

11202
24. 79



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital de Especialidades Centro Médico "la Raza"

Curso de Especialización en Anestesiología



"DETERMINACION DEL POLIPEPTIVO INTESTINAL VASOACTIVO (P.I.V.) Y CORTISOL EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUJIA CARDIOVASCULAR, CON BYPASS CARDIOPULMONAR E HIPOTERMIA."

*Vo. Bn.
A. Arriaga*

[Firma]



JEFATURA DE ESPECIALIZACION E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

TESIS DE POSTGRADO

P r e s e n t a :

Dr. Donaciano Jorge Vázquez Ríos

para obtener el grado de

A N E S T E S I O L O G O



IMSS
SEGURIDAD PARA TODOS

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

"DETERMINACION DEL POLIPEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (P.I.V.) Y CORTISOL EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIOVASCULAR, CON BYPASS CARDIOPULMONAR E HIPOTERMIA".

- * DR. DONACIANO JORGE VAZQUEZ RIOS
- ** DR. MARIO VILLAREJO DIAZ
- ** DR. RAMON MARIO CALDERON MANCERA
- ** DR. JUAN A. TERRONES NILA
- *** DRA. ALICIA GRAEFF SANCHEZ
- **** QFB PERLA ALTAMIRANO BUSTAMANTE
- ***** DR. LUIS PEREZ TAMAYO

El concepto de que una sustancia actúa como neurotransmisor y hormona es sabido desde hace varias décadas en el caso de las catecolaminas. En 1963¹ Mac Lennan enlistó siete sustancias químicamente identificadas como transmisores incluyendo la acetilcolina, el ácido gama-aminobutírico y las monoaminas, noradrenalina y dopamina. Todos estos neurotransmisores actúan excitando o inhibiendo la célula postsináptica.

El conocimiento de los péptidos secretados por células nerviosas fue inicialmente enunciado por Ernst y Berta Scharrer en 1940.²

El descubrimiento de años recientes de una variedad de péptidos que actúan como transmisores en el Sistema Nervioso Central ha despertado enorme interés y una carrera incontenible en la búsqueda de nuevas sustancias neurotransmisoras en el organismo.

Los reportes recientes de que hormonas liberadoras hipotalámicas se hallan en sitios extrahipotalámicos y la presencia de hormonas hipofisarias y gastrointestinales en el cerebro, ha dado lugar a la investigación para deter-

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA", I.M.S.S.
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

- * MEDICO BECARIO (RII) DE ANESTESIOLOGIA
- ** MEDICO DE BASE DE ANESTESIOLOGIA
- *** JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR
- **** QFB DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR
- ***** JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

minar el papel que desempeña cada péptido en el sistema nervioso central.

Un número de péptidos originalmente hallados en el aparato gastrointestinal, incluyendo la sustancia P, colecistokina (CCK) y el péptido intestinal vasoactivo (P.I.V.) ahora se sabe que concurren tanto en las células endócrinas como nerviosas, en el intestino y en el cerebro.

El P.I.V. esta compuesto por 28 aminoácidos, originalmente extraído del intestino porcino^{3,4} la secuencia de sus aminoácidos, en comparación con los demás péptidos, es que existe similitud entre la región amino-terminal de la secretina, glucagon y polipéptido inhibitorio gástrico (P.I.G.). La región carboxi-terminal (residuo 15-28), sin embargo, es totalmente diferente. La presencia del P.I.V. se ha extendido a lo largo del aparato gastrointestinal, donde Bloom y Polak encontraron concentraciones tisulares del P.I.V. mayores que de algún otro péptido intestinal.⁵ Los efectos periféricos del P.I.V. en el intestino incluye: alcalinidad aumentada del jugo pancreático³; inhibición de la producción del ácido gástrico^{6,7}; estimulación de la liberación de insulina⁸; hiperglucemia como resultado de la glucogenolisis⁹; aumento en la producción del jugo del intestino delgado y un incremento del adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) contenido en el intestino.^{10,11}

El P.I.V. se encuentra en altas concentraciones en todo el sistema nervioso central, donde tiene un efecto vasodilatador potente y efectos hipotensores sobre el sistema cardiovascular, en el sistema respiratorio influye sobre la broncodilatación e incrementa la ventilación.¹² El P.I.V. esta localizado en ambas neuronas y células endócrinas, aunque más predominantemente en ésta última, y parece estar liberado a través de estimulación neuronal.^{12,13,14,15,16}

