

11227
201.64.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO

"LA RAZA"

"EFECTO DE LA FIEBRE SOBRE EL VACIAMIENTO GASTRICO Y LA GASTRINA"

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a:

DR. JUAN LUIS SALGADO LOZA

Asesor de Tesis:

DR. SERGIO ISLAS ANDRADE



México, D. F.

1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
OBJETIVO	10
PLANTEAMIENTO	11
HIPOTESIS	12
MATERIAL Y METODOS	13
RESULTADOS	14
DISCUSION	17
BIBLIOGRAFIA	18

RESUMEN

Se estudió el efecto de la fiebre sobre el vaciamiento gástrico y los niveles séricos de gastrina. Se seleccionaron ocho pacientes con fiebre sin alteraciones en el vaciamiento gástrico, a los cuales se les determinó con muestras sanguíneas gastrina 17 sérica. Se efectuó medición del vaciamiento gástrico por medio de la gamagrafía administrando alimento marcado con coloide de azufre Tc99m. Estas determinaciones se hicieron en ayuno, durante la fiebre y en un período afebril espontáneo en cada paciente. Se obtuvo vaciamiento gástrico de 55 ± 22 minutos en estado afebril y aumentó a 118 ± 5 min., durante la fiebre (p.001). La gastrina sérica sin fiebre fue de 47.7 ± 13 pg/ml y con fiebre disminuyó a 30 ± 7 pg/ml (p.002). Por lo anterior concluimos que el vaciamiento gástrico se retarda durante la fiebre y este aparentemente no es dependiente de gastrina.

F I E B R E

La temperatura corporal es controlada en la región preóptica anterior de el hipotálamo (organum vasculosum laminae terminalis) donde existen neuronas termo-sensibles que se cargan de acuerdo con la temperatura del flujo sanguíneo regional, por medio de éstos impulsos producen vasoconstricción ó dilatación que contribuye a la producción ó pérdida de calor.

Otro factor importante es la presencia de un ciclo circadiano diario y particular, independiente de el ambiente y que se mantiene a pesar de los cambios en la temperatura corporal.

La fiebre es definida como una elevación controlada de la temperatura corporal, arriba de el rango normal que produce un ascenso de el nivel térmico hipotalámico, por lo que un paso fundamental para el desarrollo de fiebre es la capacidad del pirógeno para producir metabolitos del ácido araquidónico hipotalámico que elevan el nivel térmico en hipotálamo.

Es importante además en la génesis de la fiebre que los mecanismos periféricos de regulación de el calor esten intactos.

Se han demostrado múltiples sustancias conocidas como pirógenos exógenos ó endógenos que inducen la fiebre, actuando sobre el centro termoregulador; éstos pirógenos pueden actuar directamente sobre el hipotálamo ó sobre las células de el huesped para provocar la formación de mayor cantidad de pirógeno.

Se ha establecido como pirógeno endógeno a la Interleucina I (IL 1), al factor de necrosis tumoral ó caquectina (FNT) y al Interferon (INF). Estos producen alteraciones en las células endoteliales que sintetizan PGE 2 y PGI 2 y desencadenan la cascada que provoca inflamación celular, congestión vascular y la formación de coágulo.

La liberación de IL I induce también elevación de PGE 2 a -

nivel hipotalámico elevando el termostato y desencadenando la fiebre.

La IL 1 tiene dos formas genéticas: la IL1 Alfa que se demostró en la línea celular de macrófagos murinos P388 D; - es un polipéptido de 31 Kdalton y un pI de 5; la IL1 beta encontrada primero en monocitos sanguíneos con peso de 31 kdalton y un pI de 7; ambas IL son prácticamente idénticas en sus acciones y sólo se supone que la alfa es más potente que la beta.

La IL1 virtualmente actúa sobre todos los sistemas de el - organismo, es producida por células fagocíticas del hígado, queratinocitos, células epiteliales corneales y gingivales, células mesangiales renales y astrocitos cerebrales, actuando la IL1 producida por éstos dentro de sus tejidos.

A nivel de médula ósea produce un aumento en el número e - inmadurez de los neutrófilos; éstos son además hiperactivos metabólicamente y sufren quimiotaxis mediada por IL1; provoca liberación de lactoferrina que contribuye a la anemia de las enfermedades inflamatorias.

