

34

11224



Universidad Nacional Autónoma de México

3
1ej.

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Hospital Colonia de los F.F.C.C.N. de M.

**VALORACION DE LA CIMETIDINA EN LA PROFILAXIS
DEL SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO
EN LOS PACIENTES GRAVES.**

EJEMPLAR UNICO

T E S I S

Que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA PARA
ENFERMO EN ESTADO CRITICO**

P r e s e n t a :

DR. EVODIO CARLOS GUTIERREZ GARRIDO

México, D. F.

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.

AGRADECIMIENTOS.

DR IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO
DR RAUL CHIO MAGAÑA

POR SU APOYO, CONOCIMIENTOS Y EXPERIENCIAS BRINDADAS.

DR ALEJANDRO LIZARRA GARATE

POR SU COLABORACION EN EL ESTUDIO ESTADISTICO DE
ESTE TRABAJO.

A MIS PROFESORES DE ESPECIALIDAD, A MIS COMPAÑEROS Y
AMIGOS.

CON CARINÒ

A MIS PADRES
QUIENES ME DIERON TODO

A MIS HERMANAS
QUE SIEMPRE HAN CREIDO EN MI

A ROSI, CLAUDIA, POLITO Y ELIZABETH
POR SU COMPRESIÒN

A LAS FAMILIAS: GUTIERREZ Y GARRIDO.
POR SUS ESTIMULOS.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. RAUL CHIO MAGAÑA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Raul Chio Magaña', written over a horizontal line.A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ignacio Morales Camporredondo', written over a horizontal line.

ASESOR DEL TRABAJO

DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
HIPOTESIS Y	
OBJETIVO	4
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	7
DISCUSION	9
CONCLUSIONES	12
RESUMEN	13
TABLAS	14
FIGURAS	18
BIBLIOGRAFIA	20

INTRODUCCION.

Las erosiones de la mucosa del estómago y las úlceras gástricas son secuelas comunes del stress y se desarrollan en -- períodos que van, desde unas cuantas horas hasta algunas semanas, a partir del comienzo de una tensión psíquica de gran intensidad, o sea, el stress (1).

Las úlceras de stress ocurren más frecuentemente en los -- individuos gravemente enfermos como resultado de traumatismos múltiples como los accidentes automovilísticos y las quemaduras extensas, o quienes han desarrollado peritonitis, especialmente si se acompaña de shock bacterémico por gérmenes gram -- negativos. Además se encuentran en pacientes que tienen oclusión coronaria severa con shock concomitante. Las insuficiencias hepática, renal y respiratoria son también acompañantes -- comunes de las úlceras de stress. Es importante separar a los pacientes con enfermedad ulcerosa-péptica preexistente o aquellos con sangrado resultante de la ingestión de drogas ulcerogénicas como por ejemplo, aspirinas, indometacina y alcohol, -- ya que existen evidencias que sugieren que estas condiciones -- son entidades clínicas y patológicas separadas (2).

El síndrome de úlceras por stress no constituye un problema nuevo. Rokitansky (3) en 1841 en hallazgos postmortem reportó una relación entre úlceras agudas del estómago y enfermedad intracraneal. Un año después, en 1842, Curling (4) fue el primero en describir las ulceraciones duodenales en los pacientes con quemaduras severas. Billroth (5) en 1867 observó sangrado intestinal por úlceras agudas después de intervenciones quirúrgicas. Fue hasta 1936 cuando Seyle (6) demostró por vez primera la producción de ulceración gástrica en la rata consecutivamente a stress.

La hemorragia masiva aguda de la mucosa gástrica es conocida también como ulceración gástrica superficial, gastritis erosiva aguda, y gastritis hemorrágica. Estos son algunos de los términos empleados para referirse a las úlceras de stress. Kawarada y cols. (7) por los hallazgos patogénicos de vasoconstricción, isquemia focal y necrosis en la mucosa gástrica de --

las ratas, sugirieron el término de Síndrome de necrosis focal aguda gástrica (AGFNS) en lugar de úlceras de stress. Así mismo Stemple y cols. (8) han utilizado el término para esta condición, sin embargo esto no se ha generalizado y hasta la fecha se sigue utilizando el de úlceras de stress.

