

11227

78  
?ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**División de Estudios de Posgrado**

**Dirección General de Enseñanza en Salud S.S.A.**

**Curso Universitario de Especialidad en Medicina Interna**

**Hospital General de Ticomán S.S.A.**

**“ U L C E R A S P O R E S T R E S ”  
EN PACIENTES GRAVES DE MEDICINA INTERNA  
( Estudio Posmortem )**

**p r e s e n t a**

**DRA. LETICIA RODRIGUEZ LOPEZ**

**Para obtener el Grado de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Asesores: Dr. Francisco Moreno Rodriguez  
Dr. José Juan Lozano Nuevo  
Dr. Alberto Rubio Guerra  
Dr. Pedro Antonio Bendimez Osorio**

**Febrero 1992**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

## I N D I C E

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCION	2
III.	HIPOTESIS	8
IV.	OBJETIVOS	9
V.	CRITERIOS DE SELECCION	10
VI.	MATERIAL Y METODO	11
VII.	RESULTADOS	12
VIII.	DISCUSION	18
IX.	COMENTARIOS	19
X.	CONCLUSIONES	20
XI.	BIBLIOGRAFIA	21

## S U M M A R Y

We treat a prospective trial, observational, descriptive, and longitudinal, realized in the Department of Internal Medicine of Ticoman - General Hospital S.S.A, in a period of two year, from 1989 to 1990, we valued the effect of cimetidine and ranitidine on the apparition of stress gastric ulcer in critically ill patients, who died in this hospital.

Of the forty-three autopsies reviewed, only thirty-seven patients -- received the medicament; ten of they had stress gastric ulcer. The other twenty-seven did not develop stress gastric ulcer but four had evidence histology of gastritis hypertrophic.

Six patients did not receive ranitidine or cimetidine; only three of this appeared stress gastric ulcer.

We conclude that the results evaluate the preventive effect of this medicament against acute ulcer, in the critically ill patients; this drug so a cause additional of morbidity-mortality, and while it is certain not in all the patients who apply medication obtained the effect desirable.

## RESUMEN

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, abierto, descriptivo y longitudinal, realizado en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán S.S.A. en un período de 2 años, a partir de 1989 a 1990, se evaluaron el efecto de cimetidina y ranitidina sobre la aparición de úlceras de estres en pacientes graves, y que finalmente fallecieron.

De 43 autopsias revisadas 37 pacientes que recibieron el medicamento, solo 10 de ellos presentaron úlceras de estres y de los 27 restantes en 4 se encontró evidencia histológica de gastritis hipertrófica. De los 6 pacientes restantes solo 3 presentaron úlceras de estres sin haber recibido tratamiento.

Se concluye que los resultados avalan el efecto preventivo de estos fármacos contra las úlceras agudas, en los pacientes graves, eliminando así una causa más de morbimortalidad y si bien es cierto que no en todos los sujetos a quienes se les aplica la medicación, se obtiene el efecto deseado.

## I N T R O D U C C I O N

La hemorragia gastrointestinal alta en pacientes graves hospitalizados es frecuentemente la causa de muerte. El sangrado gastroduodenal que sucede como complicación de enfermedades intercurrentes séveras, se presenta como un síndrome clínico de úlceras de estrés, en el cual las erosiones gastroduodenales y el desarrollo de úlceras agudas ocurre después de un disturbio fisiológico mayor. Las úlceras de estrés en pacientes críticos y la presencia de hemorragia está asociada con un promedio de mortalidad que puede exceder el 50% ( 1, 2 ).