En el hígado se incrementa la producción de proteínas de - fase aguda (haptoglobina, inhibidores de proteasa, componentes del complemento, ceruloplasmina, fibrinógeno, proteína A de amiloide, proteína C reactiva) y se disminuye la síntesis de albumina. Durante la fase aguda se ha demostrado aumento de la producción de PGE2 y degradación proteica en el tejido muscular; la elevación de PGE2 produce finalmente fiebre por su efecto hipotalámico. Existe también elevación de insulina, glucagón, hormona de crecimiento, tirotrófina y vasopresina como respuestas anabólicas en ésta, que es catabólica por excelencia. El efecto de IL1 sobre linfocitos T promueve la producción de linfocinas principalmente IL2 que -- envía señales de crecimiento clonal a células T ayudadoras,

supresoras, citolíticas y células "killer"; sobre las células B actúa provocando proliferación y producción de anticuerpos; en el cerebro se demostró inducción de sueño de onda lenta, tal vez por mediación con el factor S que puede ser liberado por astrocitos.

En conclusión la IL 1 es la orquestadora de un mecanismo en el que se pretende que exista un sustrato energético óptimo para sostener las necesidades corporales, aunque esto obliga a la catábolía por un lado y a la tendencia de la reducción de actividad física como un medio de ahorro energético (V.G. degradación proteica, e inducción del sueño y anorexia).

El factor necrosis tumoral (FNT) comparte prácticamente todas las funciones de la IL 1, excepto la activación de linfocitos, citotoxicidad a células B pancreáticas y liberación de ACTH; tiene un efecto directo sobre células tumorales y es producido por macrófagos. Su producción es estimulada por endotoxina y se considera como inductor de IL 1. Es reconocido como pirógeno endógeno por su capacidad para actuar directamente sobre el hipotálamo.

El interferón, al igual que IL 1 y FNT tiene la facultad de provocar fiebre al ser inyectada a humanos en dosis de 0.1 a 1 microgramo/kg por lo que se necesita una dosis mucho más grande de ésta para el desarrollo de fiebre en comparación con otros pirógenos. Su mecanismo de acción es mediado por la producción de PGE2 en hipotálamo. Existen diferentes tipos de interferón, estos tienen especificidad de especie. En el humano el IFN alfa estimula producción de PG en hipotálamo y tercer ventrículo. El interferón beta es menos pirógeno que el alfa y también produce PG. El interferón gama también induce fiebre, sin embargo, esta es mediada por la formación de IL 1 a través de endotoxinas.

Otras linfocinas como la IL2, también pueden provocar fiebre, al mismo tiempo produce aumento de HC, PRL, ACTH y PCR. Se cree que la IL2 aumenta el IL 1 y FNT en células mononucleares lo que da por resultado mayor cantidad de pirógeno y endógeno.

Otras citocinas como el factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (FECGM) inducen la formación de IL 1, además de formar células en la médula ósea, sin embargo, su potencial es mínimo aún en grandes dosis en cuanto a producción de IL 1 se refiere.

Recientemente se ha demostrado que el pirógeno endógeno es capaz de formar más pirógeno endógeno, V.G. IL 1 induce IFN beta, IL 1 y FNT, FNT induce IL 1.

Para el control de la secreción de IL 1 se ha encontrado que la PGE2 provoca disminución de esta por medio de AMP cíclico con un efecto de retroalimentación negativa. Así mismo, se ha demostrado una sustancia en orina que inhibe la acción de -- IL 1.

Se ha observado elevación importante de ACTH (1-24) durante la fiebre, tal vez por efecto directo de IL 1 a nivel de hipófisis en células productoras de corticotropina o en hipotálamo vía factor de liberación de ACTH, como parte de la respuesta normal del individuo a los estímulos antígenicos, lo que por efecto inmunosupresor crearía disminución de IL 1, IL2, INF y otras citoquinas, formando así un sistema de retroalimentación negativa, que limitaría efectos indeseables de interleucinas, al mismo tiempo la IL 1 evita inmunosupresión sostenida mediada por corticoesteroides.