Es difícil determinar con exactitud la frecuencia específica de las lesiones relacionadas con el stress, porque la incidencia está directamente relacionada con la intensidad y la duración del mismo. Los informes publicados varían mucho entre sí, aunque todos parecen indicar que la frecuencia es elevada, particularmente en los pacientes con padecimientos de extrema gravedad. Bubrick y cols. (9) reportaron 53% en los pacientes con sangrado de tubo digestivo (STDA). Czaja y cols. informaron erosiones gástricas en 86% de los pacientes que habían sufrido quemaduras graves (10).

La lesión característica de las úlceras de stress es la congestión capilar y venular con áreas de hemorragia localizadas en la mucosa y limitadas a la lámina propia. Las úlceras de stress casi siempre son pequeñas y superficiales, raramente penetran en la submucosa y no tienen evidencia de cronicidad. Pueden ser únicas o múltiples y generalmente se localizan en el estómago, el duodeno o ambos (7,11).

La barrera mucosa gástrica, que fue definida por Davenport (12), se piensa que juega un papel significativo en la protección de la mucosa gástrica de los efectos destructivos del ácido intraluminal. Se cree que la destrucción de esta barrera por compuestos tanto endógenos (isquemia, disminución en la producción de energía por la célula parietal, aumento en la retrodifusión de los hidrogeniones, aumento en la acidez gástrica.) (13,14,15), como exógenos (salicilatos, dimetilpiperazonas, indometacina, etc.) (16,17) juegan un papel en la mucosa erosiva dañada con el estado de stress.

Estos factores, ya considerados como agentes causales, se incrementan en el paciente grave, precipitados por el shock (18,19), la infección, la cirugía mayor (19,20), el traumatismo craneoencefálico, la enfermedad médica prolongada, etc. -

como se observa en la figura 1.

La presencia de sangrado de tubo digestivo alto en los pacientes graves, ensombrece el pronóstico y los sitúa en la necesidad de realizar en ellos tratamientos más agresivos de tipo médicos y/o quirúrgicos que incrementan la morbimortalidad (21).

En el esquema de medidas terapéuticas para el control del STDA. se encuentran los lavados gástricos con agua helada (22), el esquema de alcalinización gástrica (23), la infusión intragástrica de vasoconstrictores (24), la cateterización de la arteria gástrica izquierda (25), la embolización arterial con gelfoam (26), y la cirugía del tipo de la gastrectomía sub total, la vagectomía y la piloroplastia (11).

Entre los últimos recursos terapéuticos para el STDA. -- recientemente ha aumentado el empleo de los bloqueadores de -- los receptores H2 de la histamina, como la cimetidina (9, 27, 28), que actúa por competencia in situ, por lo tanto, disminuye la secreción basal y la estimulación ácido-gástrica. Exis-- ten reportes del empleo de la cimetidina en la profilaxis del STDA. (29, 30), aunque algunos de ellos han sido contradicto-- rios (31, 32).

HIPOTESIS.

La cimetidina es un método efectivo en la prevención del STDA. en los pacientes gravemente enfermos.

OBJETIVO.

Demostrar la efectividad de la cimetidina como tratamiento profiláctico del STDA. en los pacientes graves, internados en las unidades de terapia intensiva. Los cuales son susceptibles de desarrollar úlceras de stress.

De noviembre de 1980 a febrero de 1981 se realizó un estudio multicéntrico que incluyó los cuatro hospitales municipales del Departamento del Distrito Federal y al Hospital Colonia de los FF CC. Nacionales de México. Randomizado y doble ciego en los pacientes críticamente enfermos con las siguientes características de inclusión.