En reportes recientes se describe un promedio de mortalidad alrededor del 30% en pacientes que requirieron de intervención quirúrgica por sangrado de úlceras de estrés ( 3 ). La incidencia discernible de hemorragia gastroduodenal alta como una complicación de úlceras o erosiones inducidas por estrés varía del 3 al 25% en pacientes críticos ( 4 ), aun que los reportes de incidencia de úlceras de estrés en una unidad de terapia intensiva depende de los métodos por los cuales se ha investigado y definido la presencia de erosiones ulcerativas. La endoscopia juega un papel importante en la detección de úlceras de estrés en pacientes críticos sometidos a un estrés fisiológico mayor o trauma craneal, de los cuales el 75 a 100% tienen evidencia de enfermedad de la mucosa aguda; la endoscopia también puede mostrar que alrededor del 50% de las lesiones de la mucosa pueden tener signos de sangrado ( 1 ). Muchos factores han sido implicados en la patogénesis de estas lesiones, pero el ácido clorhídrico es considerado el factor más importante para causar daño

a la mucosa gástrica ( 4 ). Algunos autores han considerado que en las lesiones intracraneanas, la secreción de ácido gástrico está elevada con juntamente con la de la presión intracraneana; ya que la alta incidencia de gastritis por estrés que ocurre en las lesiones de cráneo es en parte atribuida a hipersecreción gástrica, ( 5 ). En 1932 Cushing describió ulceraciones y perforación de estómago y duodeno en 11 pacientes con enfermedad intracraneana, se propone que éstas lesiones intracraneales, en su mayor parte tumores, estimulan el centro parasimpático en la región - del hipotálamo y el núcleo vagal con hipersecreción gástrica, hipermotilidad, ya que el nervio vago puede mediar la respuesta gástrica en lesiones intracraneanas, ( 6 ). En publicaciones recientes se reporta la posible asociación entre el promedio de secreción de ácido y la liberación de polipéptido pancreático secretado en lesiones intracraneanas y se ha especulado que este polipéptido puede desde luego aumentar el tono vagal con la respectiva secreción gástrica ( 5 ).

Se ha observado que la gastritis erosiva aguda ocurre frecuentemente en pacientes críticos con otras patologías asociadas como choque, falla orgánica, trauma severo y sepsis, ( 5 ). Lucas y colaboradores condujeron uno de los primeros estudios endoscópicos prospectivos en pacientes con sepsis y trauma; en un estudio de 42 pacientes ellos encontraron que todos los pacientes tuvieron lesiones típicas de gastritis erosiva - por estrés ( 7 ).

Sin embargo los mecanismos de ulceración gástrica por estrés causado por trauma severo o enfermedades críticas no ha sido bien entendido, factores asociados con desarrollo de úlceras incluyen; la acidez gástrica, incremento en la permeabilidad de la mucosa, disminución o producción anormal de moco, alteración en el flujo sanguíneo a la mucosa y reflujo

biliar ( 8, 9 ).

El mayor énfasis en la profilaxis de ulceración gastrointestinal o de sangrado se ha dirigido a reducir la acidez gástrica, la cual juega un papel pivote en el desarrollo de lesiones agudas de la mucosa; también la reducción de la acidez luminal puede prevenir las lesiones tempranas de la mucosa y reduce significativamente el sangrado, por lo que se enfatiza en la necesidad de definir un programa óptimo de prevención ( 1, 8 ). La profilaxis es indicativa en pacientes críticos, considerados ser de alto riesgo para la formación de úlceras de estrés; sin embargo existe controversia en la eficacia de los agentes disponibles usados para la -- prevención de sangrado por lesiones ulcerativas ( 10 ).

Algunos autores consideran que el principal objetivo terapéutico con uno u otro de los métodos profilácticos comunmente usados en el mantenimiento de un Ph intragástrico superior a niveles críticos. El rango seguro y estimado del Ph es de entre 3.5 a 5 y se ha aceptado que una -- sustancia intragástrica con un Ph de 4 ó superior previene totalmente -- el sangrado por estrés agudo y perforación gástrica ( 11 ).

Los antiácidos primeramente se han propuestos como el ingrediente esencial de éxito en la prevención de sangrado por úlceras de estrés, - ( 3 ), el mecanismo de acción de éstos es la reducción del Ph gástrico por neutralización directa del ácido, ( 12 ) dentro de los efectos colaterales asociados con la terapia antiácida está la diarrea e hipermagnesemia, considerados reversibles, en algunos estudios realizados se ha -- reportado que ocurre en el 25% de los pacientes ( 13 ).