Otros neuropeptidos implicados en la termoregulación han sido estudiados, entre estos la melatonina (1-13) fragmento aminoácido de ACTH, sustancia formada en la glándula pineal que es considerada como "transductor" neuroendocrino. La melatonina tiene propiedades inmunomoduladoras que evitan la supresión inmune promovida por ACTH por medio de un aumento en la masa -- esplénica y se ha supuesto que estos cambios son mediados por peptidos opioides (betaendorfina, encefalinas, naloxonas) ya que estos tienen diferentes acciones de acuerdo a su estructura y a la especie donde se estudie. En general estas substan

cias con hipertermisantes. Así mismo, se comprobó que la ACTH inhibe la melatonina, lo que establecería una retroalimentación entre estas hormonas también.

Así pues, estos dos neuropeptidos se han visto implicados en la genesis de la fiebre, al fomentar hipotermia con la aplicación central o periférica a través de mecanismos en SNC.

Otras sustancias involucradas en el control de la temperatura son:

Arginina vasopresina, durante la fiebre los niveles séricos de esta hormona disminuyen, sin embargo, no es capaz de suprimir la fiebre al ser inyectada en ratas, por lo que su papel como antiperético esta aún en discusión.

TRH, tiene un efecto hipertermico mediado por catecolaminas y con acción sobre vias termoelectoras.

Neuretensina, induce hipotermia aún cuando no se ha dilucidado el mecanismo por el cual se crea este efecto e incluso se ha dudado su participación en la termoregulación.

Bombesina, tiene una respuesta hipotermisante al parecer mediada por cambios en la conducta y reduce el control térmico.

Colecistocinina y Dopamina: tienen diversos efectos en la temperatura de acuerdo con la especie, por lo que no se ha definido su papel en la termoregulación.

Así pues, la termoregulación y la producción de fiebre implican un intrincado mecanismo que envuelve multiples sistemas; hasta el momento no se ha determinado el verdadero papel de multiples sustancias dentro de estas regulaciones

VACIAMIENTO GASTRICO

El estómago puede ser dividido en dos compartimientos funcionales: el estómago proximal que corresponde al almacenamiento de alimento (fondo y cuerpo superior) y el estómago distal que es el responsable de la digestión de alimento (cuerpo distal y antro).

El vaciamiento gástrico depende del volumen intragástrico, composición y cantidad del contenido, hormonas gastrointestinales y conducción eléctrica gástrica.

Los líquidos son vaciados por medio de un gradiente de presión entre el estómago y el duodeno. El gradiente intragástrico es determinado por las contracciones del estómago proximal que son de dos tipos: lentas, sostenidas y rápidas fálicas que son mediadas por neuronas vagales con respuesta colinérgica, adrenergica y parcialmente dopaminérgica. Estas contracciones son controladas a través de un sistema --vagal inhibitorio y por la colecistocinina que inhibe la --contracción lenta. Así pues, el estómago proximal es el --responsable del vaciamiento de líquidos.

Los sólidos son vaciados al ser transformados a líquidos 5 partículas de menos de dos milímetros y el estómago distal es el responsable de su vaciamiento por medio de un sistema de ondas lentas o marcapaso situado en la curvatura mayor --a nivel del cuerpo superior, que se propaga hasta el píloro. Esté determina la frecuencia y velocidad de las contra --cciones del estómago distal. Normalmente estas tienen una frecuencia de 3-4 ciclos/minuto y son consideradas ondas pe --ristálticas y van aumentando en amplitud de velocidad en for --ma distal, lo que se traduce en un transporte del alimento. Al llegar al antro provocan que el píloro se cierre y las --partículas sólidas regresen al antro donde son mezcladas y trituradas hasta hacerlas líquidas para su paso al duodeno. Este sistema también es controlado en forma neural que invo --lucra vías vagales y simpáticas y hormonal por medio de gas --trina que incrementa la frecuencia de descarga del marcapa --so con un efecto neto de retardo en el vaciamiento gástrico

Los sólidos no digeribles en el estómago, son vaciados por medio del complejo motor migratorio o complejo mioeléctrico interdigestivo que va desde el estómago proximal hasta el intestino delgado durante los períodos de ayuno. Esta compuesto por cuatro fases:

Fase 1.- Inactividad motora con contracciones ocasionales, duración 40 a 60 minutos.

Fase 2.- Contracciones peristálticas intermitentes, duración 30 a 45 minutos.

