrando que el principal factor que ocasionó dicho sangrado fué el ayuno prolongado con un 33 %, seguido del producido por septicemia (27%), el uso de corticoides (25%) y la colocación de sonda orogástrica con un 23 %; estando en último lugar la hipoxia (17%), el uso de ventilación mecánica asistida (15%) y el producido por trauma obstétrico en un 5 % - únicamente, las cuales quedan demostradas en el cuadro No. 11 y esquematizadas en la gráfica No.2.

Cuadro No.11 Porcentaje de pacientes con factores de riesgo y presencia o ausencia de sangrado

	SEPSIS	HIPOXIA	AYUNO	CORTI- COIDES	SONDA ORO GAST.	TRAUMA OBSTE- TRICO	USO DE VENTI- LADOR
<u>PRESEN</u> CIA	27	17	33	25	23	5	15
AUSEN- CIA	13	13	37	10	10	25	3
TOTAL	40	30	70	35	33	30	18

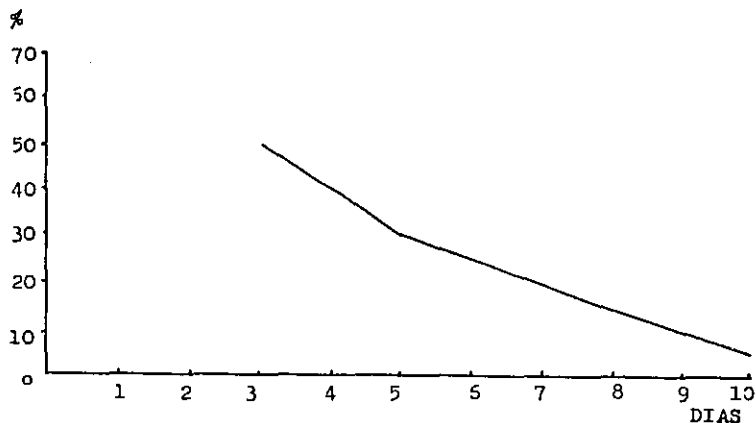
ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Gráfica No. 2 Porcentaje de pacientes con diversos factores de riesgo que presentaron sangrado.



Se consideró importante la evaluación del tiempo de administración de la cimetidina y la presencia de sangrado, ocasionándose éste en un 50 % a los tres días de administrada la cimetidina, lo cual se esquematiza en la gráfica No.3.

Gráfica No.3 Evaluación del tiempo de administración de cimetidina y porcentaje de sangrado.



DISCUSION

El presente estudio demuestra, que sí existen factores de riesgo para desencadenar sangrado de tubo digestivo alto en un recién nacido, éstos son aquellos que por su propia naturaleza desencadenan estrés o en los que existe hipoxia tisular como son: septicemia, apnea neonatal, trauma obstétrico, ayuno, venti-

lación mecánica asistida, uso de corticoides; tal dato es compatible con lo demostrado por otros autores (7). Por otro lado se encontró que el uso profiláctico de cimetidina, no modificó la aparición de sangrado de tubo digestivo alto, ya que tanto en el grupo - estudio, al cual se le aplicó el medicamento referido, como en el grupo control al que no se le aplicó, apareció sangrado en un tiempo variable desde el inicio de su patología y que casi siempre correspondió con la fase terminal de la enfermedad. Lo que demuestra que no es la hiperproducción de ácido clorhídrico ocasionada por el estrés lo que desencadenó el sangrado, mas bien la hipoxia a todos los niveles y en particular en la mucosa gástrica, la que lo originó (9).

Como dato curioso se observó que el sangrado de tubo digestivo alto apareció con mayor frecuencia cuanto menor era el lapso de tiempo de aplicación de la cimetidina, no importando la dosis; sin hallar explicación al respecto.

Por último, no se pudieron valorar los efectos secundarios de la aplicación de la cimetidina, ya que

la mayoría de los estudios hechos por otros autores únicamente los mencionan en adultos, no existiendo bibliografía en relación a niños y mucho menos en recién nacidos en la literatura mundial (12).

CONCLUSIONES

Tomando en consideración, los resultados mencionados con anterioridad podemos deducir las siguientes conclusiones:

- 1.- No todos los pacientes que presentaban factores de riesgo para desencadenar sangrado de tubo digestivo alto, manifestaron dicho sangrado.
- 2.- Dentro de los factores de riesgo estudiados, predominó como causa de sangrado la septicemia.
- 3.- La septicemia fué la principal patología que condicionó la utilización de ventilación mecánica asistida.
- 4.- La mayoría de pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica asistida fallecieron.
- 5.- La proporción de pacientes que presentaron sangrado y la que no lo presentaron, no se modificó en

relación a la aplicación de cimetidina; por lo -
que podemos inferir que dicho medicamento no in -
fluye en la aparición del sangrado.