Otros agentes como los antagonistas de los receptores  $H_2$  son un -- método preferido por algunos autores para la profilaxis, de éstos la --- cimetidina y la ranitidina son los más utilizados; habiéndose realizado



estudios que analizan comparativamente ambos bloqueadores en la población de pacientes críticos, mostrando que la ranitidina es más efectiva que la cimetidina en este tipo de pacientes ( 3, 4 ). El principal objetivo terapéutico de estos fármacos es mantener un Ph intragástrico en pacientes en estado crítico, ( 3 ), el mecanismo de acción de la cimetidina es inhibir la secreción basal de ácido y la inducida por varias clases de estímulos tales como la histamina, gastrina, sustancias vagales y colinérgicas, alimentos y cafeína, de este último su mecanismo patogénico es incierto, ( 14 ). Eventos patológicos como la mastocitosis que involucra a las histamina y el síndrome de Zollinger-Ellison a la gastrina han respondido a la administración de cimetidina; sin embargo la sépsis y el hiperparatiroidismo han sido citados como causas de resistencia a esta --- ( 15, 16 ).

La ranitidina se ha usado como agente profiláctico en pacientes sometidos a estrés, reportándose una gran eficacia de ésta en diferentes situaciones clínicas tales como ulceración duodenal y de síndrome de Zollinger-Ellison, ( 17 ). Se han realizado estudios sobre la acción de la ranitidina en infusión continua en hemorragia grave de tubo digestivo alto no variceal; en un estudio realizado en el Hospital Sur de Pemex -- con infusión continua con ranitidina, teniendo como antecedente que ésta a 300 mg./24 h. resulta la dosis necesaria para mantener el Ph intragástrica por arriba de 4, el 80% del día; se llegó a la conclusión de que la infusión continua de ranitidina disminuye el consumo de hemotransfusiones, los requerimientos de cirugía y también de recurrencias de la hemorragia, se ha encontrado nulo efecto colateral con ésta agente ( 18 ).

El advenimiento de nuevos agentes terapéuticos tales como el su---cralfato o de los congéneres de las prostaglandinas se han encontrado --

útiles; éstas últimas han mostrado protección de la mucosa gástrica contra el daño inducido por bilis, 5 hidroxitriptamina y esteroides en animales de experimentación. La habilidad de las prostaglandinas para prevenir la ulceración gástrica parece deberse a la inhibición de la secreción gástrica, este efecto ha sido llamado citoprotección ( 19, 20 ).

Una variedad de mecanismos se han propuesto para explicar el efecto citoprotector de las prostaglandinas, estos incluyen; efecto sobre el transporte de sodio, inhibición en la absorción de electrólitos y agua, estabilización de la membrana lisosomal, incremento en el monofosfato adenosin cíclico contenido en las células de la mucosa, incremento en la producción de moco, alteración en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y estimulación de la secreción alcalina. Recientemente la evidencia experimental del efecto citoprotector está implicado íntimamente con la estimulación del transporte de cloruros los cuales proporcionan bicarbonato celular y la entrada de iones hidrógeno, ( 21, 22 ). Otros investigadores sugieren que el efecto citoprotector se debe a un incremento en la secreción de moco y del volumen de las células epiteliales, las dos prostaglandinas más ampliamente analizados con este efecto protector son la 15 ( R ) 15 metil-prostaglandina E<sub>2</sub> y el misoprostol una prostaglandina E<sub>1</sub> sintética usada para el tratamiento de la úlcera péptica ( 23 ).

El sucralfato es otro agente utilizado, del cual se ha reportado experiencias clínicas en países como el Japón, ha mostrado acelerar la cicatrización de las lesiones ulcerativas. Otros reportes han mostrado y confirmado que la droga tiene pocos efectos colaterales y han apoyado su efecto protector gástrico contra las úlceras de estrés en pacientes críticos ( 24, 25 ).