Fase 3.- Contracciones peristálticas hasta tres por minuto de acuerdo a marcapaso, duración 5 a 15 minutos. En esta fase el píloro permanece abierto durante el ayuno y los sólidos pueden salir del estómago.

Fase 4.- Transición entre fase 3 y fase 1.

Se ha propuesto que la periodicidad de estos complejos esta mediada por señales del SNC y por motilina que inician los potenciales y gastrina que inhibe los ciclos electromecánicos durante el ayuno.

Otros factores que afectan el vaciamiento gástrico son el volumen gástrico (mayor volumen, mayor vaciamiento); composición del volumen gástrico (mayor acidez, mayor osmolaridad, menor vaciamiento) mediado por receptores intestinales no bien estudiados.

Para medir el vaciamiento gástrico se han empleado técnicas de intubación, radiográficas y radioisotópicas.

El método radioisotópico es el único que puede valorar el vaciamiento sin intervenir en el y con Tc 99m se ha evitado que la radioactividad se fije a células estomacales con lo que el factor de error se ha limitado casi totalmente.

GASTRINA

La gastrina es codificada por RNAm dentro del DNA, formando un péptido pre-pro-gastrina de 101 aa. Por medio de alfa --amidación y un proceso postranslocacional forma progastrina que finalmente produce gastrina grande (G34) y gastrina pequeña (G 17). Existen además otros péptidos de menor importancia como la G 14 o minigastrina.

La liberación de gastrina es regulada en forma positiva estimulando su secreción por las proteínas digeridas, calcio intragástrico y la alcalinidad dentro de la luz intestinal. Neuralmente, es estimulada por el vago a través del péptido liberador de gastrina y la bombesina. Otro mecanismo de estimulación es la liberación de catecolaminas.

Las secreciones es inhibida por acidez estomacal y PGE dentro de la luz gástrica, el vago por medio de somatostatina y --oxintona y en forma endocrina por VIP y secretina.

Las acciones de la gastrina en forma primaria son aumento de la secreción ácida, estimulación del crecimiento oxintico y contracción del músculo liso antral; en forma secundaria hay aumento de la secreción de pepsina, del factor intrin--seco y del flujo sanguíneo a la mucosa.

Fuera del tubo digestivo produce estimulación de la secreción pancreática, contracción de la vesícula biliar, aumento de la motilidad del intestino y la regulación de la liberación de glucosa estimulada por insulina.

La acción de la gastrina es mediada por receptores en las células parietales, al ligarse a este produce que el difosfato de fosfatidilinositol asociado a membrana se convierta a 1, 4, 5 trifosfato que se liberará al citoplasma. Esté activa la bomba de K-Ca que provoca salida de calcio del retículo endoplasmático rugoso en intercambio con el potasio, aumentando el calcio citoplasmático, que al acoplarse con proteína G activa la fosfolipasa C que provoca liberación de diacilglicerol y liberación de IP_3 .

OBJETIVO

Demostrar el efecto de la fiebre sobre el vaciamiento gástrico y los niveles séricos de gastrina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la fiebre suceden fenómenos acompañantes del cuadro clínico productor de ésta, que están directamente relacionados y forman parte del síndrome febril, como la astenia, la adinamia, la náusea, el vómito, anorexia, la cefalea, el escalofrío, etc. Estas manifestaciones se han atribuido a los niveles séricos de péptidos y leucinas circulantes durante la fiebre como parte de los efectos catabólicos. Hasta ahora, no se ha establecido el fundamento para explicar la anorexia, la náusea y el vómito. En animales se demostró una -- disminución en el vaciamiento gástrico que podría ser el -- responsable de estos síntomas. En humanos, este efecto no -- ha sido verificado, de igual manera, si pensamos que el vaciamiento se retarda, que hormonas podrían ser las encargadas de ello. La gastrina forma parte importante de la regulación hormonal del vaciamiento gástrico y es por esto que se pretende verificar cuál es su respuesta durante la fiebre y si hay en humanos también retraso en el vaciamiento gástrico.

