



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

11224  
29  
6



FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado  
Dirección General de Servicios Médicos del  
Departamento del Distrito Federal  
Dirección de Enseñanza e Investigación  
Curso Universitario de Especialización en  
Medicina del Enfermo en Estado Crítico

DISEÑO DE PROTOCOLO DE ESTUDIO PARA EL EMPLEO  
DE SECRETINA EN ENFERMOS CON SANGRADO DE  
TUBO DIGESTIVO ALTO

TRABAJO DE INVESTIGACION EXPERIMENTAL  
PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO  
EN ESTADO CRITICO  
P R E S E N T A  
DR. LAURO FIERRO FLORES

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO

TESIS CON  
PASA DE 02/08/85

MEXICO, D. F.

1985



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-	INTRODUCCION .....	1
II-	EPIDEMIOLOGIA .....	3
	1- ENFERMEDAD ACIDOPEPTICA .....	4
	2- ULCERAS DE STRESS .....	5
III-	ETIOLOGIA .....	8
IV-	FISIOLOGIA DE LA SECRECION GASTRICA .....	9
	1- ETAPAS DE LA SECRECION GASTRICA .....	10
	2- REGULACION DE LA SECRECION GASTRICA .....	12
	3- MECANISMO DE LA SECRECION DE ACIDO .....	15
	4- MECANISMO DE LA SECRECION DE PEPSINA .....	17
V-	DIAGNOSTICO .....	20
	1- CUADRO CLINICO .....	21
	2- ASPIRACION DE CONTENIDO GASTRICO.....	21
	3- EXAMENES DE LABORATORIO .....	22
	4- ESTUDIOS RADIOGRAFICOS .....	23
	5- ENDOSCOPIA .....	24
VI-	TRATAMIENTO.....	25
	1- TRATAMIENTO MEDICO .....	26
	2- TRATAMIENTO QUIRURGICO .....	27
	3- PROFILAXIS .....	29
	a) ANTAGONISTAS H2 .....	31
	b) ANTICOLINERGICOS .....	31
	c) PROSTAGLANDINAS .....	32
	d) SUCRALFATO .....	32
	e) BENZIMIDAZOLES .....	33
	f) BISMUTO COLOIDAL .....	34
	g) ALIMENTACION ENTERAL .....	34
VII-	PROTOCOLO DE SECRETINA .....	36
	1- HISTORIA DE SECRETINA .....	37
	2- QUIMICA DE SECRETINA .....	37

<b>3-</b>	<b>EFFECTOS FISIOLÓGICOS DE SECRETINA</b>	<b>38</b>
a)	ESTÓMAGO	38
b)	PÁNCREAS	38
c)	HIGADO E INTESTINO	38
d)	SISTEMA CARDIOVASCULAR	39
e)	TEJIDO ADIPOSEO	39
<b>4-</b>	<b>FARMACOLOGÍA DE SECRETINA</b>	<b>40</b>
<b>5-</b>	<b>TOXICOLOGÍA DE SECRETINA</b>	<b>43</b>
a)	TOXICIDAD AGUDA	43
b)	TOXICIDAD SUBAGUDA	44
<b>6-</b>	<b>FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE SECRETINA</b>	<b>45</b>
<b>7-</b>	<b>ESTUDIOS PREVIOS CON SECRETINA</b>	<b>46</b>
<b>8-</b>	<b>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b>	<b>48</b>
<b>9-</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>50</b>
a)	POBLACIÓN DE PACIENTES	51
b)	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	51
c)	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	52
d)	RANDOMIZACIÓN	54
e)	TRATAMIENTO BÁSICO	54
f)	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	55
g)	EVALUACIÓN CLÍNICA	56
h)	DETERMINACIONES DE LABORATORIO	57
i)	ANÁLISIS DE LOS DATOS	59
<b>VIII-</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>60</b>

## INDICE DE CUADROS

- CUADRO 1: REGULACION DE LA SECRECION GASTRICA....13**
- CUADRO 2: MECANISMO QUE INTERVIENE EN LA SE--  
CRECION DE ACIDO CLORHIDRICO.....19**
- CUADRO 3: ENFOQUE INTEGRAL DE TRATAMIENTO DEL  
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO.....28**
- CUADRO 4: TRATAMIENTO PROFILACTICO DEL SAN--  
GRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO.....30**
- CUADRO 5: PROTOCOLO DE SECRETINA .....53**

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

---

El sangrado de tubo digestivo alto es un problema común y serio en los hospitales de todo el mundo (1,2).

Gran parte de pacientes con esta patología se hayan en estado crítico, entendido éste como aquel estado que presenta alteraciones fisiológicas agudas que ponen en peligro la vida y que son reversibles con tratamientos y cuidados especiales.

No obstante el avance en el conocimiento de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, la mortalidad de esta entidad permanece constante los últimos 40 años (3,4).

La creación de unidades de terapia intensiva, que son áreas hospitalarias de concentración de enfermos en estado crítico con el objetivo de disminuir la morbimortalidad de los mismos, ha tenido participación relevante en esta patología.

Por una parte ha facilitado el manejo integral, mediante las modernas técnicas de monitoreo; por otra parte el estado crítico y la participación multisistémica de los enfermos en ella tratados, indirectamente incrementan la aparición de sangrado de tubo digestivo alto no relacionado a patología gastrointestinal previa.

Por consiguiente, es necesario continuar investigando nuevas modalidades terapéuticas, basados en un sólido conocimiento de la fisiopatología, que lleven como propósito reducir mortalidad de la entidad mencionada.

Es el objetivo de la presente tesis evaluar la eficacia de un nuevo medicamento, como es SECRETINA, en el tratamiento de enfermos con sangrado de tubo digestivo alto activo.

**E P I D E M I O L O G I A**

---

El médico especialista en medicina crítica, habitualmente se enfrenta al reto diagnóstico y terapéutico que implica el sangrado de tubo digestivo alto (STDA).

Dos tipos de STDA ocurren a unidades de terapia intensiva (UTI), que deben ser diferenciados: a) Aquel relacionado con enfermedad gastrointestinal previa, por ejemplo, enfermedad ácido péptica y b) el STDA que se presenta en pacientes en estado crítico, frecuentemente con enfermedad multisistémica, sin patología gastrointestinal previa, en los cuales el STDA es complicación de la enfermedad primaria, como son: quemaduras, estado de choque, politrauma, sepsis, etc.

#### ENFERMEDAD ACIDOPEPTICA Y STDA

La prevalencia del STDA por enfermedad ácido péptica oscila entre 50-150 casos por cada 100 mil habitantes (1,6, 10).

El STDA se presenta mas frecuentemente entre la tercera y quinta década de la vida (2,4).

Afecta en mayor grado al hombre que a la mujer en relación 3 a 1, siendo mas evidente esta diferencia en la úlcera duodenal (3,5,7).

Inclusive algunos autores mencionan variación estacional, siendo primavera y otoño las de mas alta incidencia -- (3,5,7).

El STDA constituye el 2% de todas las admisiones médicas y quirúrgicas hospitalarias y su mortalidad es del 8 al 10% (9,12).

En 1975 fue estimado que el costo anual de la enfermedad ácido péptica en Estados Unidos de Norteamérica fue entre 1.3 y 2.6 billones de dólares (9,12).

Los factores de riesgo o los predisponentes para el desarrollo de enfermedad ácido péptica son variados y se dividen, acorde a literatura médica mundial, en factores de ---

mayor evidencia y factores de menor evidencia.

Dentro de los primeros tenemos: factores genéticos, tabaquismo, ingesta de ácidoacetylsalicílico, esteroides e hipersecreción de ácido.

Los de menor evidencia, obviamente de menor importancia son: café, alcohol, dieta, grupo sanguíneo "O", antígeno de histocompatibilidad HLA-B5, título aumentado de anticuerpos contra virus herpes simple, etc. (7,11,14).

En México García y cols (5), indican que han observado disminución de frecuencia de úlcera duodenal y aumento de úlcera gástrica en los últimos 20 años.

En los Estados Unidos de Norteamérica se estima que el 10% de los hombres desarrollarán úlcera péptica en algún momento de sus vidas (4,8).

#### ULCERAS DE STRESS Y STDA

Constituyen el 15% de todos los casos de STDA. Las situaciones que mas frecuentemente se relacionan con la presencia de úlceras de stress son: quemaduras mayores del 30% de superficie corporal, politrauma, estado de choque, cirugía mayor, sepsis, insuficiencia renal y respiratoria (7,12).

Varios autores han reportado lesiones de mucosa gástrica entre el 85 y 100% al examen endoscópico, en pacientes en estado crítico, aunque el STDA es evidente en el 30 a 50% de ellos, con cifras de mortalidad del 50% (12,13).

En un estudio sobre urgencias abdominales agudas durante las primeras cuatro semanas posteriores a lesión traumática medular, se observó que el STDA por úlceras de stress fue la causa predominante, se enfatizó que la incidencia fue mayor cuando se asoció insuficiencia respiratoria y necesidad de apoyo ventilatorio mecánico (14).

Asimismo, Schuster y cols, en una evaluación prospectiva sobre el riesgo de STDA después de admisión a una UTI

observaron una incidencia del 14%, la mortalidad del grupo que presentó la complicación fué mas alta, 64% contra 9% de los que no la presentaron ; adicionalmente notaron que los factores de riesgo con significancia estadística fueron: la presencia de coagulopatía y de ventilación mecánica prolongada. Comentan que los pacientes con los factores de riesgo mencionados obtendrán mayor beneficio con los esquemas profilácticos utilizados para la prevención de STDA (15).

Morgan y cols describieron los siguientes factores epidemiológicos que se asociaron a un riesgo incrementado de recurrencia de STDA, así como de mortalidad: a) Edad mayor de 60 años; b) Antecedentes de enfermedad renal, hepática, respiratoria y cardíaca; c) no ingestión reciente de medicamentos y/o alcohol y d) insuficiencia cardíaca - detectada en admisión. La presencia de 3 o mas de estos factores incrementa notablemente los riesgos mencionados (1,5).

## ETIOLOGIA

---

La etiología del STDA está relacionada a causas gastrointestinales y causas no gastrointestinales.

Dentro de las primeras, la enfermedad ácido péptica ocupa lugar predominante; Así Protell y cols (1) mencionan la siguiente estadística en Estados Unidos de Norteamérica, referente a causas gastrointestinales de STDA:

Úlcera duodenal	26%
Úlcera gástrica	17%
Várices esofágicas	15%
Esofagitis	13%
Gastritis	10%
Mallory Weiss	8%
Otras causas	11%

Existen variaciones de dichas estadísticas acorde a --- condiciones geográficas y socioeconómicas; por citar un ejemplo, Anand y cols, en un estudio efectuado en la India encontró que las várices esofágicas constituyen el -- 45% de los eventos de STDA (3).

En cuanto a la patología no gastrointestinal productora de STDA, denominadas genericamente "gastritis" constituyen el 10 al 15%, incluyéndose en éste término, tanto gastritis medicamentosas, como úlceras por stress (11).

Existen algunas causas menos frecuentes como son anomalías vasculares (19), neoplasias (20), alteraciones metabólicas (26), etc.

Aunque se observa diversidad en las causas productoras de STDA, la patología gastrointestinal predomina.

**FISIOLOGIA DE LA SECRECION**

**GASTRICA**

---

Los componentes principales de la secreción gástrica son: ácido clorhídrico, varias mucosubstancias (aminopolisacáridos ácidos, fucomucinas, sialomucinas); enzimas, entre las que se encuentran cuando menos tres tipos de pepsinas, renina, catepsina, factor intrínseco gástrico, aniones (cloro, fosfato, sulfato); cationes (sodio, potasio, calcio y magnesio) y componentes alcalinos, los cuales son una mezcla de factores que incluyen: moco de las células superficiales, bicarbonato de células parietales, citoplasma de células descamadas y trasudado de líquido intersticial.