La determinación del P.I.V. es usado para definir cierto tipo de tumores de los islotes pancreáticos, tanto benignos como malignos, los cuales secretan --

cantidades excesivas de péptidos. Esta condición ha sido designada como Síndrome de Verner-Morrison¹⁷, y esta caracterizado por diárrrea acuosa refractaria, - hipocalemia y acloridria (Síndrome WDHA). Individuos con este Síndrome tienen - en plasma niveles muy elevados de PIV, frecuentemente miles de veces a la concentración normal.^{18,19,20} Otra forma de diárrrea, la cual se manifiesta con síntomas similares a los del Síndrome de Verner Morrison, es el resultado de la hiperplasia del islote. Diferente al Síndrome de Verner Morrison, sin embargo, - esta condición esta caracterizada por niveles normales de PIV; estos casos han sido designados por Bloom y Polak como Síndrome Pseudo-Verner-Morrison^{5,21}. - Otros tumores de los islotes que producen niveles elevados de PIV incluyen: Ganglioneuroblastoma, Carcinoma bronquiogénico, Feocromocitoma, Carcinoma tiroideo medular, y histiocitoma retroperitoneal.^{22,23,24,25,26.}

El cortisol o hidrocortisona representa el 95% de la actividad glucocorticoides del organismo²⁷; es una sustancia hidroxilada del colesterol, secretada por la zona fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal. Se combina con una globulina, la transcortina y en menor grado con la albúmina, siendo transportada solo el 10% en forma libre. Es biotransformada en el hígado formando glucoronidos y sulfatos. Se elimina principalmente a través del riñón (79%) y en menor proporción en la material fecal (29%). La concentración promedio en sangre es de 12 mcg/100 ml. y el ritmo de secreción es de unos 20 mg. al día.

El stress es un mecanismo desencadenante de la liberación de ACTH, la que estimula la producción de cortisol. Algunos estímulos capaces de provocar esta respuesta son: el traumatismo practicamente de cualquier género, la infección, el frío o el calor intenso, la inyección de noradrenalina y otras drogas simpaticomimeticas; las intervenciones quirúrgicas o cualquier enfermedad que cause debilidad intensa.

Estudios en humanos demuestran que el nivel de cortisol plasmático se eleva durante la cirugía general, principalmente en casos de cirugía intraperitoneal. Se ha observado también aumento en la concentración sanguínea de otras hormonas, como la hormona del crecimiento y las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. Como la elevación de cortisol es más consistente con la magnitud del trauma quirúrgico y el tipo de anestesia (general-regional) se ha propuesto como indicador para medir el stress durante la cirugía.²⁸

Nosotros consideramos de interés diseñar el presente trabajo para determinar los niveles del PIV y de cortisol plasmático en pacientes sometidos a cirugía -- cardíaca con circulación extracorpórea e investigar los cambios pre-trans y post-bomba, así como los debidos a la hipotermia.

MATERIAL Y METODOS

El trabajo se realizó en el Hospital de Especialidades del Centro Médico - "LA PAZA", se estudiaron en forma aleatoria 19 pacientes, 15 mujeres y 4 hombres de 7 a 60 años de edad, con un promedio de 34 años, programados en forma electiva para cirugía cardiovascular e hipotermia con Bypass cardiopulmonar, con un estado físico II, III y IV, según la Asociación Americana de Anestesiología (ASA).

Cuatro pacientes fueron manejados con enflurane, O₂, N₂O y fentanyl; 14 con halotano, N₂O, O₂ y fentanyl, todos fueron sometidos a hipotermia excepto un caso, que fue manejado solo con O₂ y fentanyl y sin hipotermia.

Los pacientes fueron sometidos ayuno de 10 hrs., no se les administró medicación preanestésica.

A su llegada a quirófano se les administró narcosis basal con fentanyl - i.v. de 2-3 mcg por kg. de peso, la inducción se realizó con flunitrazepam — 30-60 mcg. por kg. de peso, la relajación para facilitar la intubación y man tener la cirugía fue con bromuro de pancuronio de 80-120 mcg. por kg. de peso a intervalos de tiempo de 40 minutos.