HIPOTESIS

Durante la fiebre el vaciamiento gástrico en pacientes sin alteraciones que comprometan esta función, se encuentra prolongado y probablemente el efecto sea dependiente de los niveles séricos de gastrina sérica, por lo que estos deberán elevarse. Estas alteraciones regresan a la normalidad cuando la fiebre cede.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron pacientes que tuvieron fiebre de 38° C o mayor atendidos en el departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", que no tuvieron alteración en el vaciamiento gástrico y de acuerdo a los siguientes criterios de exclusión: pacientes que no aceptan el estudio, pacientes con úlcera péptica activa o bajo -- tratamiento, pacientes con neoplasias gástricas o antecedentes de ella, sujetos mayores de 60 años, antecedentes de cirugía gastrointestinal previa, pacientes que reciben drogas con efectos colinérgicos, anticolinérgicos o beta estimulantes, - pacientes con nefropatía y niveles séricos de creatinina mayores de 5 mg, pacientes con alteraciones electrolíticas, pacientes con neuropatía visceral o periférica, pacientes con - alteraciones en la motilidad gastrointestinal y pacientes con endocrinopatías.

A estos pacientes se les tomo muestra sanguínea para determinar gastrina 17 sérica por radioinmunoensayo (CIS, Compagnie ORIS Industrie, S. A.), que verifica los niveles séricos de - ésta sin reacción cruzada con otras gastrinas y con un coeficiente de variación intraensayo de 3.5%. Esta muestra se tomo durante el período febril y afebril, a las 8:00 Hrs. A.M., y en ayuno. También, se les determinó el vaciamiento gástrico mediante gamagrafía del estomago obteniendose imagenes secuenciales y delimitandose áreas de interes, de las que se toma--

ron cuentas radioactivas () en un tiempo de 20 segundos, a los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 120, 180 y 240 minutos. Con los resultados se hizo una curva de actividad contra tiempo para --- transpolar el tiempo de vaciamiento de cada paciente posterior a la ingestión de comida marcada con coloides de azufre con ^{99m}Tc (600 uCi) (1 vaso de leche y 2 rebanadas de pan) = 274 - Kcal) ().

Se utilizó una gammacámara SIEMENS SCINTIVIEW SP, de amplio campo de visión con colimador paralelo de propósitos múltiples y detector ZLC 370 C.

El vaciamiento fué medido a las 8:30 Hrs. A.M., durante el período febril y afebril, encontrándose los sujetos en ayuno.

Se consideró como control de pacientes durante el período afebril y como problema al mismo paciente con fiebre.

Los resultados se expresan en pg/ml en el caso de la gastrina y en minutos para el vaciamiento gástrico. Los datos clínicos relevantes de cada paciente se obtuvieron de los expedientes - clínicos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con prueba t pareada y U de Mann-Whitney, todos los pacientes fueron incluidos en este análisis. Se consideró significativa una p menor de .05.

