

11227

84. 44.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Hospital Regional "20 de Noviembre ISSSTE

HEMORRAGIA DEL APARATO DIGESTIVO ALTO
EN PACIENTES GRAVEMENTE ENFERMOS.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA:
DRA. MARGARITA JUAREZ ORTEGA

Asesor: Dr. Joel Rodríguez Saldaña

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

Diciembre 1987



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.

HEMORRAGIA DEL APARATO DIGESTIVO ALTO EN PACIENTES
GRAVEMENTE ENFERMOS.

INTRODUCCION:

HISTORIA:

Según Schindler, G.E. Sthal (1728) fué el primero que empleó - el término de gastritis en la literatura médica. (5)

Morgagni (1771) en su libro "De edibus et causis morborum" -- presenta protocolos de necropsias, en los que describe detalladamente estómagos con rubicundez, equimosis y ulceraciones. (5)

Knud Faber (1870) mediante la introducción de formaldehído en - el estómago inmediatamente después de la muerte, pudo examinar - - ampliamente la gastritis y la atrofia gástrica. En su libro "Gastritis y sus consecuencias" publicado en 1935, verdadero avance de la gastroenterología moderna, recogió sus avances sobre la gastritis - como entidad clínica y anatomopatología. (5)

Otro adelanto importante en el conocimiento de la gastritis se - debió a la introducción del gastroscopio flexible . (19) Lo que permitió la observación in vivo de la mucosa gástrica. Desde entonces. la gastroscopia ha sido utilizada como el único medio para el diagnóstico de gastritis por la mayoría de los investigadores.

El término "úlceras de Stress" fué introducido por Selye en 1948, (9) y ha sido utilizado para describir úlceras, en ocasiones acompañadas de erosiones que aparecen como secuelas a las respuestas - metabólicas y patológicas en los pacientes con "Stress grave".

El "stress" puede tener muchos orígenes, v.gr: lesiones del sistema nervioso central, quemaduras, operaciones de cirugía mayor, - lesiones traumáticas o septicemias, anoxia, tratamiento con esteroides o radiación.

La asociación observada comúnmente con el "Stress" de varios tipos sugiere que el "stress" mental puede ser un factor en su patogénesis en personas que por otro lado estén sanas.

DEFINICION:

Las "úlceras de stress" son definidas como erodiones superficiales de la mucosa, que se observan en enfermedades graves como: estado de choque, sepsis, traumatismos, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y uremia. (19)

FISIOPATOLOGIA:

Antes de citar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las úlceras de "stress" mencionaremos los factores defensivos de la mucosa gástrica; barrera gástrica a la difusión de iones, circulación local de la mucosa, componente de la mucosa gástrica y resistencia de la mucosa (nutrición). (14)

Los factores agresivos y que rompen el equilibrio de la mucosa son: acidez gástrica, fase vagal de la secreción y la gastrina, -- flora bacteriana (Campilobacter), moco gástrico, prostaglandinas.

Selye sugiere que puede existir una relación entre erosiones agudas gastroduodenales y la úlcera péptica crónica en el hombre. (5)

Posiblemente las lesiones que siguen a tal estímulo estresante son debidas a una intensa descarga autonómica que se produce en el área esplácnica durante la exposición a un "stress" sistémico y que

provoque una respuesta aumentada peristáltica, vasomotora y -secretora. Otros autores (24) han subrayado el papel del choque como un factor común en las diversas situaciones que producen "úlceras de stress" y se ha pensado que existe estásis capilar, diapedésis y ulceración de la mucosa como consecuencia del choque. estudios de la barrera de la mucosa gástrica en pacientes críticamente enfermos indica también que ha menudo se encuentra un aumento en la permeabilidad de la mucosa a los iones hidrógeno. (14)

Las "úlceras de stress" asociadas a traumatismo craneonecefálico ocasionado por la cirugía se asocia con ulceración aguda de la mucosa gástrica; la descripción de estas lesiones fué hecha por Harvey Cushing en 1882, esta alteración aparecía en el centro parasimpático del diencéfalo, probablemente en el grupo de células tubulares y que pasaba por los tractos de fibras a las estaciones autonómicas en el cerebro medio y en la médula. Aunque estas contribuciones no descartan la acción de impulsos centrales irritativos que actúan através del vago para inducir las lesiones mucosas gastrointestinales, e indican la existencia de otra vía sobre la que tales impulsos pueden ejercer un efecto dañino sobre el aparato gastrointestinal alto.