Actualmente existen otros fármacos con efecto protector gástrico

de estos el más reciente es el omeprazole cuyo mecanismo de acción es — bloquear a la enzima ATP asa H+ K+ en la mucosa gástrica, inhibiendo la secreción del ácido clorhídrico; el cual tiene un papel bien establecido en el desarrollo de lesiones ulcerativas, con nulo efecto colateral (26).

Todo este advenimiento de nuevos fármacos implicados en la terapia y profilaxis de lesiones ulcerativas llévan finalmente a un solo objetivo, ser de utilidad en la prevención de úlceras de estrés en pacientes en estado crítico ( 26 ).

## HIPOTESIS

### AFIRMATIVA:

Las úlceras de estrés son más frecuentes en pacientes graves de Medicina Interna.

### ALTERNA:

El tratamiento profiláctico con inhibidores  $H_2$  evitó la presencia de lesiones ulcerativas por estrés, en pacientes graves.

### DE NULIDAD:

El tratamiento profiláctico con inhibidores  $H_2$  no evitó la presencia de lesiones ulcerativas por estrés en pacientes graves.

## OBJETIVOS

- I. Determinar en el estudio la presencia de úlceras gástricas por estrés.
- II. Determinar la presencia de sangrado por úlceras gástricas en un estudio postmortem de los pacientes de Medicina Interna.
- III. Corroborar si la administración de inhibidores de los receptores  $H_2$  durante el tratamiento de los pacientes evitó la formación de úlceras y por lo tanto de sangrado.
- IV. Demostrar que el uso de inhibidores de los receptores  $H_2$  en pacientes críticos es de utilidad en la prevención de úlceras gástricas por estrés.

## C R I T E R I O S

### DE INCLUSION:

Pacientes que antes de su deceso tuvieron datos de sangrado de vías digestivas altas.

Pacientes fallecidos en el Hospital que se les haya realizado necropsia.

### DE NO INCLUSION:

Presencia de gastritis crónica en el estudio — postmortem.

### DE EXCLUSION:

Pacientes fallecidos a los que no se les realizó necropsias.

## MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, abierto, realizado en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, S.S.A. En un período de 2 años, a partir de 1989 a 1990.

Se realizó el estudio postmortem con fines diagnósticos con el Departamento de Anatomía Patológica, ante evidencias de sangrado o úlceras agudas en pacientes graves, y que finalmente fallecieron.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, historia previa de -- sangrado premortem y evidencia de úlceras por estrés en el estudio post-mortem.

Los pacientes recibieron antagonistas  $H_2$  ( cimetidina, ranitidina ) 300 o 50 mg respectivamente, intravenosa, cada 8 y 12 hrs.

Los resultados se analizan por frecuencia y porcentaje.

## RESULTADOS

De los 43 casos estudiados se encontró que los rangos de edad fueron de 19 años a 89 años en  $\bar{X}$ : 54 años ( Gráfica 1 ).

En relación al sexo: 24 fueron masculinos ( 55.8% ) y 19 femeninos ( 44.1% ) ( Gráfica 2 ).

En 10 pacientes se presentó historia positiva de sangrado de tubo digestivo alto premortem. ( Gráfica 3 ).

37 Pacientes del total, habían recibido tratamiento con antagonistas  $H_2$  ( 14 pacientes con ranitidina y 13 con cimetidina ) y 6 pacientes no recibieron medicamentos, ( Gráfica 4 ).