El volumen de jugo gástrico secretado diariamente en ayunas por el adulto normal, es de 1 000 a 1 500 ml, con una acidez libre de aproximadamente 40 mEq/l (27).

#### ETAPAS DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Tradicionalmente la secreción gástrica se dice, ocurre en tres etapas separadas: cefálica, gástrica e intestinal. Sin embargo dichas etapas se interrelacionan.

#### ETAPA CEFÁLICA

Esta etapa de la secreción gástrica tiene lugar antes que los alimentos lleguen al estómago. Se debe al aspecto, olor, recuerdo o sabor de los alimentos; mientras mayor sea el apetito, mas intensa será la estimulación. Las señales nerviosas que producen la etapa cefálica de la secreción pueden originarse en la corteza cerebral, o en los centros del apetito de amígdala e hipotálamo. Esta etapa de la secreción explica el 10% de la secreción gástrica normal durante una comida (27).

#### ETAPA GÁSTRICA

Cuando los alimentos llegan al estómago, excitan el mecanismo de la gastrina, que inicia una secreción menos intensa que la vagal, pero que persiste varias horas.

Además, la presencia de alimento en estómago produce también: a) reflejos vagales que ascienden hasta tallo cerebral y vuelven a estómago y b) reflejos locales en el plexo mientérico gástrico. Ambos tipos de reflejos - producen estimulación parasimpática de las glándulas -- gástricas y aumentan la secreción debida a gastrina. Esta etapa explica mas del 60% de la secreción gástrica total durante una comida (28).

#### ETAPA INTESTINAL

La presencia de alimento en la parte alta del intestino delgado, sobre todo en duodeno, también hace que el estómago secrete pequeñas cantidades de jugo gástrico. Esto se origina por la liberación de pequeñas cantidades de gastrina por duodeno, en respuesta a la distensión. Esta etapa aporta aproximadamente el 20% de la secreción gástrica total durante una comida.

#### INHIBICION FISIOLÓGICA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Cuando la acidez del jugo gástrico aumenta hasta un pH de 2.0, el mecanismo de gastrina queda totalmente bloqueado. Existen además, factores intestinales adicionales con función similar, a saber: a) Reflejo enterogástrico, que se transmite por el plexo mientérico, nervios simpáticos y parasimpáticos, disparado por la distensión de intestino delgado o por la presencia en su luz, de ácido, productos de la digestión proteica o por la irritación de la mucosa intestinal. b) Hormonas Intestinales, liberadas por la presencia de ácido, grasa, proteína, líquidos hiper o hiposmóticos, o cualquier irritante en el intestino delgado. Tres de ellas han sido identificadas en forma pura: Colecistocinina, péptido inhibidor gástrico y SECRETINA, ésta última con efectos antagonistas de la gastrina (29).

## REGULACION DE LA SECRECION GASTRICA

La secreción gástrica es mantenida y controlada a diversos niveles interrelacionados, los cuales abordaremos de la siguiente manera:

- 1) MECANISMOS NEUROHORMONALES
- 2) MECANISMOS ENDOCRINOS
- 3) MECANISMOS LUMINALES
- 4) MECANISMOS CELULARES

Estos cuatro mecanismos mediante sustancias como: Acetilcolina, gastrina e histamina y la intervención de algunos mediadores como AMP cíclico y calcio, estimulan la secreción gástrica ácida (Cuadro 1).

### MECANISMOS NEUROHORMONALES

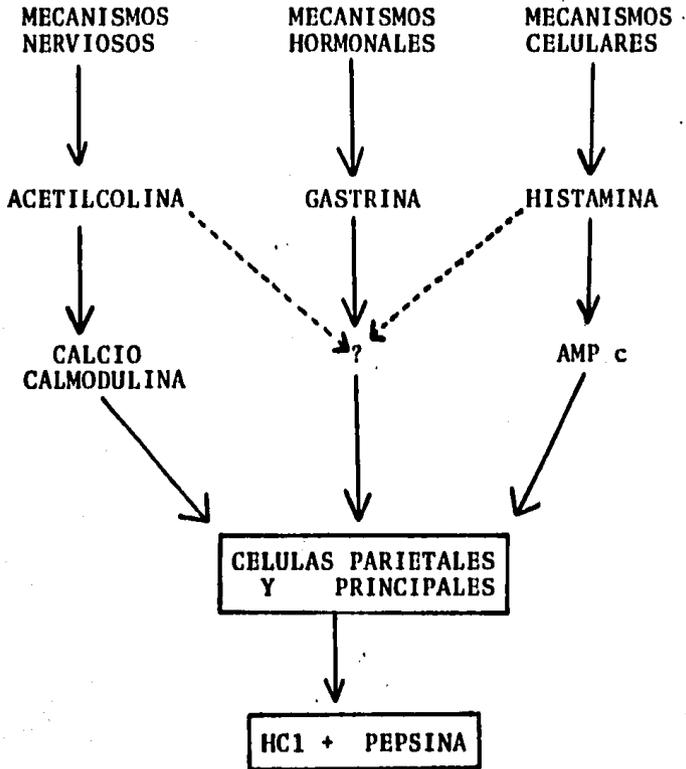
Las señales nerviosas que producen secreción gástrica nacen en los núcleos motores dorsales del vago, localizados en hipotálamo (núcleo ventromedial), estos núcleos pueden ser estimulados por una variedad de estímulos: condicionados y no condicionados; la sensación de apetito dentro de los primeros y la -- glucoprivación dentro de los últimos, son ejemplos de dichos estímulos.

El vago estimula la secreción gástrica, a través de algunos intermediarios que incluyen: acetilcolina, bombesina, gastrina y encefalina por conducto de los plexos post-ganglionares de Meissner y Auerbach (27).

En el hombre, la vagotomía produce: a) Eliminación o reducción marcada de la secreción basal de ácido; b) gran aumento (5 a 10 veces) en las dosis necesarias de estimulantes para alcanzar el 50% en la producción de ácido y pepsina y c) aumento en niveles de gastrina sérica.

Estas observaciones sugieren que la secreción gástrica basal es vago-dependiente y que la sensibilidad

REGULACION DE LA SECRECION  
GASTRICA



Cuadro 1

a gastrina o histamina son dependientes en parte de acetilcolina (28).

Para fines didácticos el estómago se puede dividir en dos porciones: una endócrina (antro) y otra exócrina (fondo), éste último depende de la integridad funcional y estructural del antro, pero el antro responde a cambios en el estado colinérgico del fondo.

Precisamente en el antro gástrico, están localizadas células endócrinas mucosas encargadas de secretar la gastrina.

#### MECANISMOS ENDOCRINOS

Como observamos previamente, la principal hormona -- circulante implicada en la regulación de la secreción gástrica, es la gastrina. Dicha hormona es liberada en el antro gástrico por células especializadas, llamadas células "G", en respuesta a tres estímulos: alimentos, distensión gástrica y el nervio vago. Los cuales mediante transmisores como acetilcolina, bombesina y péptidos similares incrementan los niveles intracelulares de calcio y AMP cíclico, que provocan la liberación de gránulos que contienen gastrina (28).

La gastrina es un péptido grande, que se secreta en tres formas: una grande (34 aminoácidos); una pequeña (17 aminoácidos) y una mini (14 aminoácidos), de las cuales las dos últimas son mas abundantes.

La gastrina al ser liberada, se absorbe a la sangre y pasa a las glándulas gástricas donde estimula a las células parietales y en menor grado a las principales. Las parietales aumentan hasta 8 veces la producción de ácido clorhídrico y las principales de 2 a 4 veces su producción de enzimas.

Otras hormonas implicadas en la secreción gástrica pero cuya función es inhibitoria, incluyen: SECRETINA, polipéptido intestinal vasoactivo, insulina, glucágon y polipéptido gástrico inhibitorio (29).

## MECANISMOS LUMINALES

La ingesta y preparación del alimento para digestión y absorción es la principal función del estómago, no es sorprendente por lo tanto, que el alimento sea una de las principales influencias en la función gástrica.

Los productos alimenticios, especialmente proteínas, estimulan la liberación de gastrina. El alimento dis-  
tiende estómago lo que causa liberación adicional de -  
gastrina.

La gastrina además de estimular de manera refleja la secreción de ácido, induce saciedad a través de vías a  
ferentes vagales.

Cuando el pH intragástrico llega a 1, se crea un gra  
diente importante del ión  $H^+$ , entre el lumen y la san-  
gre, esto inicia probablemente algunas respuestas pro-  
tectoras del estómago, tal como la secreción de mucin-  
as y bicarbonato (30).

Además como la rama eferente de un circuito de retro  
alimentación, el ácido inhibe adicionalmente la libera  
ción de gastrina y consecuentemente la producción áci-  
dopéptica.

## MECANISMOS CELULARES

Acido y pepsina son los elementos importantes, desde -  
el punto de vista fisiopatológico, de la secreción gá  
strica. Ambos elementos son secretados en células dife-  
rentes; células oxínticas o parietales para ácido y cé  
lulas pépticas o principales para pepsina. Revisaremos  
cada uno por separado.

## SECRECION DE ACIDO

La célula parietal tanto por sus funciones, como por  
sus características morfológicas, es notable. Llama la  
atención inmediatamente en un corte de mucosa gástri-  
ca por su citoplasma eosinófilo, forma triangular, nu-  
merosas mitocondrias y posiblemente su característica  
mas especial, que es el intrincado sistema canalicular

que aporta la ruta para que el ácido clorhídrico se vacie en el lumen gástrico. La célula parietal está colocada individualmente o pequeños racimos en las porciones media e inferior de las glándulas mucosas gástricas tanto en el fondo como en el cuerpo.

Tiene como propiedades únicas: el concentrar el ión  $H^+$ , un millón de veces mas que cualquier otra célula; el poseer una adenosín-trifosfatasa (ATP asa) de  $H^+K^+$  y que muestra cambios dramáticos en su morfología antes de secretar, principalmente previa estimulación con histamina (27).

Tres estímulos actúan sobre la célula parietal. cada uno se cree tiene un receptor específico. Las interacciones entre acetilcolina, histamina y gastrina sugieren un fuerte enlace funcional (sinergismo y potenciación). La acetilcolina probablemente actúa mediante el mecanismo de calcio-calmodulina; la histamina lo hace a través del AMP cíclico; no conociéndose el mecanismo por el cual gastrina realiza sus funciones (29).

Sobre el mecanismo íntimo de secreción del ácido clorhídrico en la célula parietal hay diferentes suposiciones, mencionamos a continuación una de las mas aceptadas (28):

a) El ión cloruro es transportado activamente del citoplasma de la célula parietal a la luz de los canaliculos. Ello crea un potencial negativo de -40 a -70 milivolts en los canaliculos, que a su vez causa difusión pasiva de iones potasio, entrando a los canaliculos cloruro de potasio.

b) El agua es disociada en iones hidroxilo e hidrógeno en el citoplasma celular. Este último es secretado activamente al interior de los canaliculos en intercambio por iones de potasio. Este proceso es catalizado por la ATP asa de  $H^+K^+$ .

c) El agua pasa por ósmosis hacia los canaliculos; la secreción final es una solución que contiene 160 mEq por litro de HCl y 17 mEq por litro de KCl.

d) Finalmente, el dióxido de carbono, que se ha formado durante el metabolismo celular o ha pasado de la sangre a la célula, se combina con agua por influencia de la anhidrasa carbónica, para formar ácido carbónico, que a su vez, se disocia en iones de bicarbonato e hidrógeno; éste último se combina con el ión hidroxilo que se ha liberado en la segunda etapa para formar agua, a su vez el ión bicarbonato sale de la célula a la sangre (Cuadro 2).