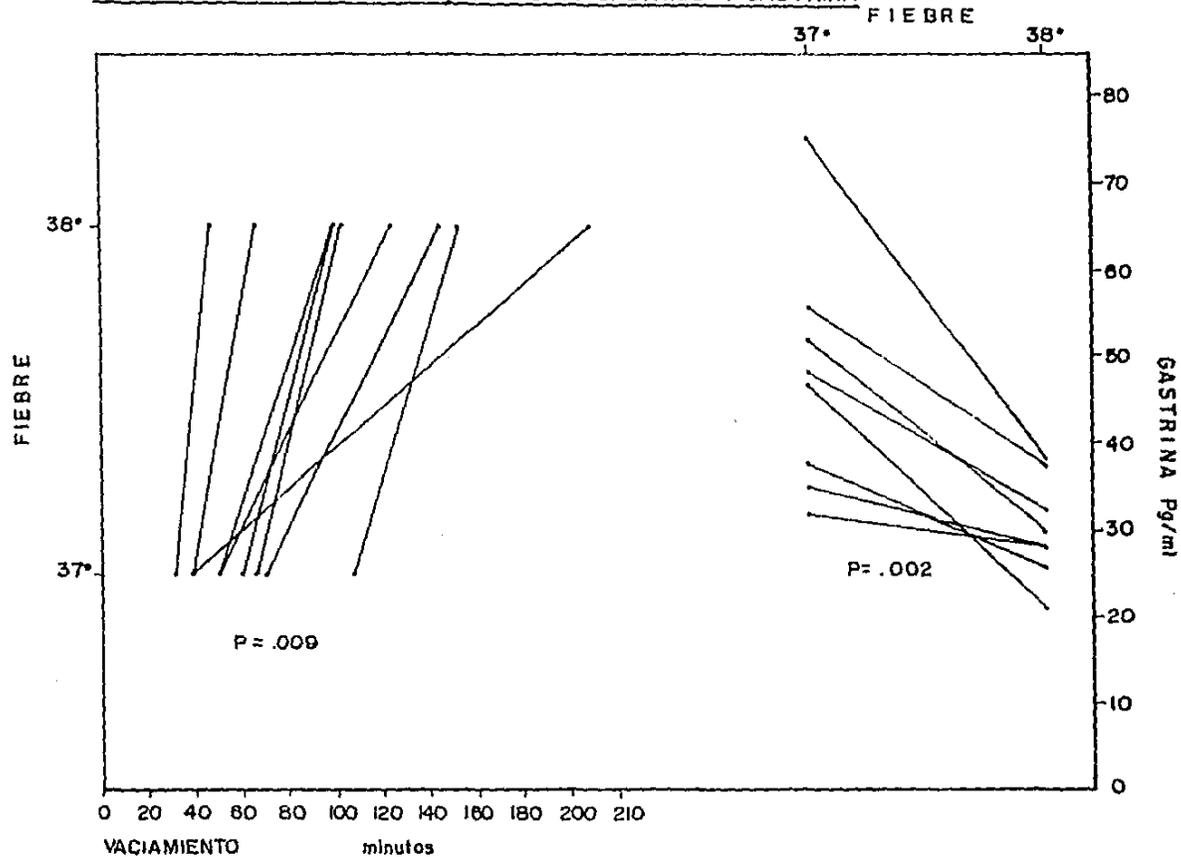
RESULTADOS:

Se estudiaron ocho pacientes, cuatro hombres y cuatro mujeres, con edad media 34 años (17-59 años) que reunieron los criterios de inclusión. La fiebre fue producida por linfoma de Hodgkin, Estadio 1 (cadenas cervicales) en 2 casos, CA -- broncogenico en dos casos, SIDA, garingoamigdalitis, hepatitis por salmonella y linfadenopatía angioinmunoblástica una cada una. Todos los pacientes tuvieron temperatura igual o mayor a 38° C y periodos de normotermia espontánea posteriores.

El tiempo promedio de vaciamiento gástrico durante el periodo febril fue de 118 ± 54 min. (47 - 209 min.) contra 55 ± 22 -- min. (31 - 107 min.) durante el periodo afebril ($t = 3.5283$ p .001, $U = 9$ p .007). La gastrina sérica tuvo niveles de 47.7 ± 13 pg/ml (32 - 75 pg/ml) cuando no hubo fiebre y de 30 ± 5.7 pg/ml (21 - 37 pg/ml) durante la fiebre ($t = 4.71$ p .002 $U = 6$ p .002).

Estos cambios se demostraron en todos los pacientes de manera constante durante la fiebre, en el periodo afebril el vaciamiento gástrico volvió a la normalidad (55 minutos) menos en un caso y la gastrina aumento nuevamente, esta hormona se mantuvo en los dos periodos dentro de límites normales. (28-115 pg/ml) (fig. 1 y cuadro 1).

PACIENTES CON Y SIN FIEBRE VACIAMIENTO GASTRICO Y GASTRINA



EDAD	SEXO	ENFERMEDAD SUBYACENTE	VACIAMIENTO GASTRICO		GASTRINA	
			F	SF	F	SF
58	M	CA Broncoogénico	66	38	30	52
28	F	Hepatitis por Salmonella	209	39	25	37
50	M	CA Broncoogénico	103	66	21	46
25	M	SIDA	47	31	37	55
17	F	Linfadenopatía Angioinmunoblástica	153	107	32	48
59	M	Linfoma de Hodgkin	100	60	28	35
22	F	Faringoamigdalitis	145	70	28	32
19	F	Linfoma	124	50	38	75
			118±54 *	55±22 *	30±5 *	47±13 *

Características clínicas, enfermedades productoras de fiebre y valores del vaciamiento gástrico y gastrina durante la fiebre y en período afebril. F = febril; SF = sin fiebre. Vaciamiento gástrico en minutos gastrina en pg/ml. * $p < .009$ * $p < .002$