Quando los pacientes se encontraban en bomba e hipotermia el manejo anesu tésico consistió solo en bolos de fentanyl y pancuronio y en algunos pacientes bolos de tiopental de 150-200 mg. cada 30 minutos como protección cerebral.

En todos los casos se instaló un catéter en arteria radial para medición u continua de la presión arterial media (PAM), el resto de monitoreo consistió en registro continuo a través de trazo electrocardiográfico, frecuencia cardíu ca, presión arterial, presión venosa central. Además se colocó en todos los cau sos sonda de Foley para cuantificar diuresis horaria.

Se tomaron muestras para medición de gases arteriales en todos los casos durante los periodos pre-trans y postbomba.

A través del catéter radial se tomaron muestras de sangre para determinau ción de PIV y cortisol, la 1a. muestra fue tomada a los 10 minutos después de intubado el paciente antes de iniciarse la cirugía; la 2a. muestra a los 10 u minutos de haber entrado a bomba e hipotermia y la 3a. muestra a los 10 minutos después de haber salido de bomba.

Las muestras todo el tiempo se mantuvieron en refrigeración, fueron centriu fugadas a cinco mil RPM durante 10 minutos a 5°C bajo 0, posteriormente refrigeu radas a 3°C bajo 0, hasta su lectura. Las determinaciones de PIV y cortisol se realizaron en el departamento de Medicina Nuclear, por la técnica de radioinmuu noensayo.

RESULTADOS

Se estudiaron 19 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea e hipotermia. Los tipos de procedimiento quirúrgico se muestran en el Cuadro No. I., 15 casos fueron mujeres y 4 hombres, la edad varió de 7 años a 61 años, con promedio de 34 años. El peso corporal fue de 19,400 a 74.5 kg. promedio de 54.4 kg. El tiempo quirúrgico y anestésico se muestra en el Cuadro No. II., 14 casos fueron manejados con halotano y mezclas de N₂O y O₂ al 50% durante el período pre bomba a través de circuito circular semicerrado — con ventilación mecánica controlada, 4 casos fueron manejados con enflurano, N₂O y O₂ al 50% con el mismo circuito anestésico. En todos ellos se suspendió la administración de halotano y enflurano así como el N₂O, continuándose con anestesia i.v. a base de fentanyl en dosis fraccionadas y en pocos casos flunitrazepam — durante el período transbomba. La dosis promedio de fentanyl fue 1125.5 mcg. y de flunitrazepam de 4.7 durante todo el procedimiento.

Todos los pacientes se sometieron a hipotermia (excepto un caso) de 25°C a 28°C, durante un tiempo promedio de 81.8 minutos, 3 casos requirieron de 1 a 3 descargas con desfibrilador para salir de bomba con ritmo sinusal, 4 casos requirieron de apoyo con dopamina para mantener un a PAM adecuada. Los pacientes fueron enviados a la U.C.I. o a la Unidad Coronaria en el postoperatorio inmediato, 2 pacientes ameritaron la instalación de marcapaso para sostener un gasto y frecuencia cardíaca adecuada.

Los niveles de VIP y cortisol plasmático, considerados como normales en el Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico "LA PAZA", son para el PIV de 23-63 pg/ml; para el cortisol de 7 a 25 mcg/% (Matutino) y de 2 a 9 mcg/% (Vespertino).

Encontramos niveles elevados de cortisol en todos los casos en período - prebomba (\bar{X} : 61.12), estos niveles se incrementaron en forma significativa en relación al valor prebomba, durante el período transbomba (P 0.01) y postbomba (P 0.05). Estos resultados se muestran en el cuadro No. 3 y Fig. 1. -- Los niveles de PIV se encontraron dentro de los rangos normales en relación - a nuestro control de laboratorio (\bar{X} : 26.3). Sin embargo los niveles fueron más bajo durante el período transbomba (P 0.05) y postbomba (P 0.05), estos resultados se muestran en el Cuadro 4 y Fig. II.