#### SECRECION DE PEPSINA

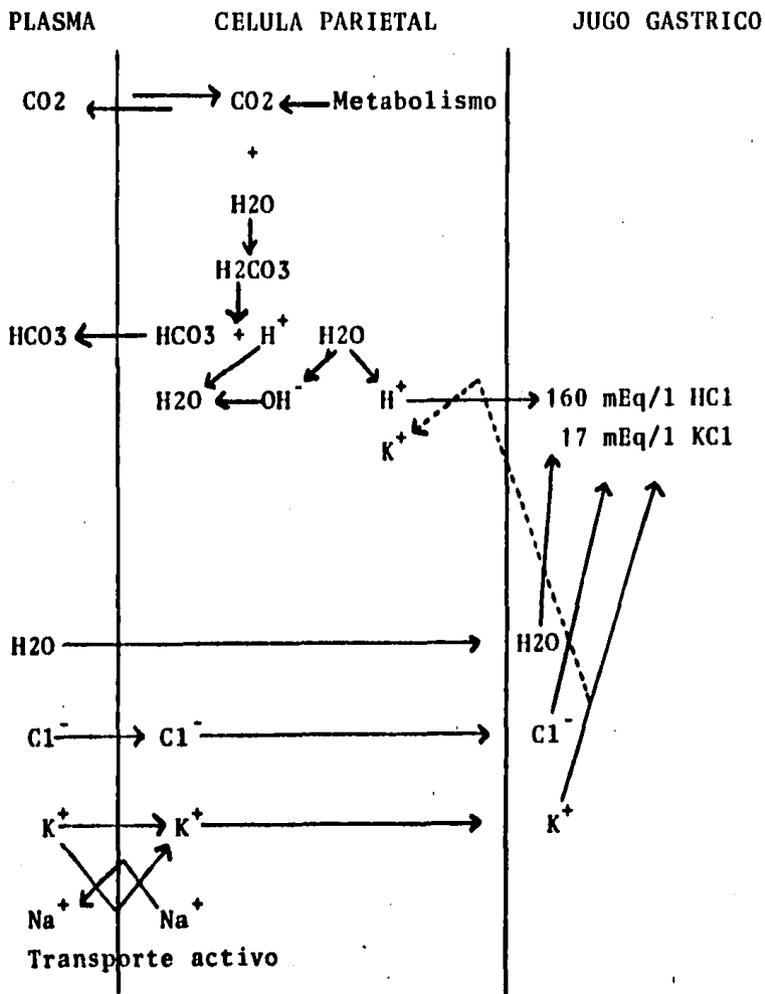
La célula principal se asemeja a otras células secretoras de enzimas de la economía, posee un retículo endoplásmico denso, en el cual es sintetizado el pepsinógeno, de donde se transporta al aparato de Golgi, donde es encapsulado. Los gránulos se acumulan en la porción apical de la célula. El pepsinógeno es secretado por la fusión de la membrana del gránulo con la membrana celular y la posterior apertura de la vesícula al lumen.

El pepsinógeno carece de actividad digestiva, sin embargo al entrar en contacto con HCl y pepsina previamente formada, es transformado en pepsina activa.

En dicho proceso, la molécula de pepsinógeno que tiene un peso molecular de 42 500, es dividida para formar una de pepsina, cuyo peso molecular es de 35 000. La pepsina es una enzima proteolítica activa en medio ácido, con pH óptimo de 2.0, por ello para la digestión de proteínas en estómago, la secreción de pepsina es tan necesaria como la de HCl (29,30).

La célula principal responde a los mismos estímulos que la célula parietal. Las funciones de las mismas se cree esten coordinadas mediante la existencia de -

intercomunicaciones entre los cuerpos celulares. Aunque en algunas situaciones lo anterior no es válido, ya que substancias como SECRETINA e insulina, inhiben la secreción ácida, pero estimulan la secreción de -- pepsina.



MECANISMO QUE INTERVIENE EN LA SECRECION DE ACIDO CLORHIDRICO (26)

Cuadro 2

**DIAGNOSTICO**

---

El diagnóstico de STDA debe hacerse mediante los siguientes procedimientos:

- A) Cuadro clínico
- B) Aspiración de Contenido gástrico
- C) Exámenes de Laboratorio
- D) Estudios radiográficos
- E) Endoscopia

#### CUADRO CLINICO

Antes de realizar interrogatorio, se evaluará condiciones generales del paciente, se instalará cateter -- largo intravenoso para medición de presión venosa central, para una adecuada administración de líquidos. Se asegurará permeabilidad de vías aéreas. Se tomará sangre para tipificar y cruzar. Realizado lo anterior se intentará interrogatorio (31).

La historia clínica del paciente con STDA activo será breve, se investigará sobre cuadros previos de STDA ingesta de medicamentos, básicamente ácido acetilsalicílico, tabaquismo y alcoholismo.

Datos clínicos como agruras, pirosis, "hambre dolorosa", dolor epigástrico y su semiología, pueden ser importantes y orientadores.

A la exploración física datos clínicos de anemia, insuficiencia hepática, renal, etc. cabe mencionarlos.

Datos complementarios y definitivos serán la presencia de hematemesis, melena, acompañados o no de estado de choque, para integrar inicialmente un diagnóstico - sindromático (1).

#### ASPIRACION DE CONTENIDO GASTRICO

En todo paciente que se sospeche curse con STDA, se colocará sonda nasogástrica, con varios objetivos, inicialmente diagnósticos y secundariamente evaluar la --

severidad del evento y la respuesta a las maniobras te  
rapeúticas.

Además de que permite observar las características -  
macroscópicas del aspirado nasogástrico, permite la rea-  
lización de pruebas sencillas con tiras reactivas sensi-  
bles a la presencia de hemoglobina, bilis, pH, etc. que  
permiten un monitoreo satisfactorio.

Apoyados con los métodos mencionados, puede efectuar-  
se el diagnóstico de severidad del STDA, de la siguien-  
te manera:

- 1.- NEGATIVO ----- Tira reactiva negativa.
- 2.- LEVE ----- Tira reactiva de +.
- 3.- MODERADO----- Tira reactiva de ++ a +++ y aspira-  
do del contenido gástrico sanguinolento.
- 4.- SEVERO ----- Aspiración del contenido gástrico  
francamente hemorrágico e inestabilidad hemodinámi-  
ca.

Asimismo la determinación de pH mediante tiras reactivas directa e indirectamente mediante la determinación de CO<sub>2</sub> en aspirado gástrico (37) son útiles, ya que se ha observado que la presencia del binomio, pH por abajo de lo normal y los factores de riesgo, son los mejores predictores de STDA por úlceras de stress.

#### EXAMENES DE LABORATORIO

La determinación de algunas pruebas de laboratorio se-  
rán necesarias para valorar la pérdida sanguínea, des-  
cartar causas menos frecuentes de STDA, como son coágu-  
lopatías, uremia, hipercalcemia, Zollinger Ellison,  
etc. y en correlación a datos clínicos valorar la trans-  
fusión de sangre.

La determinación de sangre en heces fecales son adecua-  
das, para la detección y cuantificación de la misma.  
Aunque no proporcionan información sobre la localiza-  
ción del sangrado. Dentro de éstas se incluyen múltiples

reacciones químicas y radionúclidos, ejemplo de los últimos es el método de cromo marcado (Cr 51) considerado actualmente el mejor para evaluar cuantitativamente la pérdida sanguínea fecal (35).

Otras pruebas también utilizadas, básicamente en enfermedad ácidopéptica, son las mediciones de producción de ácido clorhídrico por mucosa gástrica, en condiciones basales y previa estimulación (34).

En úlceras de stress se ha utilizado la medición del pH intramural, basados en la determinación de CO<sub>2</sub> en jugo gástrico y HCO<sub>3</sub> en sangre arterial, como medida diagnóstica, terapéutica y profiláctica (37).

Algunos estudios reportan la determinación de productos de degradación de la fibrina en pacientes con úlceras de stress, sin utilidad demostrada (40,42).

#### ESTUDIOS RADIOGRAFICOS

Los estudios radiográficos en el STDA, utilizando bario como medio de contraste, diagnostican la mayor parte de úlceras gastroduodenales. Orientan en cuanto a malignidad o benignidad de las mismas. La úlcera se observa habitualmente como un cráter que persiste en la serie de radiografías, deformando en ocasiones la anatomía normal. Dichos estudios se recomienda efectuarlos 24 horas después de la detención del STDA (33).

Entre los inconvenientes del estudio radiográfico está el que no diagnostica entidades como gastritis, esofagitis, Mallory Weiss, etc. (32).

#### ENDOSCOPIA

Constituye en la actualidad un buen recurso diagnóstico para identificar lesiones productoras de STDA. Con este procedimiento se encuentra un sitio potencial de sangrado en el 90% de los casos y un sitio definitivo en el 70% (8,32,33).

La presencia o antecedentes de STDA y los datos a continuación mencionados, hacen imperativa la realización de endoscopia (33):

- 1.- Historia de hematemesis y/o melena.
- 2.- Historia de lipotimia.
- 3.- Elevación postural en frecuencia cardiaca mayor de 10 por minuto.
- 4.- Caída postural en presión arterial mayor de 10 mm de Hg.
- 5.- Hematocrito menor del 30%.

Aproximadamente el 10% de pacientes con STDA bien documentado, tendrán hallazgos endoscópicos negativos.

Mediante la endoscopia es importante la identificación de un vaso visible sangrante, ya que un estudio retrospectivo mostró alto riesgo de recurrencia de STDA cuando se trataron medicamente, consecuentemente tal hallazgo obliga a valorar una intervención quirurgica (8).

En lo referente a la invasividad de la endoscopia, La Sociedad Norteamericana de endoscopia gastrointestinal realizó un estudio de 2 225 pacientes con STDA; se les efectuó endoscopia a 2 097 (94%); se observaron 0.9% de complicaciones, éstas incluyeron: 12 mayores (perforación, broncoaspiración y sangrado) y 9 complicaciones menores (8).

La influencia que tiene la endoscopia en STDA en cuanto a mortalidad no se conoce, no obstante podría ser favorable al seleccionar casos que requieren cirugía temprana y evitar actos quirúrgicos innecesarios.

## TRATAMIENTO

---

Probablemente de las entidades clínicas en donde se ha realizado mas investigación en cuanto a modalidades terapéuticas, es el STDA activo. Lo cual se justifica por la compleja fisiología de la secreción gástrica ácidopéptica.

Una dificultad adicional en evaluar un nuevo medicamento utilizado en STDA activo, estriba en que el 80 al 90% de estos eventos ceden espontáneamente (8,48).

El tratamiento del STDA lo abordaremos de la siguiente manera:

- 1.- TRATAMIENTO MEDICO
- 2.- TRATAMIENTO QUIRURGICO
- 3.- TRATAMIENTO PROFILACTICO

#### TRATAMIENTO MEDICO

El paciente con STDA activo debe ser hospitalizado, -- preferentemente en una UTI, dado que el padecimiento es un síndrome potencialmente letal y reversible con el manejo y cuidados especiales adecuados. La primera observación será enfocada al estado hemodinámico del enfermo, si existe inestabilidad, se debe efectuar reposición de líquidos (cristaloides, coloides y sangre) para mantener el volumen intravascular suficiente y optimizar transporte y liberación de oxígeno a los tejidos. La administración de los mismos se efectuará con monitoreo de presión venosa central y cuando sea necesario con presión capilar pulmonar (1). Una vez que se logra estabilización hemodinámica se continúa monitoreo de STDA mediante sonda nasogástrica y realización de lavados con agua simple (1,8,48).