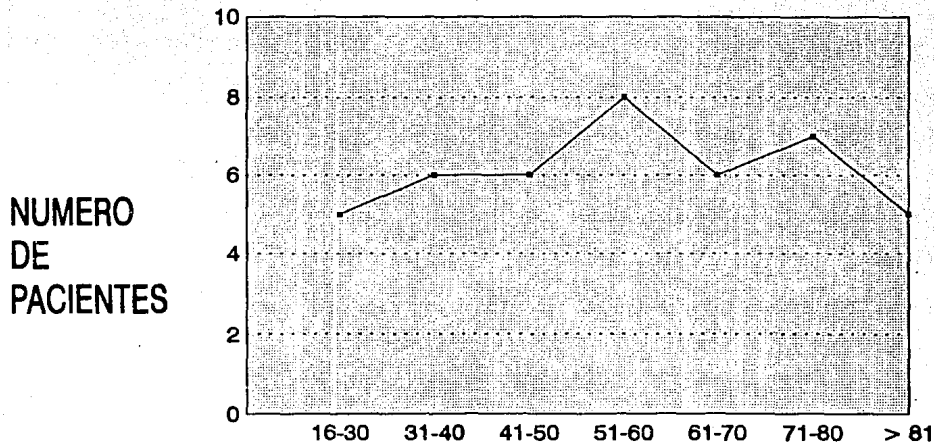
En 10 de los 37 pacientes; presentaron úlceras de estrés en el estudio postmortem a pesar de haber recibido el tratamiento.

De los 6 que no recibieron tratamiento solo 3 de ellos presentaron úlceras por estrés en el estudio anatomopatológico. ( Gráfica 5 ).