DISCUSION

Es bien sabido que el PIV originalmente extraído del intestino delgado - porcino⁴, ha sido encontrado en altas concentraciones en todo el aparato gastrointestinal⁵, se ha demostrado su presencia en neuronas centrales y periféricas.^{12,13} Las concentraciones son consideradas como normales de (-) de 100 -- pg/ml.

En la actualidad sigue siendo materia de debate, de que si el PIV actúa - predominantemente como hormona tisular local, si juega un mayor papel como substancia neurotransmisora o actúa como hormona circulante¹³. En 1977, Domschke - valoró los efectos del PIV exógeno en el hombre: El PIV actuaba como un proba--ble-secretina parcial de la secreción exócrina pancreática. En 1978, Domschke (1-4) valora nuevamente el efecto del PIV exógeno en el hombre, observando que es un prometedor broncodilatador, con acción vasodilatadora periférica, especiallmente sobre la circulación coronaria. Los niveles elevados de glucosa y ácidos libres se le puede atribuir al efecto glicogenolítico hepático del PIV. Es sin - embargo también posible, que por altas dosis de PIV se logre estimular el siste-

ma adrenérgico, o se aumente la liberación del glucagón de pancreas.

Existe mucha controversia sobre los mecanismos reguladores del PIV, es bien sabido que receptores nicotínicos que conectan al vago y a la Neurona PIV ergica regulan la secreción del PIV. Estudios en perros, demostraron que la producción - del PIV se veía inhibida previa administración de atropina²⁹ pero no con hexametonio, lo que se hace pensar que el receptor muscarínico juega un papel importante en la liberación del PIV.

En otros estudios se ha reportado que la liberación de PIV²⁹ por estimulación eléctrica vagal fue bloqueada por hexametonio, pero no por atropina. Este resultado puede deberse a que neuronas VIPérgicas intrínsecas estan bajo control colinérgico preganglionar vía receptores nicotínicos a nivel ganglionar.

En nuestro estudio los niveles detectados de PIV al inició de la cirugía - (período prebomba), se encontraban en niveles normales, observando un descenso - significativo en el período trans y postbomba.

Hasta el momento no existe en la literatura, reportes de determinaciones de PIV plasmático, en pacientes sometidos a cirugía y mucho menos sometidos a cirugía cardiopulmonar con Bypass cardiopulmonar e hipotermia.

Es evidente que la hipotarmia, en Bypass cardiopulmonar y anestésicos juegan un papel importante en el bloqueo de la liberación del PIV. Los que tienen mayor importancia con base en nuestro trabajo son los relajantes musculares como el pancuronio, que por su efecto de bloqueo de los receptores muscarínicos, además de - bloqueo ganglionar (del sistema nervioso parasimpatico) y de los receptores nicotínicos en placa motriz. Por otro lado, en lo que respecta a los narcóticos o morfínicos usados en nuestro estudio (fentanyl) se ha demostrado que inhiben la libe

ración del PIV en tanto que los antagonistas de éstos (Naloxona, naltroxona) elevan significativamente los niveles plasmáticos de PIV en reposo.³⁰

Se sabe que la vía aferente al estímulo nociceptivo, es básica para que se desencadene la respuesta al stress.²⁸ La anestesia por sí sola, no es capaz de producir cambios en el cortisol plasmático. El ACTH regula la producción de cortisol a través del eje hipotálamo-hipófisis, se conoce que el aumento de ACTH va seguido de elevación de los niveles plasmáticos de cortisol. Es por que la respuesta - adrenal está íntimamente ligada a la liberación de ACTH desencadenada por el - stress.

No solamente los niveles plasmáticos de cortisol son afectados por la respuesta al trauma, sino algunas otras hormonas se ven modificadas sus concentraciones, glucosa, insulina, prolactina, hormona de crecimiento, antidiurética; Todas ellas, reaccionan al stress de diferente manera pero con un objetivo final, adaptar al organismo al trauma y mantener la homeostasis.

En nuestro estudio, se demuestra una elevación de cortisol plasmático estadísticamente muy significativo, desde el inicio del estudio (período prebomba), alcanzando su mayor elevación en el período transbomba e hipotermia, descendiendo en el período postbomba pero sin alcanzar niveles normales.