Las lesiones que se observan en el esófago, estómago y duodeno histológicamente tienden a verse profundas, razón por la cual se perfora más frecuentemente el fondo, con las úlceras, en trauma o la sepsis localizada de la mucosa gástrica.

La frecuencia de las lesiones por endoscopia se observan en el 50-75% de pacientes, y el sangrado ocurre en un 40-80% de estos pacientes. (12)

También se ha observado que la lesión en el cordón espinal se asocia a la ulceración de la mucosa y el incremento de la acidez gástrica está asociada con lesiones del sistema nervioso central. (19) La diferencia histológica entre úlceras de Cushing y úlceras de Curling en particular en pacientes descerebrados, esta asociada con el incremento de la secreción de acidez gástrica, los paciente con enfermedad del sistema nervioso central tienen una mayor relación con los niveles de gastrina.

En el "stress" quirúrgico y traumatismo, es más frecuente la aparición de úlceras múltiples, que úlcera única. No esta aclarado aún el mecanismo exacto de estas lesiones, aunque probablemente el daño en la barrera de la mucosa gástrica es el resultado de la frecuencia con la que aparece el estado de choque.

La mayoría de las lesiones celulares producidas por la retrodifusión de iones hidrógeno producen una rápida liberación de sustancias amino-vasoactivas (histamina-serotonina), que provoca isquemia e hipoxia. Además los bajos estados de flujo sanguíneo que se encuentra en el choque hemorrágico podrían iniciar un cambio vascular, caracterizado por un vasoespasmo directo de la mucosa.

Las "úlceras de stress" asociadas a trauma severo, incluyendo procedimientos quirúrgicos, sepsis, insuficiencia pulmonar y renal, ocasionan úlceras que inicialmente se observan en la porción proximal de la mucosa gástrica y progresan hasta abarcar mucosa del cuerpo. (13).

En la Unidad de cuidados intensivos (UCI) el 1.8% de sangrados corresponden a úlceras de stress, y el 0.4% requieren manejo para control del sangrado. La ulceración generalmente no afecta submucosa, las lesiones son de aspecto grueso, de forma geométrica y varía de tamaño 2-2.5 mm. (19)

CUADRO CLINICO:

Es caracterizado por hematemesis, melena, hipotensión arterial con cifras sistólicas iguales o menores de 90 mmHg, estado de choque secundario a hipovolemia, además siempre existe el antecedente de una enfermedad primaria y rara vez hay dolor abdominal. (6)

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico se hace por los síntomas que preceden a la hemorragia del aparato digestivo alto (HADA). El estudio de primera elección para hacer el diagnóstico es la endoscopia que puede distinguir el origen del sangrado por "úlceras de stress" de otra etiología. La penetración de la muscularis mucosae es poco frecuente, sin embargo la distinción de otras alteraciones de la mucosa de tipo crónico son bien definidas.

La arteriografía es el estudio que determina el sitio exacto del sangrado, pero es necesario que el sangrado sea de 0.5 cc por minuto, para visualizar adecuadamente las lesiones, solamente que en este estudio se deberá esperar a que el paciente mejore sus condiciones generales, así como su estado de coagulación.

Un parámetro importante en el diagnóstico es la determinación de albúmina sérica la cual podemos encontrar disminuida aún más en paciente que sangra por vrices esofágicas, y en forma indirecta nos

da el pronóstico del paciente.