Conjuntamente a medidas mencionadas se debe realizar endoscopia esófagogastroduodenal, de cuyos hallazgos - dependerá conducta a seguir; continuar tratamiento médico o valorar la intervención quirúrgica (1,8,42).

Previo a la realización de endoscopia se iniciará un esquema de medicamentos acorde a enfoque fisiopatológico del STDA, es decir, reducir la producción de ácido, amortiguar el ya producido, etc. y afianzar los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica, esto se logrará con antiácidos, anticolinérgicos, antipepsinas, antihistamínicos (H<sub>2</sub>), prostaglandinas, etc. Aunque cada caso se debe individualizar, una guía para el manejo integral del paciente con STDA activo, es el que proponemos a continuación (Cuadro 3).

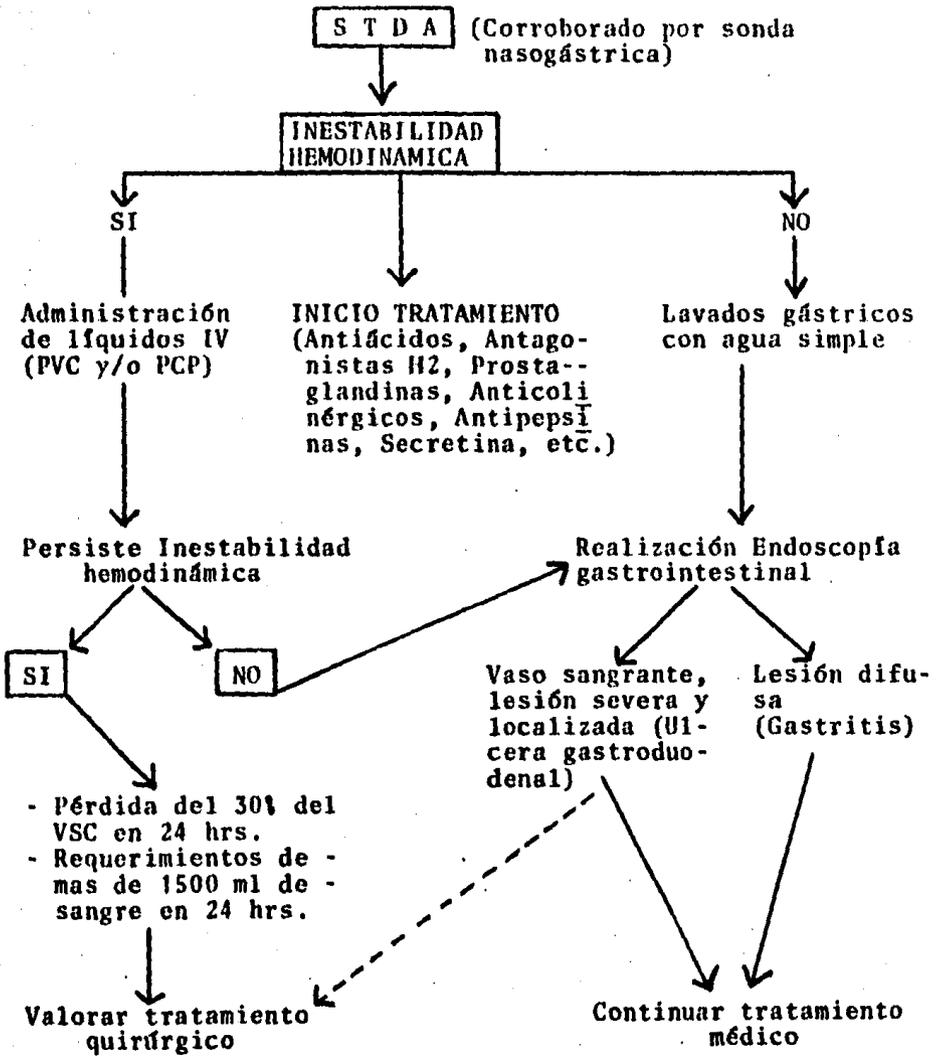
#### TRATAMIENTO QUIRURGICO

Las indicaciones clásicas para intervención quirúrgica en el enfermo con STDA activo son: 1.- Pérdida del 30% del volumen sanguíneo estimado durante las primeras 24 hrs; 2.- Requerimientos de 1 500 ml de sangre en 24 hrs, para mantener estabilidad hemodinámica; 3.- Hemorragia constante con inestabilidad hemodinámica prolongada y 4.- Recurrencia de sangrado, previa detención con tratamiento médico (8,60).

Estas indicaciones son aplicables a pacientes con lesiones localizadas y severas en quienes la cirugía tiene grandes posibilidades de éxito, ejemplos lo constituyen la úlcera gástrica y la duodenal. Estos criterios no son aplicables a procesos difusos como son: úlceras de stress o algún otro tipo de gastritis, ya que la mortalidad en este tipo de entidades alcanza cifras del 50 al 70% y la incidencia de recurrencia de STDA es alta.

El médico por lo tanto, debe ser mas liberal en prolongar el tratamiento médico en éste grupo de enfermos, antes de decidir un acto quirúrgico que habitualmente incrementa las cifras de morbi-mortalidad por STDA (8,58,60).

TRATAMIENTO DE STDA ACTIVO



## TRATAMIENTO PROFILACTICO

De acuerdo a la fisiología de la secreción gástrica ácidopéptica previamente señalada, tres substancias son fundamentales para la misma: Acetilcolina, histamina y gastrina. Estas substancias interrelacionadas son las responsables de la producción de ácido y pepsina, vía final común en la producción de lesión en mucosa gástrica. Algunas otras substancias como prostaglandinas, encefalinas, bombesina, polipéptido intestinal vasoactivo, etc desempeñan papeles intermedios, estimulantes unos e inhibitorios otros, aunque con certeza su real contribución en la fisiología gástrica no se ha determinado.

La terapia profiláctica está encaminada por consiguiente, al bloqueo y a la estimulación, mas frecuente el primero, de dichos compuestos. Todo con el plan de reducir la producción de ácido clorhídrico y evitar activación de pepsinógeno (48,60). (Cuadro 4).

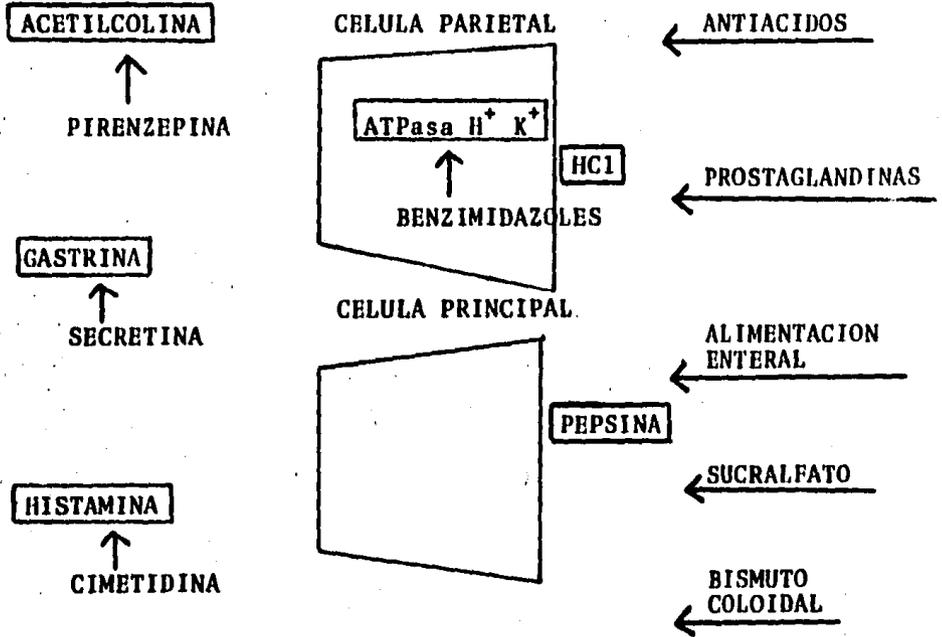
Es evidente que los mayores beneficios se obtendrán mediante la profilaxis del STDA en aquellos enfermos portadores de úlcera gástrica o duodenal, igualmente en pacientes críticamente enfermos sin patología previa gastrointestinal, en especial trauma de cráneo, quemaduras e insuficiencia respiratoria aguda.

Mencionaremos a continuación los medicamentos mas importantes en el terreno de la profilaxis, sin olvidar que el control de la enfermedad de base y factores de riesgo serán indispensables para obtener buenos resultados.

### ANTIACIDOS

Son los fármacos mas tempranamente utilizados en la enfermedad ácidopéptica; su utilidad radica en neutralizar el ácido intraluminal gastroduodenal y evitar sus efectos dañinos. Su utilidad en STDA activo no ha sido probada; son eficaces en disminuir la incidencia de -

# TRATAMIENTO PROFILACTICO



Cuadro 4

Úlceras por stress. También aceleran la cicatrización de úlcera gástrica y duodenal (54,61).

#### CIMETIDINA

Black y cols en 1972, describieron los receptores H2 y la síntesis de antagonistas de los mismos (60).

El primero de ellos fué Burimamida y siguieron posteriormente metiamida, cimetidina, ranitidina y oxmetidina. La cimetidina es el mas utilizado, no obstante algunos efectos tóxicos y la interrelación con algunos medicamentos de uso común en medicina crítica (62), podrian evitar su uso, por antagonistas H2 menos tóxicos, sin interrelaciones farmacológicas y mas potentes como es, ranitidina (47). La cimetidina inhibe la secreción ácida basal, así como la inducida por alimentos; disminuye también la secreción de pepsina, tal vez como resultado de la disminución de secreción de jugo gástrico.

Sus efectos benéficos en pacientes críticamente enfermos al disminuir la incidencia de úlceras por stress han sido demostrados (54,61). De igual manera el efecto de cicatrización de úlcera duodenal y gástrica (8,60).

Recientemente se le atribuye un efecto "citoprotector", por elevar los niveles de prostaglandina E2 en mucosa gástrica (63).

Cimetidina no es útil en STDA activo, no disminuye la recurrencia de STDA por enfermedad ácidopéptica.

#### PIRENZEPINA

Es un derivado tricíclico del grupo de las benzodiazepinas, con acción anticolinérgica y selectividad anti muscarínica. La selectividad está dada porque la acetilcolina, que actúa sobre receptores nicotínicos y

muscarínicos; estos últimos se dividen en receptores muscarínicos tipo I y tipo II; en mucosa gástrica predominan los tipo I, para los cuales pirenzepina tiene selectividad.

Se ha demostrado que pirenzepina a dosis terapéuticas reduce la secreción gástrica de ácido, en condiciones basales y estimulada con insulina y pentagastina (64).

Existen estudios que demuestran su utilidad en la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales, aunque en dosis superiores a las habituales. En combinación con antagonistas H<sub>2</sub> ha sido utilizada en gastrinomas, con resultados satisfactorios (64)

#### PROSTAGLANDINAS

Experimentalmente protegen a estómago contra el daño de la mucosa inducido por bilis, serotonina, alcohol y esteroides. Jacobsen denominó a ésta propiedad "citoprotección" y consideró que se debe a cambios en el transporte de sodio, aumento del AMP cíclico, estimulación en la secreción de bicarbonato, estabilización lisosomal y aumento en la producción de moco (60).