Es evidente que estos resultados están en relación al trauma ocasionado en este tipo de procedimientos, por el tipo de cirugía, manejo de la cirugía por circulación extracorporea y el tipo de manejo anestésico. Demuestran también que durante la anestesia general, aún con dosis "suficientes" de analgésicos narcóticos no se logra bloquear eficazmente la respuesta aferente al estímulo nociceptivo. Se sabe además que sólo la anestesia regional logra bloquear esta respuesta aferente al estímulo nociceptivo. Se hace pues necesario intentar el "Control" de esta respuesta al stress con otros fármacos ya que las benzodiazepinas, narcóticos, dro

peridol, etomidato y los anestésicos halogenados no impiden esta respuesta.

CONCLUSIONES

El PIV disminuye significativamente durante los periodos transbomba y postbomba, mientras que el nivel de cortisol aumenta significativamente durante los periodos pre trans y postbomba en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar e hipotermia.

El fentanyl y el pancuronio pueden contribuir a la inhibición de la liberación de PIV.

Este estudio sugiere que la analgesia y la anestesia empleada en estos casos no es suficiente para bloquear la respuesta aferente al estímulo nociceptivo.

CUADRO No. 1 TIPO DE CIRUGIA

TIPO DE CIRUGIA	PACIENTES
COLOCACION DE VALVULA MITRAL	14
REVASCULARIZACION	2
COLOCACION DE VALVULA MITRAL Y A _o	1
COLOCACION DE VALVULA A _o	1
CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO	1

CUADRO N.º 2 TIEMPO ANESTESICO Y QUIRURGICO		
CASOS	T. ANESTESICO (min)	T. QUIRURGICO (min)
1	265	230
2	265	200
3	200	95
4	270	250
5	378	233
6	150	95
7	160	135
8	225	200
9	400	390
10	275	208
11	145	165
12	255	225
13	280	220
14	130	120
15	250	195
16	200	145
17	295	250
18	175	130
19	290	240

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO No.3 CORTISOL

CASOS	PRE BOMBA	TRANS BOMBA	POST BOMBA
1	12.52	102	75.50
2	23.08	125	135
3	6.72	54.00	67.00
4	25.00	135.00	68.50
5	8.46	115.50	64.50
6	15.00	99.50	36.42
7	24.29	167.40	121.30
8	18.23	159.80	94.66
9	34.90	119.80	57.90
10	22.36	157.50	113.00
11	39.00	168	117.10
12	37.00	139.40	103.00
13	81.89	157.65	119.70
14	90.17	138.50	125.90
15	193.50	110.60	96.07
16	89.50	165.40	124.50
17	145.00	112.30	89.50
18	138.30	102.30	92.52
19	156.52	60.26	38.50
\bar{x}	61.12	125.76	91.60
DS	58.27	33.76	30.01
P		< 0.01	< 0.05

CUADRO No. 4 POLIPEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO

CASOS	PRE BOMBA	TRANS BOMBA	POST BOMBA
1	46.41	26.74	27.65
2	26.78	12.10	22.75
3	19.20	11.50	15.52
4	21.97	12.00	14.07
5	26.54	9.07	18.34
6	20.50	10.06	18.40
7	0.95	39.47	14.30
8	37.48	14.30	16.81
9	10.15	32.30	15.70
10	10.66	15.52	5.20
11	13.44	10.90	0.01
12	68.90	46.40	26.00
13	35.60	7.70	0.60
14	39.00	21.66	10.35
15	14.01	12.83	0.50
16	30.93	21.49	14.10
17	16.40	26.85	10.69
18	15.74	44.00	50.60
19	46.52	20.56	10.40
\bar{X}	26.37	20.81	15.36
DS	16.32	12.11	11.62
P		< 0.05	< 0.05