# GRAFICA 1

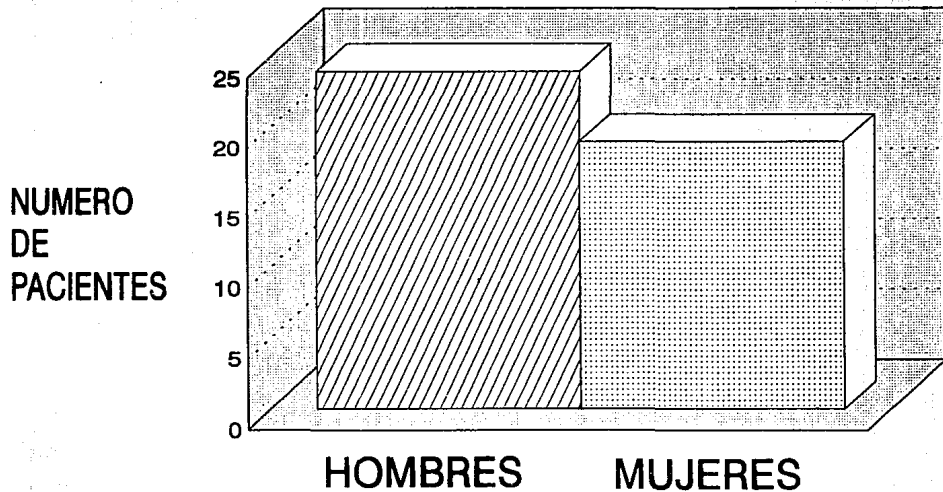
## GRUPOS DE EDAD



# GRAFICA 2

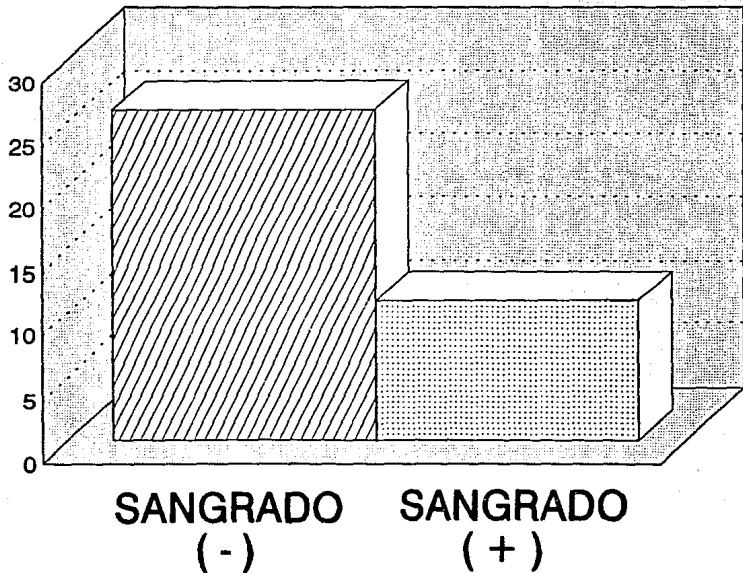
## SEXO

---



# GRAFICA 3

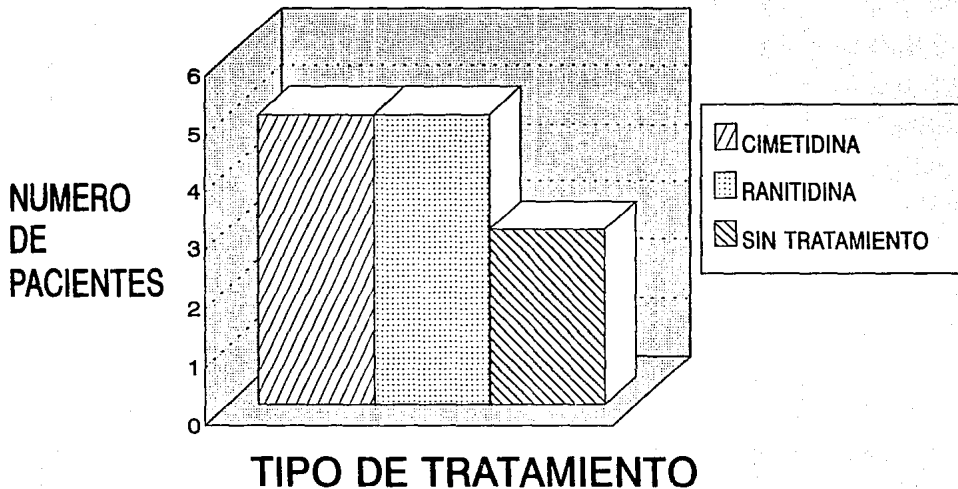
5  
NUMERO  
DE  
PACIENTES



# GRAFICA 4

## PACIENTES CON ULCERAS DE ESTRES

---

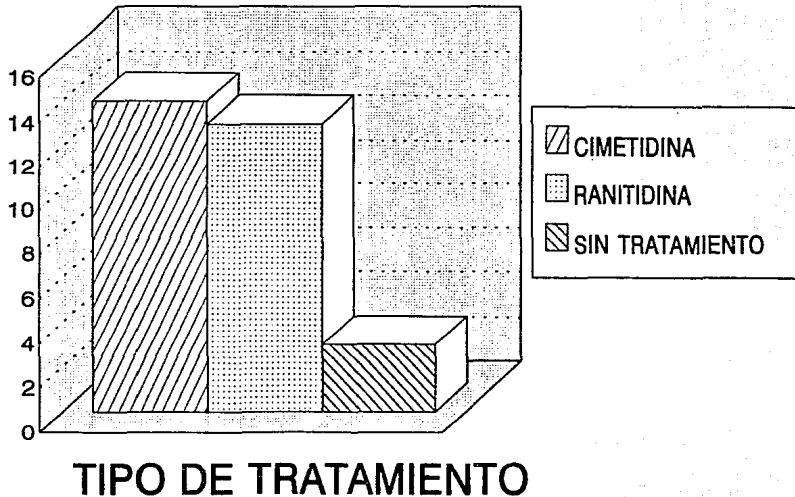


# GRAFICA 5

## PACIENTES SIN ULCERAS DE ESTRES

---

α /  
NUMERO  
DE  
PACIENTES



## DISCUSION

La hemorragia gastrointestinal alta por úlceras de estrés en pacientes críticos hospitalizados es causa frecuente de morbilidad, ocurriendo el desarrollo de estas lesiones después de un disturbio fisiológico mayor. Se han implicado a muchos factores en la patogénesis para la formación de úlceras de estrés como son: la acidez gástrica, incremento en la permeabilidad de la mucosa, disminución o producción anormal de moco, pero el ácido clorhídrico es considerado el más importante por causar daño a la mucosa gástrica, habiendo la necesidad de implementar medidas terapéuticas y profilácticas que en su caso se requieran para evitar la formación de úlceras de estrés en pacientes críticos.