Ya existen estudios de análogos de las prostaglandinas (Misoprostal), en enfermedad ácido péptica, donde se ha observado adecuada cicatrización de la úlcera y baja incidencia de recurrencia, cuando se compara a antagonistas H<sub>2</sub> (51):

#### SUCRALFATO

El sucralfato es la sal de aluminio del octasulfato de sucrosa. Fue producido por la combinación de un azúcar sulfatado con hidróxido de aluminio.

Su acción es inhibiendo la acción de pepsina en tejido o mucosa gástrica lesionada y su utilización inicia en Europa (50).

Como es sabido, el ácido clorhídrico facilita la agresión péptica al convertir pepsinógeno en pepsina, aportando el pH altamente ácido necesario para la actividad de pepsina, ésta, causa agresión péptica por ruptura de enlaces peptídicos presentes en las proteínas de los tejidos, en este caso en mucosa gástrica. El sucralfato inhibe la formación de complejos entre el sitio activo de la pepsina y el sustrato de proteínas. De esa manera, el sucralfato inhibe la agresión péptica sin disminuir la secreción de ácido. Asimismo por su afinidad a proteínas, su insolubilidad y viscosidad en medio ácido, forma una capa física sobre el cráter de la úlcera, inhibiendo adicionalmente la agresión péptica por la producción de una barrera a la retrodifusión de ácido y pepsina; además, la sal básica de aluminio neutraliza los iones hidrógeno intraluminales. La suma de estos efectos parece explicar la capacidad del sucralfato para acelerar la cicatrización de la úlcera péptica. En estudios realizados en Europa ha mostrado eficacia similar a la cimetidina (46, 50).

#### BENZIMIDAZOLES

Actúan como inhibidores de la ATPasa de  $K^+ H^+$ , disminuyen la secreción ácida inducida por histamina, pentagastrina, vagal e incluso la estimulada intracelularmente por AMP cíclico dibutiril.

El primer medicamento de este grupo es el Omeprazole, con uso tanto clínico, como experimental. La administración oral de 80 mgs en 24 hrs de este medicamento, produce una inhibición de la secreción ácida de 80-100% (48).

Dosis de 30 mgs diarios, utilizados en pacientes con úlcera duodenal aumentan el pH intragástrico de 1.4 a 5.3 en una semana de tratamiento.

Debido a su potencia y prolongada actividad anti secretoria, el Omeprazole ha sido administrado con éxito a enfermos con síndrome de Zollinger Ellison, con reducción satisfactoria de la secreción ácida y remisión de los síntomas, aún en pacientes resistentes a cimetidina.

La determinación de su utilidad en STDA y profilaxis de úlceras por stress, dependerá de estudios -- posteriores y de la adecuación de vía de administración (48,60).

#### BISMUTO COLOIDAL

Este medicamento actúa de manera parecida a sucralfato. En medio ácido forma una capa física, por la combinación de sus sales, con moco y aminoácidos; que se sitúan sobre el cráter ulceroso. El bismuto coloidal ha mostrado ser efectivo en apresurar la cicatrización tanto de úlceras gástricas, como duodenales. Inclusive, la recurrencia de úlcera péptica se reporta ser menor, comparado a cimetidina (60).

Petengell y cols estudiaron un grupo de pacientes con úlcera duodenal no cicatrizada, previamente tratados con antagonistas H<sub>2</sub>, sometiéndoles a un segundo tratamiento con medicamentos diferentes, a saber; sucralfato, proglumida y bismuto coloidal; ellos observaron mejores resultados en cuanto a porcentaje de cicatrización con bismuto coloidal (50).

#### ALIMENTACION ENTERAL

De los factores de riesgo implicados con alta incidencia de úlceras por stress, está la ventilación mecánica. Por tal motivo, Pingleton y cols efectuaron

un estudio para valorar la eficacia de la alimentación enteral, comparada a antiácidos y cimetidina. Estudiaron a 43 pacientes; a 20 se administró antiácidos; a 9 cimetidina y a 14 alimentación enteral. Observaron STDA por úlceras de stress en 14 del grupo de antiácidos; 7 del grupo de cimetidina y ninguno en el grupo de alimentación enteral. El mecanismo mediante el cual la alimentación enteral disminuye la incidencia de úlceras por stress es desconocido; es posible que la alcalinización dilucional por una parte y el mantenimiento de una nutrición adecuada por otra, sean importantes, en los procesos de mantenimiento y reparación de la mucosa gástrica (66) .

**PROCOLO DE SECRETINA**

---

## HISTORIA

En 1902, Bayliss y Starling observaron aumento en la producción de jugo pancreático rico en bicarbonato en un páncreas denervado posterior a la instilación de ácido en duodeno. Concluyeron que un mensajero debería estar presente en duodeno, el cual estimulaba a páncreas exócrino a través de la circulación. Este mensajero hipotético le llamaron SECRETINA (67).

La secretina ha estimulado el interés de muchos investigadores; sin embargo hasta 1961, Jorpes y Mutt, purificaron un polipéptido en intestino delgado de cerdos, que mostró actividad sobre páncreas exócrino altamente parecida a SECRETINA; En 1966 el mismo grupo identificó la secuencia de aminoácidos; En 1967 Bodansky y cols publicaron la síntesis de SECRETINA. Desde entonces SECRETINA altamente purificada está disponible al mundo científico, iniciándose así un renovado interés en la fisiología y farmacología del compuesto mencionado (68).

## QUIMICA

La secretina es un polipéptido básico, compuesto de 27 aminoácidos, con peso molecular de 3 056.

La secuencia de aminoácidos es la siguiente:

His	Ser	Asp	Gli	Tre	Fen	Tre	Ser	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Arg	Asp	Ser	Ala	Arg	Leu	Gli	Arg	Leu	Leu	Gln	Gli	Leu
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Val	5 HCl											
27												

La molécula forma una estructura terciaria, la cual es importante para su actividad biológica.

## EFFECTOS FISIOLÓGICOS

### -Estómago

- 1.- Inhibición de la motilidad gástrica; disminución de la presión intragástrica; retardo del vaciamiento gástrico; disminución de la acidificación de duodeno.
- 2.- Disminución de las concentraciones de gastrina plasmática en ayuno; disminución de la respuesta de gastrina estimulada por alimento; la SECRETINA es un inhibidor no competitivo de gastrina sobre la secreción ácida.
- 3.- Inhibición de la secreción ácida gástrica, mediado posiblemente por el mecanismo descrito previamente.
- 4.- Estimulación de la secreción de moco por mucosa gástrica; marcado aumento en viscosidad de jugo gástrico.
- 5.- Estimulación de la secreción gástrica de bicarbonato.
- 6.- Estimulación de la formación gástrica de pepsina.

### -Páncreas

- 1.- Estimulación de la secreción pancreática de agua y bicarbonato dentro del duodeno, con neutralización del ácido gástrico en la luz duodenal.
- 2.- Leve estimulación de secreción pancreática de enzimas; liberación moderada de insulina.
- 3.- Aumento de flujo sanguíneo y consumo de oxígeno.

### -Hígado, Vesícula Biliar e Intestino

En hígado, aumenta la cantidad de agua y electrolitos de la secreción biliar.

En vesícula biliar aumenta la secreción de agua y estimula su contracción.

En intestino delgado estimula la secreción de glándulas de Brunner e inhibe la motilidad duodenal. En intestino grueso estimula la secreción de agua, aumenta la síntesis de AMP cíclico y acelera la -- peristalsis desencadenada por alimentos.

-Cardiovascular

SECRETINA posee efecto inotrópico y cronotrópico - positivos, así como moderado efecto vasodilatador periférico.

- Tejido Adiposo

SECRETINA a este nivel, estimula lipólisis, glicólisis y la síntesis de AMP cíclico.

## FARMACOLOGIA

La SECRETINA natural, definida en unidades clínicas y obtenida comercialmente en el Instituto Carolina de - Estocolmo, fué utilizada como el prototipo para la secre-tina sintética.

La SECRETINA natural altamente purificada contiene 4 000 unidades clínicas (UC) por mg del péptido. La SE-CRETINA manufacturada sintéticamente (HOE 069), tiene una actividad de 3 900 UC por mg del péptido y puede -- por consiguiente dentro de límites confiables ser des-- crita como igualmente efectiva que la SECRETINA natural.

HOE 069 ha sido comparada con SECRETINA natural en - extensas series de estudios en algunas especies anima-- les.

Cuando se probó en perros concientes con fistula pan- creática crónica y en perros anestesiados con fistula - pancreática aguda, el efecto de HOE 069 probó ser idéntico al de SECRETINA natural.

Después de la administración de SECRETINA natural o sintética a perros concientes, mediante la administra-- ción intravenosa, en bolo o infusión continua, fue ob-- servada la disminución en el volumen de jugo gástrico y en la secreción de ácido clorhídrico previamente esti mulada por pentagastrina (68).

HOE 069 tiene un leve efecto diurético y salurético. No afecta la glicemia. Cuando se inyecta intravenosamen te a perros causa una elevación transitoria en la insu- lina sérica. Al igual que la SECRETINA natural, HOE 069 tiene un efecto estimulante sobre la lipólisis basal .

El péptido hormonal SECRETINA, es rápidamente metabo lizado después de la aplicación intravenosa, la vida me dia es de 2 a 3 minutos.

Acorde los estudios en animales, la SECRETINA sintética HOE 069, tiene efectividad similar a SECRETINA natural y es bien tolerada a dosis simples y repetidas. Puede, por lo tanto, ser utilizada como medida diagnóstica y terapéutica en el hombre.

#### ACTIVIDAD BIOLÓGICA

HOE 069 tiene una actividad de 3 900 UC/mg de péptido, con unidades de confiabilidad del 95%.

##### - Efectos sobre páncreas exócrino

HOE 069, a dosis de 0.19 a 0.38 UC/kg intravenosa estimula el volumen y la secreción de bicarbonato, en el perro narcotizado. El efecto es similar al obtenido con SECRETINA natural.

##### - Efectos sobre secreción gástrica

HOE 069 administrada intravenosa (IV), a dosis de 1 UC/kg/hr y 2 UC/kg/hr, inhibe el volumen de secreción de jugo gástrico estimulado con pentagastrina en perros. Una infusión IV continua de 3.8 UC/kg/hr causan una inhibición del 70% en el volumen de secreción gástrica, así como una elevación moderada de la secreción de pepsina en jugo gástrico de perros, previa estimulación con pentagastrina. Los efectos descritos son similares a los obtenidos con SECRETINA natural.

##### - Efectos sobre motilidad intestinal

En perros concientes HOE 069 causa una inhibición de la motilidad intestinal dependiente de la dosis, al igual que la SECRETINA natural.

##### - Efectos sobre secreción biliar

En perros colecistectomizados HOE 069 causa aumento de secreción biliar a dosis de 0.5 UC/kg IV.

##### - Efectos sobre páncreas endócrino

En perros concientes HOE 069 produce un pico transitorio, monofásico, en niveles séricos de insulina, con

dosis de 1.5 UC/kg IV, sin alterar niveles de glucosa.

- Actividad lipolítica

En el epidídimo de ratas se estimula la lipólisis basal por HOE 069, de la misma manera que SECRETINA natural.

- Efectos cardiovasculares

HOE 069 tiene débil efecto inotrópico y cronotrópicos positivos. Dosis de 10 UC/kg/IV pueden causar una caída en presión arterial.

## TOXICOLOGIA

La toxicidad de secretina sintética se ha estudiado ampliamente en animales de experimentación, los resultados indican que prácticamente es nula. Mencionaremos algunos estudios para reafirmar lo anterior.