FIG. No. 1

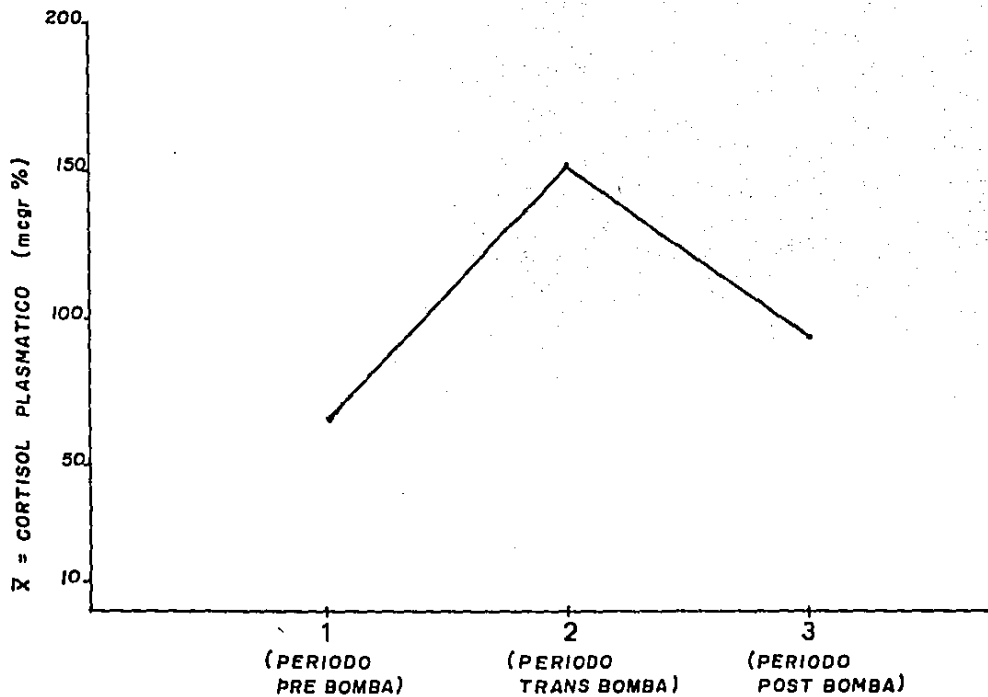
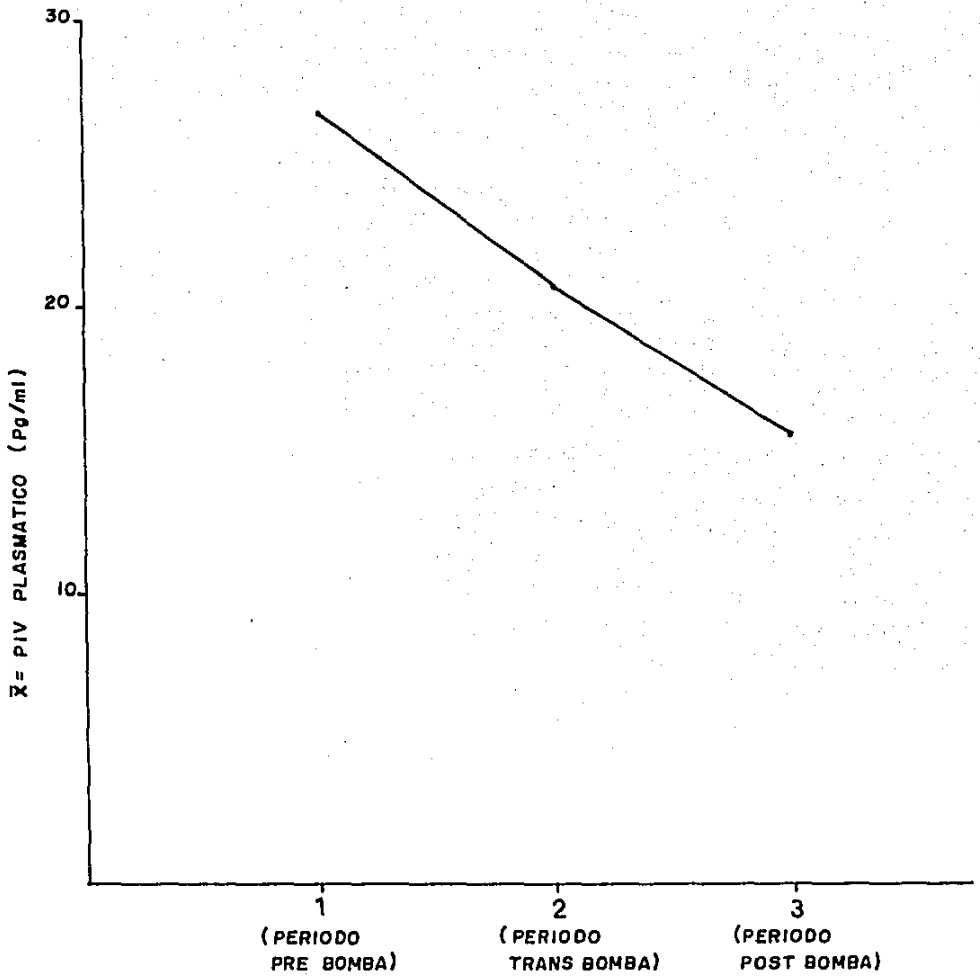