1. Adultos de ambos sexos, con edades entre los 12 y 65 años.
2. Hospitalizados en unidades de terapia intensiva por cualquier causa.
3. Que el padecimiento de ingreso a la unidad de terapia intensiva hiciera suponer una estancia mayor de dos días.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Aquellos pacientes con evidencia o sospecha de sangrado de tubo digestivo alto, activo.
2. Aquellos pacientes sometidos a fármacos potencialmente capaces de provocar STDA. como pirazolonas, corticoides, salicilatos, butazolidina o sus derivados y heparina, solos o en combinación.
3. Los pacientes en estado de shock, mientras éste dure.
4. Los pacientes con insuficiencia renal aguda y retención de azoados (urea arriba de 60 mg y creatinina -- mayor de 2.5 mg)
5. Las pacientes eclámpticas.
6. Los pacientes sometidos a nutrición parenteral o alimentación por vía oral.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Cuando se presenten algunas de las características de no inclusión, recién descubiertas.
2. Cuando se egresen los pacientes antes de 48 horas, por mejoría, defunción o traslado.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica con especial énfasis en antecedentes ulceropépticos, fármacos utilizados y padecimientos previos.

Se les adicionó en forma randomizada y doble ciego, cimetidina* 300 mg o una ampolleta de placebo por vía intravenosa cada 6 horas. La identidad de los productos eran desconocidos por los investigadores.

Como parámetros hemodinámicos se tomaron los signos vitales horarios, con atención especial en la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, la diuresis y la presión venosa central.

Se hicieron determinaciones de fórmula roja cada 12 horas. De urea, creatinina, TGO, TGP TP y TPT cada 24 horas.

Como analgésico se utilizó meperidina y acetaminofén a las dosis convencionales, así mismo este último, también para el control de la hipertermia una vez que los medios físicos no hubieran sido efectivos.

FIN DEL ESTUDIO.

1. Cuando el paciente egrese por mejoría.
2. Cuando el paciente egrese por defunción.
3. Cuando el paciente sangre por úlceras de stress.
4. Cuando se completen los dos días del estudio, aún sin ser egresado el paciente de la unidad de terapia intensiva.

En ambos grupos, al paciente que sangró se le realizó endoscopia, protocolo de alcalinización gástrica (en caso de úlcera gástrica o duodenal), en los casos de estado de coma, fleo, vómito, etc. se colocó sonda nasogástrica y se llevó a cabo, la medición del pH gástrico 30 minutos antes y después de la aplicación de la cimetidina. Si las características del líquido aspirado hicieron sospechar STDA, se hizo búsqueda de sangre por medio de tiras reactivas; de resultar positivas, se llevó a cabo la endoscopia y en caso necesario se instaló el protocolo de alcalinización gástrica.

* Proporcionada por Smith Kline and French.

RESULTADOS.

Se incluyeron 25 pacientes, 5 se excluyeron por no haber permanecido en la unidad cuando menos 48 horas, 2 se egresaron por defunción y 3 fueron trasladados a otras instituciones hospitalarias. Por lo que finalmente el grupo estuvo constituido por 20 pacientes integrados de la siguiente manera:

El grupo I (placebo), estuvo formado por 11 pacientes, 3 del sexo femenino y 8 del sexo masculino, cuyas edades variaron de 16 a 62 años, con promedio de 31.5 años.

El grupo II (cimetidina), lo integraron 9 pacientes, 4 -- del sexo femenino y 5 del sexo masculino, las edades tuvieron la misma variación que las del grupo I y el promedio fue de - 45.2 años. tabla 1.

Los datos relativos a la enfermedad de base, el motivo de ingreso, el tiempo de estancia y el motivo de egreso de ambos grupos se muestran en las tablas 2 y 3.

Las pruebas de función renal (urea, creatinina) y función hepática (TGO, TGP, TP, TPT), se encontraron dentro de lo normal en todos los pacientes de ambos grupos.

El promedio de días de estancia en la unidad de terapia - intensiva fue de 3.1 días para el grupo I y de 4.6 días para - el grupo II.

En 3 pacientes se midió el pH intragástrico, los datos relativos se muestran en la figura 2

En el grupo I que recibió placebo, hubo sangrado gastro--intestinal en cuatro pacientes, mientras que en el grupo II en los que se administró la cimetidina, sólo un paciente presentó hemorragia gastrointestinal.

La prueba χ^2 demostró diferencia ($P < 0.05$) en la distribución de acontecimientos de la población muestral. tabla 4.