El estado de coagulación; protrombina, plaquetas y enfermedad hepática pueden ser pronóstico en el paciente. Si la urea nitrogenada sanguínea (BUN) es normal, probablemente el sangrado provenga de colon. Ya que en la HTDA, el BUN puede o tiende a elevarse. (9)

Otros estudios de gabinete como la serie esofago-gastroduodenal no son de utilidad para llegar al diagnóstico en este tipo de pacientes. (20)

TRATAMIENTO:

Es difícil y los índices de mortalidad son altos, sin embargo - la identificación temprana de pacientes con alto riesgo de morir - por HTDA, es de gran utilidad y puede influir en el manejo adecuado de los pacientes. (11)

De todos los pacientes que ingresan a hospitalización el 35% -- sangran, la mortalidad es de 15%, se perforan el 4%, y solamente - el 1% resangran. (5)

El sangrado del aparato digestivo alto ha disminuido en las últimas décadas por las medidas profilácticas establecidas en los protocolos de tratamiento, sin embargo cuando el paciente presenta el sangrado se debe emplear el tratamiento médico por orden de importancia:

- 1.- Corregir el factor predisponente.
- 2.- Evitar el choque hipovolémico. mejorar los signos vitales y adecuar el volumen intravascular.

- 3.- Los pacientes con sepsis intraperitoneal o pulmonar requiere de manejo quirúrgico con drenaje apropiado, y terapéutica antibiótica, y los pacientes con insuficiencia respiratoria, - se deberá mejorar su función con ventilador mecánico o traqueostomía en caso de ameritarlo.
- 4.--Colocar sonda nasogastrica para descomprimir el estómago y - evitar la broncoaspiración.
- 5.- La realización de lavados gástricos con solución salina fisiológica tratando de mantener un pH gástrico por arriba de 5. La solución salina para lavados gástricos es buena hasta en 89% de los casos. (2)
- .- La utilización de antiácidos es necesaria para elevar el pH gástrico administrando 30 ml. de gel de hidróxido de aluminio y mg. por 25 minutos.
- 7.- Se inicia cimetidina a razón de 30 mgrs intravenoso cada 8 - horas.
- 8.- El uso de prostaglandinas todavía no está establecido en este tipo de pacientes. (20)

El sangrado cede hasta en el 75-80% de los pacientes, con el manejo ya mencionado, pero cuando este persiste hay otras medidas como la angiografía que incluye infusión intravenosa de vasopresina - por el cateter intrarterial. se administra en infusión continua a - dosis de 0.2-0.4 UI por minuto durante 48-72 hrs. La embolización se realiza con celulosa oxidada, ácido aminocaproico, trombina y - gelfoam, ocasionalmente se encuentra necrosis del órgano secundario a la técnica empleada.

La endoscopia incluye electrocauterización mono y bipolar con fo

tocoagulación y rayos laser. La electrocauterización monopolar - está indicada en el 95% de eficacia hemostática y sin complicaciones. (14)

Cuando hay que decidir por el manejo quirúrgico; hay criterios bien establecidos, ya que ésta decisión no siempre es la más adecuada por el riesgo quirúrgico tan alto que tienen estos pacientes. -- (15)

INDICACIONES ABSOLUTAS.

- Pacientes que requieren más de 1500 cc de sangre y que durante -- las primeras 24 hrs. no se ha establecido la normotensión.
- Pacientes que continúan sangrando por más de 48 hrs. (24 hrs. - en pacientes de más de 50 años de edad).
- Sangrado recurrente apesar de la terapia médica vigorosa.
- Sangrado que además sugiere datos de perforación.

INDICACIONES RELATIVAS.

- Pacientes mayores de 50 años de edad.
- Pacientes con serios problemas médicos especialmente con falla - cardíaca.
- Dolor abdominal severo durante la hemorragia.
- Grupo sanguíneo poco frecuente en la población en general.
- Pacientes que no aceptan ser transfundidos.
- Demostración endoscópica de sangrado activo por lesión arterial.

PROFILAXIS:

La prevención es el mejor tratamiento, los factores emocionales y físicos son de gran importancia en los sangrados sobre todo de pacientes en estado crítico, disminuyendo el riesgo de hemorragia, -

con una adecuada oxigenación, así como mejorando la acidez gástrica, mediante la administración de antiácidos a razón de 70-180 ml. en 24 hrs. Actualmente se está empleando el mesoprosol y la pirenzepina. (25)

La terapia profiláctica es prescrita para reducir o neutralizar la acidez gástrica. La mayor reducción de la acidez luminal - previene lesiones de la mucosa superficial con progresión clínica del sangrado. (23)

Es posible que la complicación más frecuente sea la perforación. (17)

RESULTADOS:

Se estudiaron 30 pacientes; 20 hombres y 10 mujeres, la edad oscilo entre los 17-82 años de edad; con una edad media en los hombres de 50.2 años y en las mujeres de 59.4 años.