FIG. No. 2



RESUMEN

Se estudiaron los niveles plasmáticos de PIV y cortisol en 19 pacientes, - sometidos a cirugía cardiovascular, con bypass cardiopulmonar e hipotermia.

Se determinaron los niveles de PIV y cortisol durante los períodos pre-trans y postbomba.

Los resultados obtenidos sugieren que el manejo anestésico con fentanyl y - pancuronio contribuyen a la inhibición de la liberación de PIV y que la analge-- sia y anestesia proporcionada a este tipo de pacientes no es suficiente para blo-- quear la vía noniceptiva aferente durante este tipo de cirugía.

La inhibición del PIV puede ser parte de la respuesta neuroendocrina al - - stress quirúrgico tal como ocurre con la elevación del cortisol.

S U M M A R Y

Plasma cortisol and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) levels were determined in 19 patients subjected to cardiopulmonary bypass surgery pre, trans and post bypass. Results indicated that fentanyl and pancuronium contribute to decrease the VIP levels. In these cases, anesthesia and analgesia are not enough to block the afferent nociceptive pathways during cardiopulmonary bypass.

VIP inhibition could be part of the neuroendocrine response to stress.

REFERENCIAS

- 1.- Mc Lennan H. Synaptic transmission (Saunders, Philadelphia, 1963).
- 2.- Scharrer E, Scharrer B. Secretory cells within the hypothalamus. Proc. Assoc. Res. Ment. Dist. 1940; 20:170-94.
- 3.- Said, S.I., and V. Mutt "Isolation from porcine-intestinal wall of a vasoactive octacosapeptide related to secretion and to glucagon", European Journal of Biochemistry 28:199, 1972.
- 4.- Said, S.I. and V. Mutt, polipeptido with broad biological activity: Isolation from Small intestine", Science 169: 1217, 1970.
- 5.- Blom, S.R. and J.M. Polak "VIP measurement in Distinguishing Verner-Morrison - Syndrome and Pseudo Verner-Morrison Syndrome", Clinical Endocrinology 5:2235, 1976.
- 6.- Barbezat, G.O., and M/I/Grossman, "Intestinal Secretion: Stimulation by Peptides", Science 174:422, 1971.
- 7.- Makhlof, G.M. and S.I. Said, "The effect of vasoactive Intestinal Peptide — (VIP) on digestive and hormonal function", in gastrointestinal hormones, Ed. J.C. Thompson, Texas University Press, pp. 599-610, 1975.
- 8.- Kerins, C., and S.I. Said, "Hyperglycemic and Glycogenolytic Effects of vasoactive intestinal polypeptide", Proceeding of the society for Experimental — Biology and Medicine 142:1014, 1972.
- 9.- Schebalin, M., Said, and G.M. Makhlof, "Stimulation of Insulin and Glucagon Secretion by vasoactive intestinal peptide", American Journal of Physiology 232:197, 1977.
- 10.- Schwartz, C.J., D.V. Kimberg, H.E. Sheerin, M. Field, and S.I. Said, "Vasoactive Intestinal Peptide Stimulation of adenylate cyclase and active electrolyte secretion in Intestinal Mucosa". Journal of clinical Investigation 54: 536, 1974.