Todos los pacientes que sangraron, lo hicieron al segundo día del ingreso a la unidad. La endoscopia que se realizó en el paciente que sangró del grupo II, evidenció gastritis hemorrágica del cuerpo y del antro del estómago.

En el grupo I fallecieron 3 pacientes, uno de ellos presentó sangrado gastrointestinal, pero la defunción no fue atribuible al sangrado. En el grupo II, no hubo fallecimientos.

DISCUSION.

El síndrome de úlceras de stress se ha incrementado en los últimos años, lo que está en relación tanto con los avances técnicos para el diagnóstico, como con el desarrollo de las unidades de cuidados intensivos, las cuales prolongan la vida de los pacientes graves (33).

El mecanismo de las úlceras de stress después de traumatismos severos o de enfermedades graves no es claro. Son varios los factores asociados con el desarrollo de gastritis hemorrágica aguda, entre ellos, la acidez gástrica. Las medidas profilácticas para este síndrome se ha encaminado a la reducción de dicha acidez. Estas se han llevado a cabo tanto con el uso de soluciones antiácidas que reducen el pH gástrico por la neutralización directa de ácido, como con la cimetidina intravenosa que disminuye el pH intragástrico por el bloqueo de los receptores H₂ de la histamina en el estómago y la reducción en la producción de ácido. (28)

Este estudio mostró que la población analizada era homogénea en cuanto al sexo, que las edades tuvieron la misma variación en ambos grupos, y aunque el promedio fue menor en el grupo I que en el grupo II, esto no tuvo significado estadístico.

En cuanto a los problemas que motivaron el ingreso a las unidades sí hubo diferencia en el grupo I predominaron los padecimientos traumáticos, mientras que en el grupo II lo hicieron los padecimientos de tipo médico. Estos resultados difieren de los reportados por otros autores (9), debido a las características de los hospitales en los que se desarrolló el estudio, que son unidades de urgencias para pacientes traumatizados en la gran mayoría de los casos.

Las determinaciones de la biometría hemática mostraron variaciones en ambos grupos, sin embargo éstas, no fueron significativas.

Existen reportes (34), de que la cimetidina ocasiona elevaciones en las cifras de urea, creatinina, TGO y TGP, que se normalizan al suspender la administración de la droga. En estos pacientes no se observaron cambios, esto puede deberse a que el tiempo de administración fue corto.

En este estudio prospectivo, randomizado y doble ciego, se utilizó la cimetidina, comparada con placebo como medida -- preventiva del STDA. en los pacientes hospitalizados por cualquier causa en varias unidades de terapia intensiva. Se observó que la cimetidina fue efectiva, ya que de 9 pacientes, sólo uno (11.1%) presentó hemorragia gastrointestinal, mientras que en el grupo de 11 pacientes a los que se les administró placebo 4 (36.3%), evidenciaron sangrado de tubo digestivo alto. Diferencia con significado estadístico ($P < 0.05$). Se ha reportado (19), que la complicación del STDA. en los pacientes graves, está en relación con la enfermedad de base y los factores de riesgo como son: la cirugía, la sepsis, los traumatismos, - el shock, etc. y que ésta aumenta cuando los factores se asocian, como se observó en los pacientes del grupo I, en los -- cuales coincidió más de un factor de riesgo como lo fueron los traumatismos asociados a cirugías mayores. Mientras que en los pacientes del grupo II los padecimientos eran de tipo médico - principalmente.

Todos los pacientes que sangraron, lo hicieron al segundo día del ingreso a la unidad, puede ser que éste sea el máximo día de stress psicológico, y que en los días siguientes ocurra un período de acostumbramiento.

De los pacientes estudiados, en total fallecieron tres, todos ellos del grupo I, de los cuales uno presentó STDA. el cual se logró controlar con los lavados gástricos. La causa - de la muerte en éste fue el shock hipovolémico por sangrado - del lecho hepático. Los otros dos, eran pacientes politraumatizados, con fracturas costales múltiples y tórax inestable, que desarrollaron insuficiencia pulmonar progresiva, la cual fue la causa de la muerte.

Debido a las características de inclusión, no se pudo --

efectuar la medición del pH gástrico en todos los pacientes - en razón a que no existió indicación o justificación para el uso de sonda nasogástrica.