Los motivos del ingreso fueron los siguientes: enfermedades agudas del sistema nervioso central, tanto quirúrgicas como no quirúrgicas, incluyendo problema vascular cerebral con complicaciones como son; neumonias ó algun otro foco de infección; y que durante su estancia hospitalaria presentarán HTDA. Pacientes con traumatismo craneoencefalico que ingresarán al servicio de urgencias en estado de coma y fallecieron en este servicio 2 de los pacientes; 3 pacientes se egresaron en buenas condiciones generales. Los pacientes restantes (seis pacientes) tuvieron estancia prolongada en hospitalización por complicaciones. pero el swaggado cedio con manejo médico. Los pacientes postoperados fueron seis; y las cirugias son las siguientes: colecistectomía, 2 pacientes con absceso pancreático, un paciente con cierre de colostomía, 1 paciente con laminectomía, y perforación de viscera hueca producido por proyectil de arma de fuego. Todos los pacientes tuvieron buena evolución tanto del problema de base como del sangrado que cedio con manejo médico. (lavado gástrico), los seis pacientes recibieron cimetidina una vez que se diagnostico la HTDA. GRAFICA # 1.

Los pacientes que se incluyeron en la categoria de metabolicos fueron pacientes que presentarán estado séptico (2 o más focos de infección) ademas desequilibrio hidroelectrolitico e hipotensión o estado de choque. Un paciente ingreso con diagnostico de colangitis

fuerón seis pacientes de los cuales 4 pacientes estaban en estado de choque; los 4 pacientes fallecieron y solamente 2 pacientes sépticos están vivos. 3 pacientes ingresaron con diagnóstico de pancreatitis aguda según los criterios de RAMSON, los 3 pacientes fallecieron por el problema que originó su ingreso. Los pacientes politraumatizados que ingresaron con tórax inestable ameritaron manejo con ventilador mecánico y su mortalidad es del 100%. El paciente con Poliartritis y la paciente con eclampsia tuvieron buena evolución y el sangrado cedió solamente con lavados gástricos.

En todos los pacientes se buscó antecedente de ingesta de medicamentos destacando la alfa metil dopa, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides, anticonvulsivantes e hipoglucemiantes orales.

GRAFICA # 2.

También se buscó el grupo sanguíneo y el factor RH; ya que es un criterio para manejo quirúrgico todo paciente que tiene tipo de sangre no común y nosotros no encontramos diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes con grupo sanguíneo frecuente y no frecuente.

Se agruparon a los pacientes que tenían ventilador mecánico; con gasometría previa y de control, 13 pacientes estuvieron conectados a ventilador mecánico, 8 de ellos fallecieron (sesenta y uno por ciento), 5 pacientes están vivos. Se relacionó la hipoxia con la presencia de hemorragia y estadísticamente fue significativa con una P de 0.025. GRAFICA #3.

Se incluyeron pacientes en estado de choque y/o hipotensión arterial tomando como referencia la tensión arterial sistólica igual o menor a 90 mmHg; ya que la distribución del riego sanguíneo a la

mucosa gástrica es un factor importante, para la presencia de - hemorragia y se encontro una P significativa de 0.01. GRAFICA #4

En el momento de presentar la hemorragia se solicitó endoscopia; que se realizó solamente en 13 pacientes; se encontraron -- las siguientes lesiones: gastritis erosiva 9 pacientes, hernia - hiatal 4 pacientes, úlcera duodenal 3 pacientes, úlcera gástrica 2 pacientes, esofagitis 1 paciente, gastritis alcalina 1 paciente, y várices esofágicas 1 paciente. Cabe mencionar que en un -- mismo paciente se encontraron hasta 2 o más lesiones. 1 paciente rehusó al estudio y las condiciones del resto de los pacientes - limitaron la realización oportuna del estudio endoscópico.