El mayor énfasis para la profilaxis de estas lesiones se ha dirigido a la reducción de la acidez gástrica; considerando algunos autores -- que el principal objetivo terapéutico es el mantener un PH intragástrico estimado entre 3.5 a 5. Mucho se ha discutido acerca de cual es el fármaco idóneo para la profilaxis de estas lesiones implicando dentro de la manejo a fármacos como son: los antiácidos, los congéneres de las prostaglandinas, sucralfato, inhibidores enzimáticos como el omeprazole, fármaco relativamente nuevo que evita la secreción de ácido clorhídrico. Los inhibidores de los receptores  $H_2$  que algunos autores consideran el más utilizado y con mejores resultados en las úlceras de estrés con sangrado gastrointestinal, ha beneficiado al paciente en estado crítico, evitando le un compromiso clínico mayor.

## COMENTARIOS

La prevención de úlceras de estrés y subsecuentemente de sangrado en pacientes críticos es el punto de la profilaxis, que es dirigida a reducir la acidez gástrica. La morbilidad y mortalidad secundaria a úlceras de estrés ha sido bien documentada y que es seguida de eventos clínico graves como son: sepsis, trauma múltiple, falla renal, etc. involucrado además a otros factores asociados con el desarrollo de ulceración que incluye acidez gástrica, incremento en la permeabilidad de la mucosa y - disminución de la producción de moco.

Este estudio analiza algunas cuestiones; la primera concerniente a la efectividad de los antagonistas de los receptores  $H_2$  en el control de un PH intragástrico en pacientes críticos; ya que de 43 autopsias revisadas 37 pacientes que recibieron el medicamento en 10 ( 27.%) presentaron úlceras de estrés, encontrándose además que en 6 pacientes que no lo recibieron solo 3 presentaron úlceras.

En 4 pacientes se encontró además de la presentación de estas lesiones se evidencio la presencia de gastritis erosiva.

El resultado de esté estudio sugiere que los inhibidores de los receptores  $H_2$  son un modelo profiláctico efectivo.

ESTO  
SALA  
DE LA  
BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

- I. La administración de los inhibidores de los receptores  $H_2$  durante el tratamiento evitó en 27 pacientes la presencia de úlceras de estrés y no hubo evidencia en 3 casos sobre su beneficio.
  
- II. La administración de los receptores  $H_2$  evitó la presencia de sangrado de tubo digestivo alto en pacientes críticos.
  
- III. El uso de los inhibidores de los  $H_2$  es de utilidad en la prevención de úlceras gástricas por estrés en pacientes en estado crítico.



## B I B L I O G R A F I A

1. CZAJA AJ, Mc ALHANY JC, PRUITT BA Jr: Acute gastroduodenal disease after thermal injury: an endoscopic evaluation of incidence and natural history. *New Engl. J. Med.* 1974; 292; 925-9.
2. MIRCEA N, JIANU E, Constantinescut, et al. Stress ulcers in intensive care ( etiology, symptomology and therapy ). *Resuscitation* - 1984; 12; 59-76.
3. SHUMAN RB, SCHUSTER DP, ZUCKERMAN GR. Prophylactic therapy for --- stress ulcer bleeding a reappraisal. *Ann of Inter. Med.* 1987; 106; 562-567.
4. NOSEWORTHY TW, SHUSTACK A, JOHNSTON R. et al. A randomized clinical trial comparing ranitidine and antacids in critically III patients *Crit. Care Med.* sep. 1987. pag. 817-19.
5. LARSON GM, KOCH S.O, DORISIO T. et al. Gastric response to severe head injury. *Am. J. Surg.* 1984 Vol. 147 pag. 97-105.
6. CUSHING H, GUDEMAN SK. Peptic ulcer and the interbrain. *Surg. Gynecol. Obst.* 1932; 55; 1-34.
7. LUCAS CE, SUGAWA C, RIDDLE J, et al. Natural history and surgical dilemma of stress gastric bleeding. *Arch. Surg.* 1971; 102; 266-73.
8. IVEY KJ. Acute hemorrhagic gastritis, modern concepts based on pathogenesis. *Gut* 1971; 12; 750.
9. RITCHIE WP. Acute gastric mucosal damage induced by bile salt, --- acid, and ischemia. *Gastroenterology* 1975; 68; 699.
10. MORE DG, RAPER RF, MUNRO JA, et al. Randomized, prospective trial of cimetidine and ranitidine for control of intragastric Ph in the critically III. *Surg.* 1985; 97; 215-223.
11. PRIEBE HJ, SKILLMAN JJ, BUSHNELL LS, et al. Methods of prophylaxis in stress ulcers disease. *World J. Surg.* 1981; 5; 223-33.