En los casos en los que ésto se hizo, el pH del contenido gástrico no se modificó o descendió en el grupo de pacientes - con placebo. En el paciente con cimetidina también descendió. Stothert y colaboradores han dicho que la falta de ascenso en el pH de los pacientes en los que se ha utilizado la cimetidina en forma profiláctica es un dato que habla de falla en este objetivo. En nuestra población éste dato no tuvo significado estadístico; sin embargo, en ninguno de los pacientes en los que se observó hubo sangrado, lo que podría indicar que la protección de la mucosa gástrica que hace la cimetidina no está - tan sólo en relación a los niveles del pH. Al efecto Levine y colaboradores (29), han sugerido que la cimetidina disminuye - la isquemia inducida por los factores humorales y hormonales liberados durante el stress. Además Martin y colaboradores -- (31), apuntan la posibilidad de que cuando ocurre descenso en el pH debe tomarse como indicativo de la coexistencia de un - factor agregado como la infección. En los pacientes de nuestro lote en los que ello ocurrió hubo evidencia clínica de infección.

CONCLUSIONES.

1. El sangrado de tubo digestivo alto (STDA) es una complicación frecuente en los pacientes graves, hospitalizados en unidades de terapia intensiva (UTI).
2. El sangrado gastrointestinal ocurrió en 36.3 % de los pacientes tratados con placebo y en 11.1 % de los pacientes tratados con cimetidina, lo que parece ser un medicamento útil para la profilaxis del STDA.
3. Todos los sangrados ocurrieron en el segundo día de internamiento, lo que puede sugerir que éste es el período de máximo stress.
4. En los pocos casos en que se midió el pH gástrico, no se evidenció elevación del mismo con la cimetidina, lo que puede sugerir que la protección de la mucosa gástrica puede ocurrir por otros mecanismos diferentes.
5. Los resultados demuestran la utilidad del empleo sistemático de la cimetidina en los pacientes graves.

RESUMEN.

Para evaluar la eficacia de la cimetidina en la profilaxis del STDA en los pacientes graves, de noviembre de 1980 a febrero de 1981, se realizó un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego, en 20 pacientes internados en las unidades de terapia intensiva del Hospital Colonia de los FF CC Nacionales de México y los cuatro Hospitales de Urgencias del Departamento del Distrito Federal.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El grupo I formado por 11 pacientes a los que se administró placebo y el grupo II integrado por 9 pacientes a los que se aplicó cimetidina.

En el grupo I hubo STDA en cuatro pacientes (36.3%) y en el grupo II en sólo un paciente (11.1%). La prueba χ^2 - mostró significado estadístico ($P < 0.05$).

Se concluye que al parecer la cimetidina es un medicamento útil para la profilaxis del STDA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 1. Datos clínicos, promedio de días de estancia y defunciones en ambos grupos.

GRUPO	PLACEBO	CINETIDINA
No de pacientes	11	9
EDAD PROMEDIO	31.5	45.2 (NS)
SEXO		
MASCULINO	8	5
FEMENINO	3	4
DIAS	3.1	4.6
MUERTE	3	0

(NS) No significativo.

TABLA 2. Enfermedad de base, motivo de ingreso, tiempo de estancia y motivo de egreso en el grupo (I)

CASO	ENF BASE	MOTIVO DE INGRESO	ESTANCIA	MOTIVO DE EGRESO
6	Hipertensión arterial	edema pulmonar agudo	3 días	Mejoría
7	* HPAF	Perforación del colon	4 días	Mejoría (sangró)
9	Perforación del útero	Histerectomía peritonitis	4 días	Mejoría
12	* HPAF	Perforación del colon y laceración hepática	2 días	FALLECIO (sangró)
13	* HPAF	Hemoneumotórax	3 días	Mejoría (sangró)
16	Politraumatismo	Fractura de pelvis contusión abdominal	2 días	Mejoría
17	Politraumatismo	Fractura de pelvis y de columna	4 días	Mejoría
20	* HPAF	Hemoneumotórax	4 días	Mejoría
21	Politraumatismo	Fracturas costales tórax inestable	2 días	FALLECIO
24	Politraumatismo	Fracturas costales tórax inestable	3 días	FALLECIO
25	Diabetes mellitus	Coma hiperosmolar	4 días	Mejoría (sangró)

* HPAF= Herida por proyectil de arma de fuego.