A todos los pacientes se les colocó sonda nasogástrica desde - el momento que se sospecho presencia de hemorragia, y solamente en 25 pacientes se realizó lavado gástrico con solución salina, en -- todos los pacientes cedió el sangrado, a 15 pacientes se les administro gel de hidróxido de aluminio y magnesio por sonda nasogás-- trica y solamente en 10 pacientes se administro cimetidina asocia-- da a gel de hidróxido de aluminio.

Ningun paciente ameritó manejo quirúrgico, y no hubo complicacio-- nes por el sangrado.

La mortalidad de los pacientes fué por el padecimiento que moti-- vo su ingreso, sin encontrar diferencias significativas en la edad y sexo.

En total 11 pacientes fueron los que fallecieron, ocuparon en - primer lugar los padecimientos neuroquirúrgicos; con 4 pacientes, - y fallecieron 3 pacientes postoperados.

Los días de hospitalización fueron de 1-20 días y los días -
de estancia hospitalaria hasta la aparición de la hemorragia --
fue de 1-14 días con una media de 7 días.

MOTIVOS DE INGRESO

ENFERMEDADES AGUDAS DEL SNC. TRAUMATICAS Y NO TRAUMATICAS	11	PACIENTES
ESTADOS POSTOPERATORIOS	6	PACIENTES
PROBLEMAS METABOLICOS	6	PACIENTES
PANCREATITIS AGUDA	3	PACIENTES
POLITRAUMATIZADOS	2	PACIENTES
ECLAMPSIA	1	PACIENTE
POLIARTRITIS	1	PACIENTE

ANALISIS ESTADISTICO DE SUPERVIVENCIA

VIVOS VS MUERTOS

	χ^2	P
CON CIMETIDINA	0.0012	NO SIGNIFICATIVA
CON MEDICAMENTOS PREVIOS	0.0005	NO SIGNIFICATIVA
CON VENTILADOR	5.11	0.025
ESTADO DE CHOQUE	7.75	0.01
HIPERTENSOS	1.79	NO SIGNIFICATIVA

ANALISIS ESTADISTICOS

VIVOS VS MUERTOS

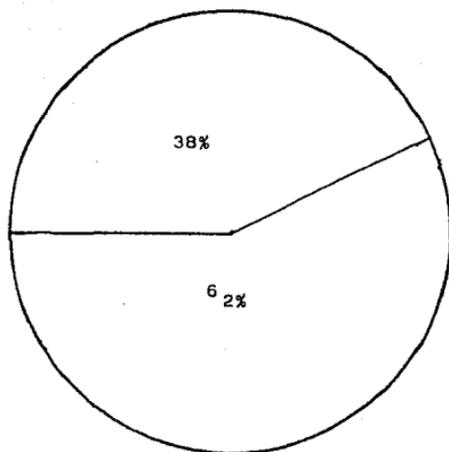
	"t"	"p"
EDAD	0.28	NO SIGNIFICATIVA
DIAS DE EVOLUCION	1.35	NO SIGNIFICATIVA
DIAS DE HOSPITALIZACION HASTA LA APARICION DE LA HEMORRAGIA	1.53	NO SIGNIFICATIVA
DIAS DE PADECIMIENTO HASTA LA HEMORRAGIA	0.18	NO SIGNIFICATIVA

ADMINISTRACION DE CIMETIDINA DURANTE LA HEMORRAGIA

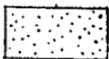
1 PACIENTES

PACIENTES FALLECIERON (38%)