- 6.- El tiempo de aplicación de la cimetidina sí modifi-
có la aparición de sangrado de tubo digestivo al-
to.
- 7.- Se tendrán que realizar estudios posteriores con
la finalidad de determinar en forma convincente
la etiología y mecanismo de producción del sangra-
do de tubo digestivo alto en recién nacidos que -
hallan sido sometidos a estrés o hipoxia.
- 8.- El presente estudio descartó que la cimetidina sea
el medicamento de elección en el control del san-
grado de tubo digestivo alto, como causa de los
factores de riesgo mencionados como tales para de-
sencadenarlo.
- 9.- En comparación con lo que se pensaba al iniciar -
el trabajo, se concluye que la cimetidina no es -
un medicamento de utilidad en la etapa neonatal.

RESUMEN

Se estudiaron 60 pacientes, de edades comprendidas entre 0 a 28 días, con uno o más de los factores de riesgo (septicemia, hipoxia, trauma obstétrico, uso de corticoides, ayuno, colocación de sonda orogástrica y uso de ventilación mecánica asistida) para desencadenar sangrado de tubo digestivo alto. Al grupo estudio se le aplicó cimetidina (10 mg/Kg/día repartidos en cuatro dosis) y al grupo control no se le aplicó. Del total de pacientes se encontró que 25 de ellos correspondiente a un 42 % presentaron sangrado de tubo digestivo alto, encontrando como causa principal de dicho sangrado la septicemia y en segundo lugar el ayuno prolongado, mas no existiendo diferencia significativa entre los dos grupos, ya que no se modificó la aparición del sangrado con el uso de la cimetidina; por lo que podemos inferir que su administración en el sangrado de tubo digestivo alto en recién nacidos no está justificado, deduciendo que la aparición de sangrado no es secundaria a hipersecreción ácida, sino a la disminución en el flujo sanguíneo y de oxígeno a nivel de la mucosa gástrica.

REFERENCIAS

- 1.- Silen PW. Ulcera péptica. En: Harrison TA. Medicina Interna. Ed. Prensa Médica Mexicana 5^a ed, México 1982; 1776.
- 2.- Moody FB. Stress ulcers: their pathogenesis, diagnosis and treatment. Surg Clin North Am 1986; 56: (6):1469.
- 3.- Lucyndia RA, Marino MD. Intraluminal gastric prostaglandin E2 concentration in critically ill children: effect of hypoxia and acidosis. J Pediatr - 1983; 103:(1):325.
- 4.- Robert AC. Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology 1979; 77:(2):767.
- 5.- Larson GM, Koch SP, O'Dorisio M, et al. Gastric response to severe head injury. Am J Surg 1984; - 97:(3):1025.
- 6.- Harris KS. Gastrointestinal hemorrhage in patients in a respiratory intensive care unit. Chest 1977; 72:(3):301.
- 7.-Stevenson RJ, Solter MA, Auster KF. Gastrointestinal hemorrhage in children. Surg Clin North Am

1985; 56:(6):1550.

- 8.- Freston JW, Weinstein LH. Cimetidine I developments pharmacology and efficacy. Ann Intern Med 1982; 97 (5):573.
- 9.- Chhattriwalla Y, Colon AR, Scalon JW. The use of cimetidine in new born. Pediatrics 1980; 65(3) 720
- 10.- Sodernan WA, Rhodes AJ. Cimetidine II. Ann Intern Med 1983; 56:(2):683.
- 11.- Lilly JR, Hitch DC, Javit NB. Cimetidine cholestatic jaundice in children. J Surg Res 1978; 76 - (24):384.
- 12.- Duncan WA, Parsons ME. Reminiscences of development of cimetidine. Gastroenterology 1980; 78 (24) 620.
- 13.- Smith MD, Couhing E, Miller JJ, et al. Cimetidine and the immune response. Lancet 1979; 33:(1):1406
- 14.- Burkard WP. Histamine H2 receptor binding with cimetidine in brain. Eur J Pharmacol 1978; 50(2): - 449.
- 15.- Sastry BR, Philips JW. Depression of rat cerebral cortical neurones by H1 and H2 histamine recep -

- tor agonist. Eur J Pharmacol. 1979; 38(3):269.
- 16.- Takayanasi I, Iwayana Y, Kasuya Y. Narcotic anta_ gonistic of cimetidine on the guinea pic ileum. - J Pharmacol 1987; 30:(1):519.
- 17.- James C, Prout BJ. Marrow supresion and intravengo sus cimetidina. Lancet 1978; 32:(3):987.
- 18.- James CD, Preston JW. Cimetidine and granulocyto- penia. Ann Intern Med 1979; 90:(4):264.
- 19.- Deele GP, Tamburrano FF, De Magistris L. Gyneco - mastia with cimetidine. Lancet 1977; 77:(1):1319.
- 20.- Robert TJ, Martin JC, Stephen JP, et al. Cimetidi ne induced impotence and breast changes in patien ts whith gastric hypersecretory sates. N England J Med 1979; 27:(5):1012.