TABLA 3. Enfermedad de base, motivo de ingreso, tiempo de estancia y motivo de egreso en el grupo (II)

CASO	ENF BASE	MOTIVO DE INGRESO	ESTANCIA	MOTIVO DE EGRESO
4	Tiroidectomía	Paro respiratorio	5 días	Mejoría
5	Osteosíntesis de femur	Diabetes mellitus descompensada sepsis herida q.	8 días	Mejoría
8	* HPAF	Hemoneumotórax	3 días	Mejoría
10	Diabetes mellitus	Coma hiperosmolar	4 días	Mejoría
11	Diabetes mellitus	Cetoacidosis diabética	3 días	Mejoría
14	Apendicectomía	Sepsis peritoneal	6 días	Mejoría (sangró)
15	Hipertensión arterial	Crisis hipertensiva	5 días	Mejoría
22	Diabetes mellitus	Cetoacidosis diabética	3 días	Mejoría
29	Hemicolectomía	Sepsis peritoneal	5 días	Mejoría

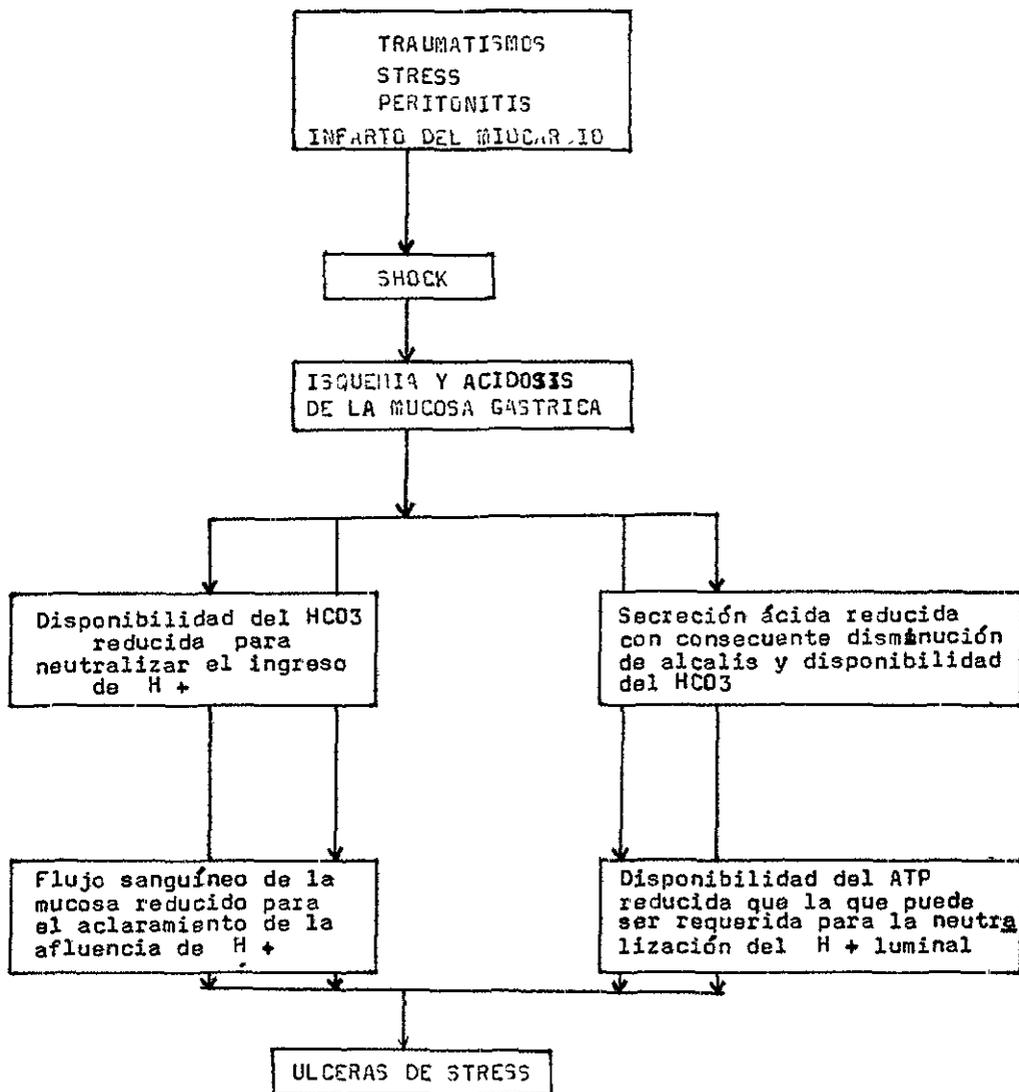
* HPAF= Herida por proyectil de arma de fuego.