### - Toxicidad aguda

La toxicidad aguda fue determinada en ratones y conejos. La dosis de HOE 069 utilizada para ambas especies consistió de 50 ml/kg de una solución que por cada ml, contenía 230 UC, 20 mgs de glicina y 2.5 mgs de Hema---ccel. Se observó que ninguno de los animales exhibió algún efecto tóxico relacionado al medicamento. La dosis tolerada, por consiguiente, es mayor de 50 ml (11 500 UC de SECRETINA) por kg de peso corporal. Estas observaciones se extendieron a un periodo que comprendió desde la finalización del tratamiento, hasta 3 semanas des---pués.

### - Toxicidad Subaguda

Para evaluar la toxicidad subaguda de HOE 069, se hizo un estudio en ratas, por 14 días consecutivos. Para lo cual se hicieron tres grupos de 10 ratas cada uno, se administró 10, 100 y 1 000 UC del medicamento IV diariamente. No se observaron alteraciones clínicas, --de laboratorio e histopatológicas con las dosis utilizadas.

Otro estudio se hizo también en ratas, pero con duración de 90 días y vía de administración subcutánea. Las dosis utilizadas fueron de 53, 168 y 533 UC, en tres --grupos de 10 ratones. Como en los estudios previos, no se observaron datos de toxicidad relacionados a HOE 069 a excepción de cambios locales en los sitios de aplicación del medicamento como: edema, induración y extravasación de líquido, que fueron atribuidos al material utilizado como depósito de HOE 069. Para corroborar lo anterior, se hizo un estudio adicional utilizando sólo

dicho material de depósito, con las mismas características del estudio previo, observándose cambios similares.

Como los estudios previamente comentados, se han efectuado estudios en perros, los cuales han corroborado la inocuidad del medicamento.

## FARMACOLOGIA CLINICA

Se efectuaron siete estudios en hombres sanos. HOE 069 fue administrada en dosis de 0.025 a 5 UC/kg/hr IV a infusión continua por mas de tres horas. Dependiendo del estudio en particular, fueron hechas las siguientes mediciones: niveles séricos de enzimas, -- producción de ácido clorhídrico basal y previa estimulación por pentagastrina, producción de bicarbonato y electrolitos.

Los resultados mostraron una disminución significativa en la secreción gástrica de ácido clorhídrico, aumento en la secreción pancreática de bicarbonato y moderada elevación en niveles séricos de amilasa y -- tripsina.

La dosis efectiva se observó en niveles de 0.25 a 1.0 UC/kg/hr IV (La dosis terapéutica seleccionada -- fue de 0.5 UC/kg/hr por 48 horas).

Los efectos indeseables mas frecuentes fueron: heces suaves, dolor epigástrico transitorio, náusea, po laquiuria, sensación de calor y enrojecimiento.

### ESTUDIOS PREVIOS

Existen tres reportes previos de uso de SECRETINA en STDA activo; el primero de ellos abierto, los dos últimos comparativos a cimetidina. A continuación los mencionaremos brevemente:

	SECRETINA	CIMETIDINA
Estudio I -- Abierto --	13	----
Estudio II - Comparativo --	17	14
Estudio III- Comparativo --	35	36
TOTAL -----	65 enfermos	50 enfermos

Los pacientes incluidos en los estudios, presentaron STDA demostrado por hematemesis, melena, caída de cifras de hemoglobina. La etiología fue ácidopéptica y úlceras por stress. El sitio de sangrado fue establecido por endoscopia. Los criterios de exclusión fueron: várices esofágicas, requerimiento de cirugía, coagulopatías, uremia, policitemia vera, abuso de alcohol o medicamentos y sangrado debido a lesiones artificiales o mecánicas.

Todos los pacientes recibieron terapia básica que consistió de:

- a) Lavado horario de estómago con agua helada.
- b) Soluciones electrolíticas y transfusiones sanguíneas.

El cese del sangrado se corroboró por endoscopia o por ausencia de sangrado en aspirado gástrico.

Los resultados fueron los siguientes:

En el primer estudio, no comparativo, en 16 tratamientos con secretina, a dosis de 0.5 UC/kg/hr por 48 horas, 15 de los eventos de STDA se negativizaron dentro de las primeras 48 horas; un paciente presentó perforación de úlcera péptica y fue sometido a cirugía.

En los estudios II y III, comparativos a cimetidina, la cual se utilizó a dosis de 1 mg/kg/hr por 48 hrs, se observó que SECRETINA fue efectiva en detener el STDA en el 94% de los enfermos en los dos estudios y la cimetidina en el 43 y 64% respectivamente, de los enfermos.

## **JUSTIFICACION E HIPOTESIS**

---

## JUSTIFICACION

Dado que el STDA activo continúa siendo un problema común, como causa de ingreso a hospitales, y en especial a unidades de terapia intensiva y que la mortalidad ha permanecido sin cambios los últimos años, consideramos justa, la ampliación del arsenal terapéutico para combatirlo.

La enfermedad ácidopéptica, cuyas entidades mas frecuentes son la úlcera gástrica y la duodenal; la gastritis erosiva, en la cual la úlcera por stress es la principal exponente, son las patologías principales que el médico intensivista observa como fuentes productoras de STDA. Estas entidades causan eventos de STDA, de los cuales el 80% cede espontáneamente; el otro 20% queda desprotegido y no siempre obtiene buenos resultados con el tratamiento quirúrgico; este grupo se debe beneficiar con un tratamiento médico efectivo. A los pacientes que caen en este grupo se dirige la realización del presente estudio.

## HIPOTESIS

La SECRETINA es segura y eficaz en el tratamiento de pacientes con sangrado agudo de tubo digestivo alto.

## **MATERIAL Y METODOS**

---

Es un estudio prospectivo, randomizado, comparativo, doble ciego, de SECRETINA frente a placebo, en pacientes adultos hospitalizados con hemorragia aguda proveniente del tracto digestivo alto.

Los objetivos del mismo son:

Comparar la eficacia, seguridad y tolerancia de la SECRETINA con las de un placebo, en el tratamiento de pacientes adultos, hospitalizados, con hemorragia aguda del tracto digestivo alto.

- Población de pacientes

Los pacientes serán enfermos hospitalizados, hombres o mujeres, de 18 años de edad o mayores, con sangrado agudo gástrico o duodenal debido a gastritis hemorrágica, úlcera gástrica o duodenal.

El estudio se efectuará en los hospitales de urgencias médico-quirúrgicas del Departamento del Distrito Federal (Hospital "Xoco"; Hospital "Balbuena"; Hospital "La Villa" y Hospital "Dr Rubén Leñero) y en un hospital particular (Hospital MOCEL), todos situados en México D. F.

Todos los pacientes, o sus representantes legales, deberán firmar una forma escrita de información y consentimiento.

- Criterios de Inclusión

El paciente debe presentar síntomas y/o signos clínicos de hemorragia del tubo digestivo alto; hematemesis, melena o estado de choque. El aspirado por sonda nasogástrica debe contener sangre. El sitio de sangrado debe determinarse por endoscopia.

Se debe de realizar la endoscopia tan pronto como sea posible y el tiempo deberá registrarse. Esta endoscopia debe confirmar si aún existe sangrado real y,

si es posible, el sitio de sangrado. Los pacientes en los que el sangrado se ha detenido en el momento de ser admitidos, de acuerdo a demostración endoscópica, no entrarán al estudio.

Si no es posible realizar endoscopia, el paciente no se incluirá en el estudio. Al inicio del tratamiento los pacientes deberán tener hemorragia activa; para una idea general del protocolo, observar el Cuadro número 5.

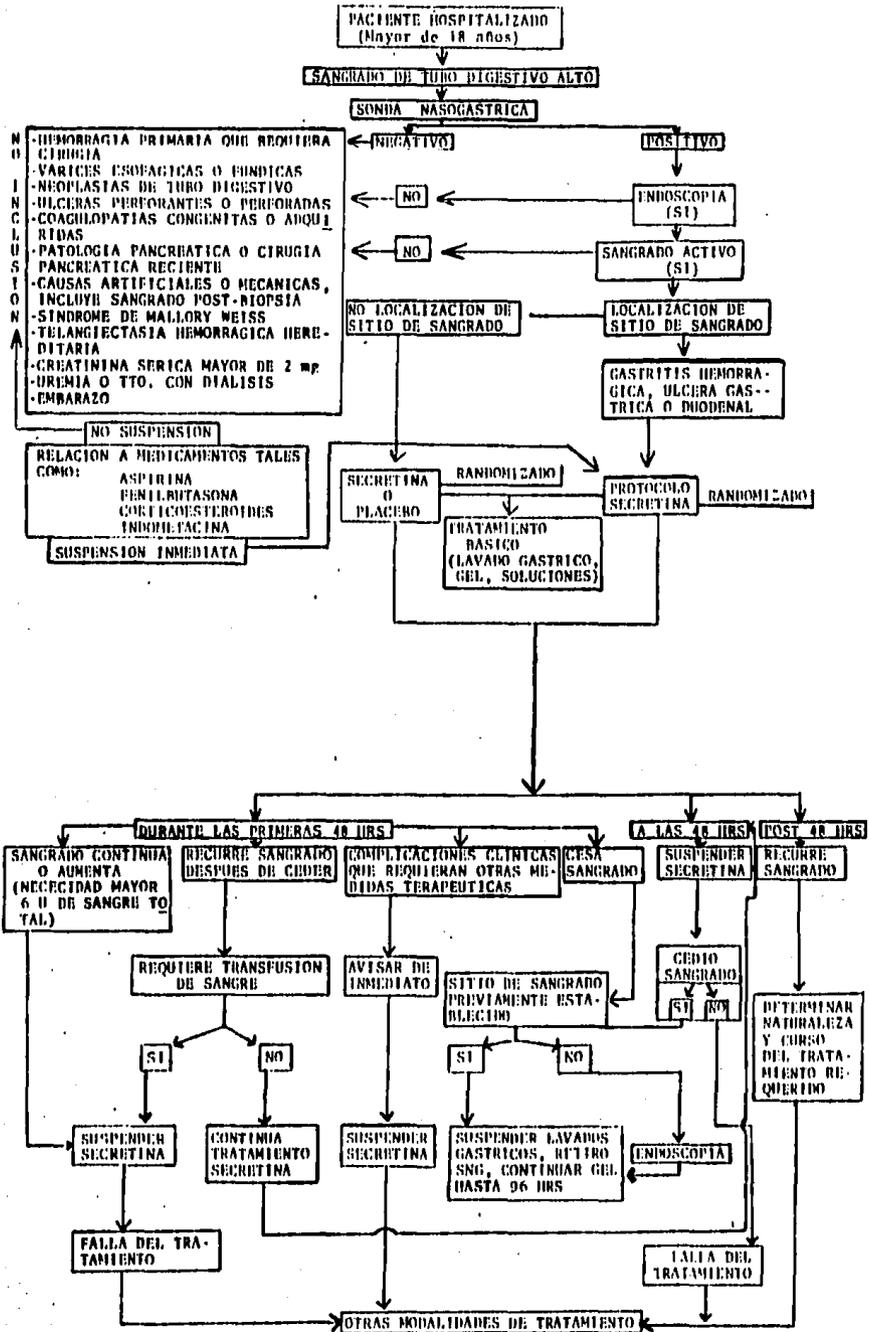
- Criterios de exclusión

No se incluirán en el estudio los pacientes con las siguientes condiciones:

- 1.- Hemorragia que requiera en forma primaria tratamiento quirúrgico, como chorros demostrados en la endoscopia.
- 2.- Sangrado de várices esofágicas o fúndicas.
- 3.- Tumores malignos del tracto gastrointestinal.
- 4.- Sangrado proveniente de úlceras perforantes.
- 5.- Alteraciones de la coagulación congénitas o adquiridas.
- 6.- Alteraciones pancreáticas y cirugía pancreática reciente.
- 7.- Sangrado por causas artificiales y mecánicas (incluyendo sangrado post-biopsia).
- 8.- Síndrome de Mallory Weiss.
- 9.- Telangiectasia hemorrágica hereditaria.
- 10.- Uremia y requerimientos de diálisis.
- 11.- Embarazo.