10 VIVOS (62%)



FALLECIERON



VIVOS

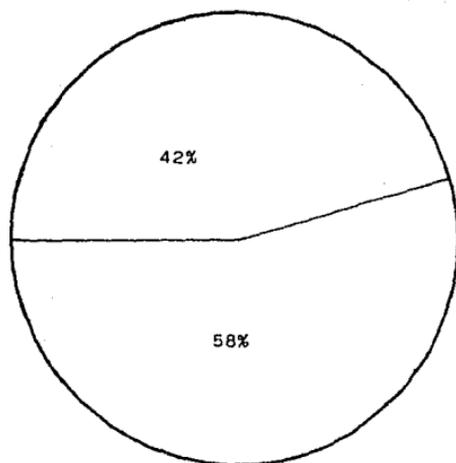
GRFICA # 1

PACIENTES CON ADMINISTRACION DE DIVERSOS MEDICAMENTOS
PREVIOS A LA HEMORRAGIA

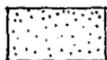
19 PACIENTES

8 FALLECIERON (42%)

11 VIVOS (58%)



FALLECIERON



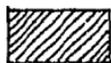
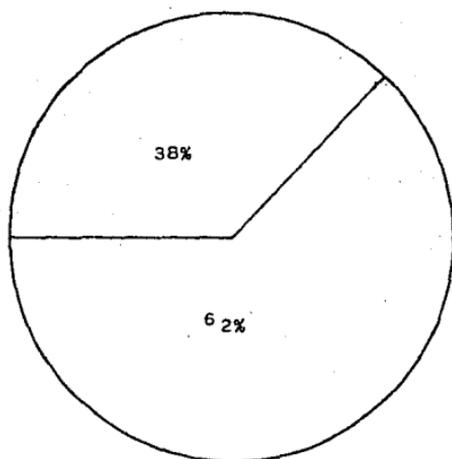
VIVOS

GRAFICA # 2

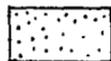
13 PACIENTES

8 FALLECIERON (62%)

5 VIVOS (38%)



FALLECIERON



VIVOS

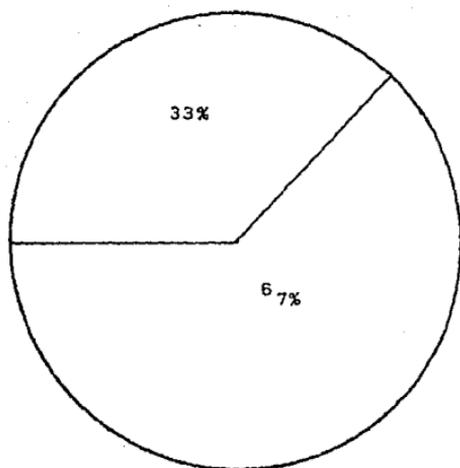
GRAFICA # 3

PACIENTES EN ESTADO DE CHOQUE

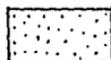
12 PACIENTES

8 FALLECIERON (67%)

4 VIVOS (33%)



FALLECIDOS



VIVOS

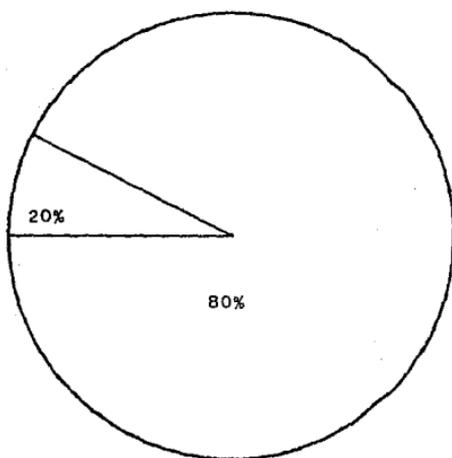
GRAFICA # 4

PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL

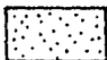
10 PACIENTES

2 FALLECIERON (20%)

8 VIVOS (80%)



FALLECIDOS



VIVOS

CONCLUSIONES

1.- Se encontraron 3 categorías principales y una serie de padecimientos que fisiopatológicamente justifican la aparición de la hemorragia.

2.- No hubo diferencias significativas en edad, sexo, tiempo de evolución, ni días de hospitalización entre vivos y muertos.

3.- Se encontraron diferencias significativas en aquellos pacientes conectados a ventilador ó que presentaron estado de choque en cuanto a mortalidad.

4.- La administración de cimetidina en el tratamiento de la hemorragia no tuvo consecuencia significativa entre vivos y muertos.

5.- El antecedente de ingesta de medicamentos ni el de hipertensión arterial fuerón importantes en la evolución.

.- Los pacientes con grupo sanguíneo "O" (+) fueron 14, "A" (+) 14 un paciente B (+) y un paciente B (-), sin embargo no existieron diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes con grupo sanguíneo frecuente y no frecuente.

7.- Las condiciones de los pacientes no permiten realizar en forma temprana el estudio endoscópico y la decisión del manejo es primordialmente médica.