TABLA 4. Comparación estadística de los grupos I y II en la profilaxis del sangrado de tubo digestivo alto.

	NO SANGRARON	SANGRARON	TOTAL
GRUPO I (placebo)	7	4	11
GRUPO II (cimetidina)	8	1	9
TOTAL	15	5	20

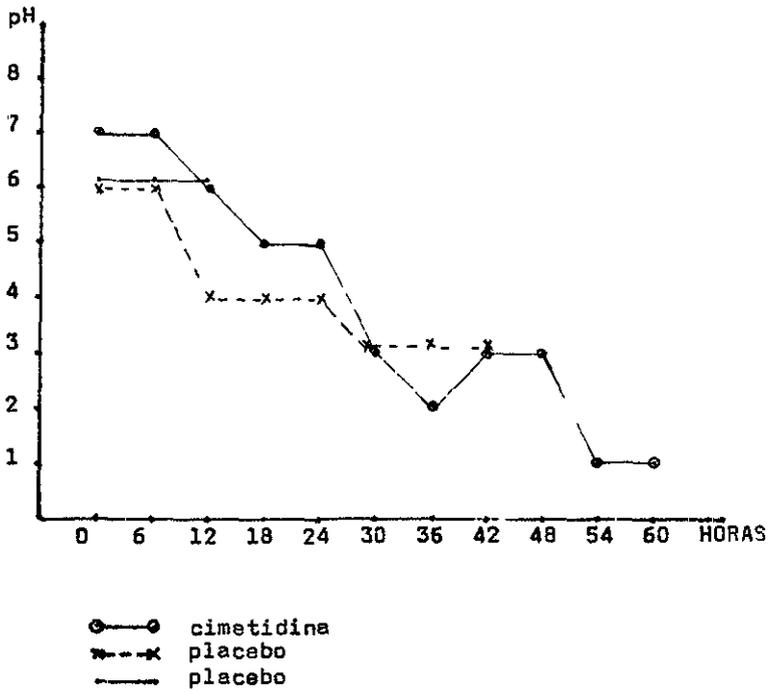
Diferencia estadísticamente significativa χ^2 ($P < 0.05$)

FIGURA 1. Factores y mecanismos para la producción de úlceras de stress.



Tomado y modificado de:
Silen W
Hospital practice marzo:93,1980.

FIGURA 2. La evaluación del pH intragástrico en tres pacientes.



BIBLIOGRAFIA.