DISCUSION:

El vaciamiento gástrico es controlado por ondas peristálticas a nivel del fondo gástrico y por el "marcapaso gástrico" a nivel del cuerpo gástrico; de aquí surge el complejo motor - migratorio que también induce vaciamiento. La gastrina actúa en ambos sistemas aumentando la frecuencia de contracción con un efecto neto de retardo en el vaciamiento gástrico (4). Durante la fiebre se demostró un incremento significativo del vaciamiento gástrico pero que es evidente no puede ser mediado por gastrina ya que si este fuera el mecanismo, entonces, la gastrina debía aumentar su nivel sérico. Suponemos que el retardo puede ser mediado, tal vez por efecto directo del pirógeno endógeno sobre el SNC con liberación del PGE2 que retarda el vaciamiento gástrico ó por elevación de colecistocina, que también reduce la velocidad del vaciamiento.

Ahora bien, ¿Por que disminuye la gastrina?, probablemente -- este fenómeno sea debido a la liberación de somatostatina durante la fase aguda ó como efecto secundario a la liberación de PGE2 inducido por interleucina 1 que se sabe son inhibidores de la secreción de gastrina y que se elevan durante la -- fiebre.

Sea cual sea el mecanismo propiciador de estos efectos, es -- evidente que se necesita mayor investigación sobre la acción de otras hormonas y sistemas neurológicos que regulan el vaciamiento gástrico.

Podemos concluir que durante la fiebre, el vaciamiento gástrico se encuentra retardado en humanos y este efecto no parece -- ser mediado por gastrina 17, sin embargo, también reconocemos que sólo se efectuó una determinación basal de gastrina en cada período y no tenemos determinaciones seriadas que permitan un mayor análisis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dinarello CA. INTERLEUKIN-1 AND THE PATHOGENESIS OF THE ACUTE PHASE RESPONSE N Engl J Med 1984;311:1413-18.
- 2.- Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. NEW CONCEPTS ON THE PATHOGENESIS OF FEVER. Rev Infect Dis 1988;10:168-89.
- 3.- Lipton JM, Clark WG. NEUROTRANSMITTERS IN TEMPERATURE CONTROL. Ann Rev Physiol 1986;48:613-23.
- 4.- Maestroni GJM, Conti A, Pierpaoli W. THE PINEAL GLAND - AND THE CIRCADIAN, OPIATERGIC, IMMUNOREGULATORY ROLE - OF MELATONIN. Ann NY Acad Sci 1987;67-77.
- 5.- Lipton JM Glyn Jr, Zimmer Ja. ACTH AND ALFA MELANOTROPIN IN CENTRAL TEMPERATURE CONTROL. Federation Proc 1981;40: 2760-2764.
- 6.- Holdeman M, Khorram o, Samson WK, Lipton JM. FEVER SPECIFIC CHANGES IN CENTRAL MSH AND CRF CONCENTRATIONS. Am J Physiol 1985;248:R125-R129.
- 7.- Del Rey A, Besedowsky M, Sorkin E, Dinarello CA. INTERLEUKIN-1 AND GLUCOCORTICOID HORMONES INTEGRATE AN IMMUNOREGULATORY FEEDBACK CIRCUIT. Ann Ny Acad Sci 1987;85-90.
- 8.- Van Miert A. FEVER AND GASTRIC FUNCTION. in Lipton VM. FEVER. New York, Raven Press. 1980:57.
- 9.- Islas S, Paredes L, Frati A. EFECTO DE LA FIEBRE EN EL VACIAMIENTO GASTRICO. Tesis de Postgrado 1987.
- 10.- THE PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF GASTRIC EMPTYING IN HUMANS. Gastroenterology 1984;86:1592-1610.
- 11.- Fed Prog 1985;44:2897-901.
- 12.- Chaudhuri TK. USE OF ^{99m}Tc-DTPA FOR MEASURING GASTRIC EMPTYING TIME. J Nucl Med 1974;15:391-5.
- 13.- Tothill P, McLoqlin GP, Heading RC. TECHNIQUES AND ERRORS IN SCINTIGRAPHIC MEASUREMENTS OF GASTRIC EMPTYING. J --- Nucl Med 1978;19:256-61.