8.- La posibilidad de hemorragia gastrointestinal debe considerarse como riesgo potencial en pacientes gravemente enfermos de cualquier causa.

9.- En el grupo estudiado podría plantearse la vigilancia intencionada de este problema en enfermos neurológicos y la aplicación de medidas profilácticas de utilidad por establecer.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Aguilar E. Hemorragia del tracto digestivo alto; en el Hospital "20 de Noviembre" ISSSTE. Tesis profesional. 1983
- 2.- Adalberto C. Hemorragia del tubo digestivo alto etiología. - trabajo libre. Hospital General de México. 1987.
- 3.- Aust NZ; Bleeding ulcer; timing and technique in surgical management J Surg 1985 Jan;57 (1);25-30
- 4.- Bank S; Stress ulcers-prevention of gastrointestinal bleeding in care units. Med J Aust 1985 Feb;4:142-145.
- 5.- Henry L.B. Gastroenterología, tomo I. tercera edición, cap;25 pag: 728-817.
- 6.- Bordley DR. Mushlin AI; Early clinical signs identify low-risk patients with acute upper gastrointestinal hemorrhage. JAMA 253; 3283-3285, 1985.
- 7.- De Dombal FT. Clarke JR. Clamp se; pronostic factors in upper GI bleeding endoscopy 18:7-10 (suplement) (2). 1985.
- 8.- Boom RA. Reply to letters to the editor; the going; a unit to - measure diagnostic information, med decis marking 5;254,1987
- 9.- Chapter diagnostico y tratamiento Cap;39, pag:517-518.1985
- 10.-Gerson SN; Miclat R. Cushings disease presenting as atypical- psychosis followed by sudden death. Can J Psuchiatry 1985:Apr- 30 (3) 223-224
- 11.-Hunt PS. Bleeding ulcer; timing and technique in surgical management J. Surg 1985.
- 12.-Kohne JC. Upper GI hemorrhage; new therapies. Critical care - medicine Indiana Med. 1985 Feb;79 (2):152-4
- 13.-Leonard S. Bushnell MD. Respiratory FAILURE, hipotension, sep-

- sepsis and jaundice. The American Journal of surgery. Vol. 117 Apr:1959.
- 14.- Marrone GC, Silen W. Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions. Clin Gastroenterol 1984-May;13(2);535-50.
 - 15.- Menguy. R. Gadacz T. The surgical management of acute gastric mucosal bleeding. Arch. Surg. 99;198. 1979.
 - 16.- McAlhany JC. Czaja AJ. Antiacid control of complications from acute gastrointestinal hemorrhage disease after burns. J. Trauma 17;545 1977.
 - 17.- MacDougall BR. Bailey RJ. H-2 receptor antagonist and antiacids in the prevention of acute gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure, Lancet 1;78,1987.
 - 18.- Norton L. Matthews D. Pharmacological protection against swine stress ulcer. Gastroenterology 77;503,1974
 - 19.- Nath G. Gorich W. First laser endoscopy via a fiberoptic transmission system. Endoscopy 5;208: 1973
 - 20.- Robert B. Shuman MD. DIAGNOSIS and treatment prophylactic therapy for stress ulcer bleeding; A reappraisal. Annals of International medicine.
 - 21.- Robert S. Richardson: Lawrence W. Gastric blood flow in endotoxine induced stress ulcer. Arch Surg Vol. 105 Feb 1973 191-95
 - 22.- Ricardo N. Cristina R. Acidez gastrica en el paciente en estado crítico y respuesta al tratamiento con cimetidina y pirenzepina. Revista del IMSS 1987.
 - 23.- Pinilla JC. Does antiacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med 1985 Aug; 13(8) 545-50.

- 24.- Peura DA. Jonhson LF. Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. Ann Inter. Med. 1985; 31 (1);1-8.
- 25.- van der Berg B. Van B. Prevention of stress-induced upper -- gastrointestinal bleeding by cimetidine in patients on assisted ventilation. Digestion 1985;31 (1)-8
- 2.- Zike WL. Safaie S. The role of cholestyramine in the prevention of stress ulcer. J. Surg Res. 17:315. 1974.