Se incluirá a los pacientes con sangrado debido a úlceras originadas por drogas, tales como ácido acetilsalicílico, fenilbutasona, corticoesteroides e indometacina, sólo cuando dicho tratamiento se suspenda inmediatamente.

" PROTOCOLO DE SECRETINA "



Cuadro 5

- Randomización

Se randomizará a los pacientes aceptados en este estudio y en quienes la endoscopia tuvo éxito en determinar el sitio del sangrado, de acuerdo a un esquema de estratificación: (úlceras gástricas, úlcera duodenal o gastritis hemorrágica), preparado por Hoechst Roussel Pharmaceuticals Incorporated (HRPI). Aquellos pacientes en quienes la endoscopia no tuvo éxito, serán asignados a SECRETINA o placebo de acuerdo a un esquema de randomización preparado por HRPI.

- Tratamiento básico

Todos los pacientes sin tener en cuenta, si se encuentran randomizados para infusión de secretina o infusión de placebo, recibirán el siguiente esquema de tratamiento conservador;

- 1.- Lavado gástrico con agua helada y remoción de los coágulos de sangre por succión naso u orogástrica.
- 2.- Administración de Melox, 10 a 15 ml/hora durante 48 horas.
- 3.- Sangre total, paquete globular, plasma fresco, etc a requerimientos, además de soluciones electrolíticas.

No se permitirá tratamiento local en el sitio de sangrado, (coagulación con rayos laser, cauterización) o cualquier tratamiento que promueva la coagulación. Tampoco están permitidos los bloqueadores H<sub>2</sub> o cualquier otra droga que pueda influir en el curso del sangrado.

- Vía de administración

Tanto la secretina como el placebo, se administrarán por infusión continua intravenosa.

- Dosis

La dosis de SECRETINA será de 400 UC (2 ampolletas) cada 12 horas; cada ampolleta contiene 200 UC de SECRETINA, 20 mgs de glicina y 2.5 mgs de polipéptidos ---

unidos por enlaces cruzados a gelatina.

La dosis del placebo será el contenido de dos ampollitas cada 12 horas; cada ampollita contiene 20 mg de glicina y 2.5 mgs de polipéptidos unidos por enlace cruzado a gelatina.

- Duración del tratamiento

La SECRETINA o el placebo se administrarán en forma continua durante 48 horas.

Cualquier paciente tratado por menos de 48 hrs no podrá ser valorado en cuanto a eficacia del medicamento, a menos que sea considerado como falla de tratamiento. El tratamiento con SECRETINA o placebo se suspenderá antes de las 48 hrs, si:

- 1.- El sangrado continúa o se intensifica hasta tal punto que se requieran de mas de 6 unidades de sangre total desde el momento de admisión al estudio.
- 2.- Si hay recurrencia del sangrado, después de haberse detenido y requiere de transfusión de sangre.
- 3.- Si se presentan complicaciones clínicas que requieran otras medidas terapéuticas.
- 4.- Si se advierten reacciones adversas serias o alarmantes en relación al régimen del medicamento.

El tiempo y razones para discontinuar el estudio deberán registrarse.

- Evaluación clínica

Para la selección de un paciente con el fin de incluirlo en el estudio, se registrarán los detalles y hallazgos pertinentes de enfermedades anteriores o presentes y se realizará exámen físico.

La presencia de sangrado y el sitio del mismo se determinarán por endoscopia, inmediatamente previo a inicio de tratamiento.

En cuanto cese el sangrado, que se determinará por -

la falta de sangre en el aspirado gástrico, se suspenderán los lavados con agua helada.

La suspensión del sangrado se determinará con dos aspirados gástricos consecutivos con diferencia de una hora, libres de sangre, momento en el cual se retirará la sonda nasogástrica.

El momento en que cese el sangrado se registrará cuidadosamente.

Si el sangrado cesa durante las primeras 48 horas de tratamiento, a menos que clínicamente exista contraindicación, se realizará endoscopia a aquellos pacientes en los que no pudo determinarse el sitio de sangrado - en la endoscopia inicial.

Se continuará la infusión de SECRETINA o placebo hasta las 48 horas, a menos que el sangrado sea lo suficientemente severo como para requerir de transfusión sanguínea, en los casos de recurrencia ya iniciado el tratamiento.

Al concluir las 48 horas de infusión, el paciente -- continuará recibiendo Melox, 20 a 40 ml cada 4 hrs, durante 48 horas.

Se observará al paciente durante este periodo de 48 horas de seguimiento. Si el sangrado recurre, el investigador determinará la naturaleza y el curso de la intervención terapéutica requerida.

Si el sangrado no se ha detenido después de 48 horas se considerará falla del tratamiento. El investigador puede entonces llevar a cabo cualquier alternativa de tratamiento que se requiera.

Se llevará cuenta del número de unidades de sangre - total o fracciones transfundidas. Se hará resumen del curso clínico, de las intervenciones quirúrgicas y de los estudios endoscópicos.

Se registrarán los ingresos y egresos de líquidos. Se valorará el estado clínico de los pacientes diariamente para detectar la presencia de reacciones adversas sistémicas o locales.

Se registrarán signos vitales diariamente, con la frecuencia que amerite su estado clínico.

El balance de líquidos estricto, será necesario, dado que SECRETINA puede producir ocasionalmente, diarrea y poliuria.

- Determinaciones de Laboratorio

Se realizarán las siguientes pruebas dentro de las 24 horas, antes del inicio del tratamiento y diariamente durante los cuatro días del estudio:

Hematología: hemoglobina, hematocrito, cuenta de plaquetas, tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de protrombina.

Sangre: Bicarbonato libre y pH (venoso).

Química sanguínea: Potasio, sodio, cloro, creatinina, nitrógeno de urea, fosfatasa alcalina, TGO, DHL, GGT (gama glutamil transpeptidasa) y lipasa.

- Reacciones adversas

Deberá reportarse cualquier reacción adversa durante el tratamiento con SECRETINA. Se deberá determinar si la causa de la reacción adversa se relacionó con el medicamento en estudio, con tratamiento medicamentoso concomitante, con la enfermedad subyacente, con la combinación de estos factores o si se ignora.

Se seguirá cuidadosamente a los pacientes con una reacción adversa para establecer el resultado, si ésta es seria y pueda estar relacionada con SECRETINA, se suspenderá el estudio inmediatamente.

Se preparará un reporte escrito con los detalles de la reacción adversa. Las formas se enviarán al monitor

del estudio de HRPI, para que sean posteriormente enviadas a la Federal Drugs Administration (FDA). El reporte incluirá fecha en que se presentó, severidad, duración, relación con el medicamento en estudio; si se suspendió el medicamento, el tratamiento dado y los resultados.

- Abastecimiento y Almacenamiento del Medicamento

HRPI abastecerá la SECRETINA (HOE 069) en ampollitas que contienen 200 UC de SECRETINA, 20 mgs de glicina y 2.5 mgs de polipéptidos unidos por enlace cruzado a gelatina.

A cada ampollita de HOE 069 o de placebo, acompaña otra ampollita que contiene 1 ml de cloruro de sodio isotónico.

El medicamento deberá de conservarse en refrigeración (menor a 8 grados centígrados).

- Reconstitución del medicamento

Se requiere el contenido de dos ampollitas para una infusión de 12 horas. El material de las dos ampollitas asignadas, se disuelve en 1 ml de cloruro de sodio isotónico cada una. El material disuelto se agrega a la solución a infundir, que consiste en 230 ml de solución salina isotónica mas 20 ml de albúmina humana, agitando adecuadamente para una mezcla satisfactoria.

Se ha escogido el volumen de 250 ml para estandarizar el aporte de líquidos a infundir con SECRETINA y placebo.

Los pacientes recibirán por lo tanto, 250 ml de solución cada 12 horas durante 48 horas, esto da un total de cuatro infusiones diferentes durante el periodo de estudio (1 000 ml).

ES OBLIGATORIO EL USO DE BOMBA DE INFUSION; LA TASA DE DEBE  
INFUSION SERA DE 0.35 ml POR MINUTO.

ESTA TESIS NO DEBE  
SER DE LA BIBLIOTECA

- Análisis de los datos

Se examinarán las variables de fondo seleccionadas para caracterizar a los pacientes elegibles para los a nálisis de eficacia.

Se tabulará la incidencia de reacciones adversas.

Se compararán los resultados de laboratorio, después de clasificar dichos resultados en clínicamente normales y clínicamente anormales. Se prepararán las tabu laciones para los exámenes físicos, signos vitales y la información de medicamentos concomitantes.

Se realizará un análisis preliminar para determinar si es posible agrupar los resultados, en cuanto a eficacia obtenidos por diferentes investigadores en forma individual.

Se determinarán las respuestas de eficacia y se compararán para cada sitio de sangrado y para ambos grupos de tratamiento, de la manera siguiente:

- 1.- Tiempo de cese del sangrado.
- 2.- Proporción de pacientes en los que se detuvo el sangrado sin recurrencia durante las primeras 48 horas.
- 3.- Proporción de pacientes en los que el sangrado cesó al final de las primeras 48 hrs de tratamiento.
- 4.- Proporción de pacientes en los que el sangrado cesó, en determinado momento durante el periodo de -- tratamiento y en quienes no recurrió el sangrado - durante los dos días del periodo de observación.

Las mediciones de eficacia que sean categóricas, serán analizadas por el método de Mantel-Haenszel o el método de Grizzle-Starmer-Koch.

## BIBLIOGRAFIA

---

- 1.- Protell R.L. , Silverstein F.E. , Gilbert D.A. , et al. Severe Upper Gastrointestinal Bleeding, Part I: Causes, Pathogenesis and Methods of Diagnosis  
Clinics in Gastroenterology 10 (1): 17-26, 1981.
- 2.- McDonald A.S. , Pyne D.A. , Freeman A.N. et al.  
Upper Gastrointestinal Bleeding in the Intensive Care Unit  
Can J Surg 21 (1): 81-83, 1983.
- 3.- Anand C.S. , Tandon B.N. and Nundy S.  
The causes, management and outcome of upper gastrointestinal haemorrhage in an Indian hospital  
Br J Surg 70: 209-211, 1983.
- 4.- Clement D.J. , Meyer G.W.: Peptic Ulcer Disease - Part I.  
Practical Gastroenterology VII (2): 52-60, 1983.
- 5.- Garcia M.P. , Mart E. , Villalobos J.J. :  
Epidemiología de la Ulcera Péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición  
Rev Invest Clin (Mex) 33: 163-168, 1981.
- 6.- Cutler J.A. , Mendeloff A. I. : Upper Gastrointestinal --- Bleeding, Nature y Magnitude of the problem in the U.S.  
Digestive Diseases and Sciences 26 (7): 90-95, 1981.
- 7.- Myren J. : The Natural History of Peptic Ulcer - Views in the 1980s. Scand J Gastroenterol 18: 993-997, 1983.
- 8.- Larson D.E. , Farnell M.B. , Jones R. : Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Mayo Clin Proc 58: 371-387, 1983.
- 9.- Pingleton S.K. : Treating the patient with upper gastrointestinal hemorrhage. Geriatrics 38 (8): 61-72, 1983.
- 10.- Silverstein F. E. , Feld A.D., Gilbert D.A. Upper Gastrointestinal Tract Bleeding: Predisposing factors, Diagnosis -- and Therapy. Arch Internal Med 141: 322-327, 1981.
- 11.- Moody F.G. , Cheung L. Y. : Stress Ulcers: Pathogenesis, - Diagnosis and Treatment. Surg Clin N A 56 (6): 1469-1478, 1976.