12. STOTHERT JC, SIMONOWITZ DA, DFLINGER PE, et al. Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric Ph in the critically III. *Ann Surg.* 1980: 192; 169-74.
13. BORRERO E, MARGOLIS IB, BANK S, et al. Antacid versus sucralfato in preventing acute gastrointestinal bleeding. *Am J. Surg.* 1984: 148; 809-12.
14. POUNDER RE, WILLIAMS JG, RUSSELL RCG, et al. Inhibition of food -- stimulated gastric acid secretion by cimetidine. *Gut.* 1976: 17;161 8.
15. KISLOFF B. Cimetidine resistant acid secretion in humana. *Ann Inter Med.* 1980: 92; 791-3.
16. Mc. CATHY DM, PEIKIN SR., LOPATIN RN, et al. Hyperparathyroidism a reversible causa of cimetidine-resistant gastric hypersecretion *Br. Med. J.* 1979: 1; 1765-6.
17. DANILEWITZ M, OU TIM L, HIRSCHOWITZ B. Renitidine supression of -- gastric hypersecretion resistant to cimetidine. *New Engl. J. Med.* 1982: 306; 20-22.
18. FALCON MA, BOLAÑOS F, BALLESTEROS A. Infusión continua de ranitidine ( Rani-su influencia en la hemorragia grave de tubo digestivo alto no varice al ). *Revista AMIM.* 1991: 7;114.
- 19.- SCHIESSEL R, MATTHEWS J, BARZITAI A. PGE<sub>2</sub> stimulates gastric chloride transport possible key to cytoprotection; *Nature.* 1980: 283; 671-3.
20. ROBERT A, YANKEE EW. Gastric antisecretory effect of 15 ( R ) 15 - methyl PGE<sub>2</sub>. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1975: 148; 1155-8.
21. CHAUDHURY TK, JACOBSON FD. Prostaglandin cytoprotection of gastric mucos. *Gastroenterology.* 1978: 74; 59-63.
22. PIERCE NF, CARPENTER CCF Jr. ELLIOTT HL, et al. Effects of prostaglandins theopylline and cholera exotoxin upon transmucosal water and electrolyte movement in the canine jejunum. *Gastroenterology.* 1971: 60-22-32.
23. SKILLMAN JJ, LISBON A, LONG PC; 15 (R) - 15 methyl prostaglandin E<sub>2</sub> Does not prevent gastrointestinal bleeding in senously III, p<sub>2</sub> tients. *Am. J. Surg.* 1984: 147;451-55.

24. ISHIMORI A. Safety experience with sulcraftate in Japan. J. Clin Gastroenterol. 1981; 3 ( suppl ) 2: 169-73.
25. SMOLOW CR, BANK S, ACKERT G, et al. Prevention of experimental duodenal ulcer in the rat by sulcraftate. Sacnd J. Gastroenterol. 1983. 18 ( suppl 83 ) 15-6.
26. WALAN A, BADER JP, CLASSEN M, et al. Effect of omeprazole and rani<sup>u</sup>tidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. New Engl. J. Med. 1989; 320; 69-75.

**AGRADECIMIENTO**

**A LA SRA. MARIA GUADALUPE MAYOR  
GA GONZALEZ, POR SU APOYO SECRE  
TARIAL EN LA ELABORACION DE ES-  
TA TESIS.**