- 11.- Krejs, G.J., J.S. Fordtran, S.R. Bloom, J. Fahrenkrug, and O/B/Shaffalitzky De Muckadell, "Effect of VIP Infusion on Water and on transport in the Human Jejunum", *Gastroenterology* 78:722, 1980.
- 12.- Said, SI., "Vasoactive intestinal vasoactive (VIP): Current Status", in — *Gastrointestinal hormones*, Ed, J.C. Thompson, Texas University Press, pp. 591-597, 1975.
- 13.- Bryant, M.G., S.R. Bloom, J.M. Polak, R.H. Albuquerque, I. Modlin, and - A.G.E. Pearse, "Possible dual role for vasoactive intestinal peptide as gastrointestinal hormone and Neurotransmitter substance", *Lancet* 1:991, 1976.
- 14.- Domschke, S., W. Domschke, S.R. Bloom, P. Mitznegg, S.J. Mitchell, G. Lux, and U. Strunz, "Vasoactive Intestinal peptide in Man: Pharmacokinetics, Metabolic and Circulatory effects", *Gut* 19:1049, 1978.
- 15.- Fahrenkrug, J. "Vasoactive intestinal polipeptide: Measurement, Distribution and Putative neurotransmitter function", *Digestion* 19:149, 1979.
- 16.- Sagor, G.R. M.G. Bryant, M.A. Ghatei, R.M. Kirk, and S.R. Bloom, "Release of Vasoactive Intestinal Peptide in the Dumping Syndrome", *British Medical Journal* 282:507, 1981.
- 17.- Verner, J.V. and A.B. Morrison "Islet Cell Tumor and a Syndrome of Refractory Watery Diarrhea and Hypokalemia", *American Journal of Medicine* 25:374, 1958.
- 18.- Bloom, S.R. and J.M. Polak "Glucagonomas, VIPomas and Somatostatinomas", — *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 9(2): 285, 1980.
- 19.- Modlin, I.M., and S.R. Bloom, "VIPomas and the Watery diarrhea syndrome", *South African Medical Journal* 54: 53, 1978.
- 20.- Yanaguchi, K.K. Abe, S. Miyakawa, S. Ohnami, M. Sakagami, and N. Yanaihara, "The presence of Macromolecular vasoactive intestinal polipeptide (VIP) in VIP-Producing tumors", *gastroenterology* 79 (4): 1980.
- 21.- Kidd, G.S., M. Donowitz, T. O'Dorisio, and F. Newman, "Mild Chronic Watery Diarrhea-hypokalemia Syndrome Associated with pancreatic islet cell hyperplasia", *The American Journal of Medicine* 66:883, 1979.
- 22.- O'Dorisio, M.S. T.M. O'Dorisio, S. Cataland, and S.P. Balcerzak, "Vasoactive Intestinal polypeptide as a biochemical Marker of Polymorphonuclear leukocytes", *Journal of Laboratory Clinical Medicine* 96 (4),666, 1980.

- 23.- Said, S.I., "Evidence for secretion of vasoactive intestinal peptide by tumors of Pancreas, adrenal medulla, thyroid and Lung: Support for the Unifying apud concept", *Clinical endocrinology* 5:201, 1976.
- 24.- Kaplan, S.J., C.T., Holbrook, H.G. McDaniel, W.L. Buntain, and W.M. Crist. "Vasoactive Intestinal peptide secreting tumors of childhood", *American Journal Diseases of Children* 134:21, 1980.
- 25.- Lida, Y.O. Nose, H. Kei, A. Okada, T. Mori, P. Lee., K. Kahudo, and N. Yang ihara, "Watery diarrhea with a vasoactive intestinal peptide producing ganglioneuroblastoma", *Archives of disease in childhood* 55:929, 1980.
- 26.- Sagar, G.R., M.G. Bryant, M.A. Chati, R.M. Kirk, and S.R. Bloom, "Release of vasoactive intestinal peptide in the dumping syndrome", *British Medical Journal* 282:507, 1981.
- 27.- García, B.M. "Determinación de cortisol plasmático como procedimiento para medir el stress durante la cirugía bajo analgesia peridural y anestesia general". Tesis No. 29, 1982.
- 28.- Ferreras, R. *Tratado de Medicina Interna* Edit. Marín Tomo 2. 8a. Edic. 1976 pag. 722-742.
- 29.- Chijiwa, Y. Misawa T. "Evidence of local mechanism Involvement in vasoactive Intestinal polipeptide release from canine Small Intestin", *gastroenterology* 90:1877-81, 1986.
- 30.- Wang, J. Yaksht, L. Hearty G.I., "Neurotransmitter modulation of VIP Release from cat cerebral cortex", *American Journal of Physiology* 250:A104-A111, 1986.