- 12.- Pingleton S.K. : Gastrointestinal Hemorrhage. Clin Med N A 67 (6) : 1215-1231, 1983.
- 13.- Kurata J.H. : Epidemiology of Peptic Ulcer Disease. Practical Gastroenterology VII (6): 13-17, 1983.
- 14.- Berilly M.H. , Wilmont C.B. : Acute Abdominal Emergencies during the first Weeks After Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil 65: 687-690, 1984.
- 15.- Schuster L.P. , Rowley H., Feinstein S. et al: Prospective Evaluation of the Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding after Admission to a Medical Intensive Care Unit Amer J Med 76: 623-630, 1984.
- 16.- Kumashiro R. , Pavlides C. A. , Kholoussy A.M. et al. Thrombotic Etiology of Stress Ulcers. Am Surg 49: 417-422, 1983.
- 17.- Rees M. , Bowen J.C.: Stress Ulcers during Live Escherichia Coli Sepsis. The Role of Acid and Bile. Ann Surg 195 (5): 646-654, 1982.
- 18.- Fleischer D. : Etiology and Prevalence of Severe Persistent Upper Gastrointestinal Bleeding. Gastroenterology 84: 538-543, 1983.
- 19.- Rasuli P. , Desmarais R. L. : Gastroduodenal Aneurysm: treatment by transcatheter embolization Can Med Assoc J 129: 581-583, 1983.
- 20.- Van Der Merwe C.F. and Blumberg L. : Leiomyoma of the duodenum as a cause of acute upper gastrointestinal bleeding. S Afr Med J 64: 288-290, 1983.
- 21.- Yang R. , Arem R. , Chan L. : Gastrointestinal Tract Complications of Diabetes Mellitus. Pathophysiology and Management. Arch Intern Med 144: 1251-1256, 1984.
- 22.- Saylor R.P. , Sarosdy M.F. , Wright L. F. : Hypercalcemia-Induced Gastrointestinal Bleeding after Renal Transplantation. Urology XXIV (4): 337-339, 1984.

- 23.- Sugawa Ch. , Benisheck J.L. and Walt A.J. : Mallory Weiss Syndrome. A Study of 224 patients. Am J Surg 145: 30-33, 1983.
- 24.- Langman M.J. , Coggon D., Spiegelhalter D. : Analgesic Intake and The Risk of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. Am J Med 74 (6): 79-82, 1983.
- 25.- Jones J.H. : Gastrointestinal problems in Pregnancy. The Practitioner 62 (4): 126-138, 1984.
- 26.- Dixon J.M. Armstrong C.P. , Duffy S.W. et al. : Upper Gastrointestinal Bleeding. A Significant Complication After Surgery for Relief of Obstructive Jaundice. Ann Surg 199 (3): 271-275, 1984.
- 27.- Guyton A.C. Tratado de Fisiología Médica, 6a. Edición. 1984, 957-962.
- 28.- Hirschowitz B.I. : Toward a rational treatment of duodenal Ulcer. S Afr Med J 65: 987-995, 1984.
- 29.- Sodeman W.A. : Fisiopatología clínica. 5a. edición 1978, 678-685.
- 30.- Venguer K.L. y Morales C.I. ; Utilidad de la pirenzepina en el tratamiento del STDA en la UTI. Tesis Recepcional 1983.
- 31.- Wilson D.E. , Kaymack C.H. : Prostaglandinas; efectos gastrointestinales y enfermedad ulcerosa péptica. Clin Med N A 1981 (4), 777-790.
- 32.- Iglesias M.C., Dourdourekas D. , Adomavicus J. et al. : Prompt Endoscopic Diagnosis of Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Its Value for Specific Diagnosis and Management. Ann Surg 189: 90-95, 1980.
- 33.- Morrisey J.F. : Clinical Approach to Diagnostic Endoscopy in Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding. Dig Dis Sciences 26: 6-10, 1981.

- 34.- Neeman A. Marks I.N. : Are Acid Secretory test of diagnostic value in Patients with benign-looking Gastric Ulcers ?  
South Afr Med Journal 65, 1012-1014. 1984.
- 35.- Dybdahl J. H. : Occult faecal Blood Loss Determined by a <sup>51</sup>Cr Method and Chemical tests in patients Referred for Upper Gastrointestinal Endoscopy.  
Scand J Gastroenterol 19, 235-244. 1984.
- 36.- Gregory P.B. , Kuaner M.C., Fogel M.R. et al.  
Upper Gastrointestinal Bleeding, Accuracy of Clinical diagnosis and Prognosis.  
Digest Dis Sciences 26, 65-69. 1981.
- 37.- Fiddian-Green R. G. , McGough E. , Pittenger G. et al. : Predictive value of Intramural pH And other Risk factors For Massive Bleeding from Stress ulceration.  
Gastroenterology 85: 613-620, 1983.
- 38.- Posner G.L. , Fink S.M. , Huded F.V. : Endoscopic Findings in Chronic Hemodialysis Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding.  
Amer Journal Gastroenterol 78: 720-722, 1983.
- 39.- Winzelberg G. , Froelich J.W., Mckusick K.A. et al. : Scintigraphic Detection of Gastrointestinal Bleeding: A Review of Current Methods  
Amer Journal Gastroenterol 78: 324-327, 1983.
- 40.- Karvonen A.L. , Sipponen P., Lehtola J.  
Gastric Mucosal Erosions.  
Scand J Gastroenterol 18: 1051-1056, 1983.
- 41.- Boom R. , Ortiz O. , Gil D. y cols.  
Diagnóstico de hipertensión porta y/o insuficiencia hepática en pacientes con hemorragia de tubo

- digestivo alto utilizando análisis de regresión logística.  
Rev Gastroenterol (Mex) 49: 91-95, 1984.
- 42.- Lundell L.  
Determination of Fibrin-Fibrinogen Degradation products in Gastric Aspirate from Patients with Upper Gastrointestinal Haemorrhage.  
Scand J Gastroenterol 18: 337-341, 1983.
- 43.- Adami H.O. , Agenas I. , Gustavsson S. et al.  
The Clinical Diagnosis of "Gastritis".  
Scand J Gastroenterol 19: 216-219, 1984.
- 44.- Sarosiek J. , Slomiany B.L. , Swierczek J. et al. :  
Effect of Acetyl Salicylic Acid on the constituents of the Gastric Mucosal Barrier.  
Gastroenterol 19: 150-153, 1984.
- 45.- Karvonen A.L. Sipponen P. , Lehtola J. et al.  
Gastric Mucosal Erosions.  
Scand J Gastroenterol 18: 7s-11s, 1983.
- 46.- Samloff A.M.  
Inhibition of Peptic Aggression by Sucralfate.  
The view from the Ulcer Crater.  
Scand J Gastroenterol 18: 1051-1056, 1983.
- 47.- Leroux P. , Farley A. , Archambault A. et al. :  
Effect of Ranitidine on Healing of Peptic Ulcer:  
A 2- Months Study.  
Amer J Gastroenterol 78: 227-230, 1983.
- 48.- Feldman M.  
Drug Therapy of Peptic Ulcer Disease.  
Practical Gastroenterol VII: 18-35, 1983.
- 49.- Barer D. , Ogilvie A. , Henry D. et al.  
Cimetidine and Tranexamic acid in the treatment of Acute Upper Gastrointestinal Tract Bleeding.  
New Eng J Med 308: 1571-1575, 1983.
- 50.- Petengell K.E. and Manion G.L.

- Cytoprotective agents in Duodenal Ulcers Unhealed by H2 receptor antagonists.  
South Afr Med J 65: 1024-1027, 1984.
- 51.- O,keefe S.J. , Spitaels J.M. , Manion G. et al.  
Double blind Cimetidine-controlled Trial of Miso-  
prostal in the Treatment of Duodenal and Gastric  
ulcers.  
South Afr Med J 65: 1020-1022, 1984.
- 52.- Butson A. R.  
The clinical Use of Antishock Trousers.  
Can Med Assoc J 128: 1428-1430, 1983.
- 53.- Movawad E. , Deloof T. , Gewtte F. et al.  
Open trial of Cimetidine in the Prevention of --  
Upper Gastrointestinal Haemorrhage in Patients -  
with severe Intracranial Injury.  
Acta Neurochirurgica 67: 239-244, 1983.
- 54.- Khan F. , Parek A. , Patel S. et al.  
Results of Gastric neutralization with Hourly An-  
tacids and Cimetidine in 320 Intubated Patients.  
Chest 79: 409-412, 1981.
- 55.- Santos J. E. , Bremner C.G. , Allen C. et al.  
Ranitidine in the Control of Acute Upper Gastroin-  
testinal Haemorrhage.  
South Afr Med J 65: 1005-1008, 1984.
- 56.- Isenberg J.I. , Peterson W.L. , Elashoff J. et al.  
Healing of Benign Gastric Ulcer with low-dose An-  
tacid or Cimetidine.  
New Eng J Med 308: 1319-1324, 1983.
- 57.- Coraggio F. , Scarpattoo P. , Lombardi S. et al.  
Somatostatine and Ranitidine in the Control of Ia-  
trogenic haemorrhage of the Upper Gastrointestinal  
Tract.  
British Med J 289: 224-226, 1984.

- 58.- Wormsley K. G.  
Long-term treatment of Duodenal Ulcer.  
South Afr Med J 65: 224-227, 1984.
- 59.- Garza Elizondo M.A.  
La función de los receptores de la histamina H1 y H2 en la respuesta inmune.  
Rev Invest Clin (Mex) 33: 213-219, 1981.
- 60.- Halter F.  
The other Option in Peptic Ulcer Therapy.  
South Afr Med J 65: 996-1000, 1984.
- 61.- Zuckerman G. , Welch R. , Douglas A. , et al.  
Controlled Trial of Medical Therapy for Active Upper Gastrointestinal Bleeding and Prevention of Rebledding.  
Amer J Med 76: 361-366, 1984.
- 62.- Sedman A.J.  
Cimetidine- drugs Interactions.  
Amer J of Med 76: 109-113, 1984.
- 63.- Greene W.L. Bollinger R.R.  
Cimetidine for Stress-ulcer Prophylaxis.  
Crit Care Med 12: 571-575, 1984.
- 64.- Maldonado M.A. , Morales Camporredondo I.  
Valoración de la Cimetidina en la Profilaxis del Sangrado de Tubo Digestivo Alto en los Pacientes Graves. Tesis Recepcional, 1980.
- 65.- Gutiérrez E. C. , Morales Camporredondo I.  
Efectividad de algunos Métodos Terapéuticos para el Control del Sangrado de Tubo Digestivo Alto - en el Paciente Grave. Tesis Recepcional, 1980.
- 66.- Segovia G. H. , Morales Camporredondo I.  
Determinación de la Utilidad de Administración de Cimetidina en Enfermos Graves y su Correlación -- con los Factores de Riesgo. Tesis Recepcional, -- 1982.

- 67.- González A. H. , Morales Camporredondo I.  
Determinación de la Utilidad de Administración  
Profiláctica de Cimetidina en Enfermos Graves  
y su Correlación con los Factores de Riesgo.  
Tesis Recepcional, 1983.