1. Strauss RJ, Stein TA, Wise L: Prevention of stress ulcerations using H2 receptor antagonists. *Am J Surg* 135:120,1978
2. Moddy FG, Cheung LY: Stress ulcers: Their pathogenesis, -- diagnosis, and treatment. *Sur Clin Nort Am* 56:1469,1976
3. Rokitansky C: A manual of pathologic anatomy. Vol 1 Philadelphia. Banchard and Lea 1845 P 140
4. Curling TB: On acute ulceration of tame^o duodenum in cases of burns. *Med Clin Trans London* 25:260,1842
5. Billroth T: Aus klinischen vortragen I wien wochenschr. 17:705,1867.
6. Selye H: A syndrome produced by diverse nocious agents. *Nature* 138:32,1936.
7. Kawarada Y, Weiss R, Matsumoto T: Pathophysiology of stress ulcer and its prevention. I Pharmacologic doses of steroid. *Am J Surg* 129:249,1975.
8. Stemple JF, Mori H, Lev R, et al: *Curr probl surg chicago*, year book medical, abril 1973.
9. Subrick MP, Wethrille RE, Onstad GR: Control of acute gastroduodenal hemorrhage with cimetidine. *Surgery* 84:510,1978
10. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA Jr: Acute gastroduodenal disease after thermal injury: An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N Engl J Med* 291:925,1974.
11. Hubert JP Jr, Kiernan PD, Welch JS, et al: The surgical management of bleeding stress ulcers. *Ann Sur* 191:672,1980
12. Davenport HW: Gastric mucosal injury by fatty and acetyleg licylic acids. *Gastroenterology* 46:245,1964.
13. Menguy R, Desbaillets L, Masters YF: Mecanism of stress -- ulcer: Influence of hipovolemic shock, on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 66:46,1974.
14. Ritchie WP Jr: Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid, and ischemia. *Gastroenterology* 68:699,1975
15. Kivilaakso E, Silen W: Pathogenesis of experimental gastric-mucosal injury. *Nengl J Med* 301:364,1979.
16. Paniagua QM, Nogueira JR: Control del pH gástrico en la hemorragia gástrica causada por estrés o drogas. *Revista Mexicana de Anestesiología y Terapia Intensiva* 26:19,1977.
17. Sick Hershel, Porter J: Drug-induced gastrointestinal bleeding. *Lancet* 8:87,1978.

18. Levine BA, Schwesinger WH, Sirinek KR, et al: Cimetidine prevents reduction in gastric mucosal blood flow during shock. *Surgery* 84:113,1978.
19. Silen W: The prevention and management of stress ulcers. *Hospital practice* marzo:93, 1980.
20. Delaney JP, Michel HM: Hemorrhagic gastritis following operation in: *Critical Surgical Care*. Edited by Najarian - JJ, Delaney JP. *Miami Fla Symposia Specialists*, 357,1977.
21. Himel HS: Upper gastrointestinal hemorrhage aggressive -- management decreases mortality. *Surgery* 84:448,1978.
22. Drapanas T, Woolverton WC, Reeder JW, et al: Experiences with surgical management of acute gastric mucosal hemorrhage: A unified concept in the pathophysiology. *Ann Surg* 173: - 628,1971.
23. Ippoliti RA, Sturdevant JJ, Isember M, et al: Cimetidine versus intensive antacid therapy for duodenal ulcer. *Gastroenterology* 74:393,1978.
24. Leveen HH: Control of gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 123:154,1972.
25. White RI, Harrington DP, Novac G, et al; Pharmacologic -- control of hemorrhagic gastritis: Clinical and experimental results. *Radiology* 111:549,1974.
26. Katzen BT, Rossi P, Passariello R, et al: Transcatheter - therapeutic arterial embolization. *Radiology* 120:523,1976.
27. Dunn DH, Fischer ER, Silvis SE, et al: The treatment of -- hemorrhagic gastritis with cimetidine. *Surg Gynecol Obstet* 147:737,1978.
28. Morales CI, Gutiérrez GEC, Maldonado RM, y cols: Eficacia de algunos métodos terapéuticos para el control del STDA. *Revista Médica FF CC N de M* 164:103,1980.
29. Levine BA, Sirinek KR, Pruitt BA: Cimetidine protects against stress-induced gastric injury augmented by mucosal barrier breakers. *Am J Surg* 137:328,1979.
30. Herrmann V, Kaminski DL: Evaluation of intragastric pH in acutely ill patients. *Arch Surg* 114:511,1979.
31. Martin LF, Staloch DK, Simonowitz DA, et al: Failure of - cimetidine prophylaxis in the critically ill. *Arch Surg* 114:492,1979.
32. Stothert JC, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 192:169,1980.

33. Byrne JJ, Gardione VA, Williams LF: Massive gastrointestinal hemorrhage. *Am J Surg* 120:312,1970.
34. Leslie GB, Walker TF: A toxicological profile of cimetidine. *Excerpta Medica, Amsterdam. Cimetidina* 24,1977.