

11274.
2ej.

Universidad Nacional Autónoma de México ²

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

Dirección General de Servicios Médicos
del Departamento del Distrito Federal



DETERMINACION DE LA UTILIDAD DE ADMINISTRATION PROFILACTICA DE CIMETIDINA EN ENFERMOS GRAVES Y SU CORRELACION CON LOS FACTORES DE RIESGO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA PARA
EL ENFERMO EN ESTADO CRITICO
PRESENTA EL DOCTOR:

Humberto González

1987
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DETERMINACION DE LA UTILIDAD DE ADMINISTRACION
PROFILACTICA DE CIMETIDINA EN ENFERMOS GRAVES
Y SU CORRELACION CON LOS FACTORES DE RIESGO.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION.....	1
HIPOTESIS.....	8
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	23
RESUMEN.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	25

DETERMINACION DE LA UTILIDAD DE ADMINISTRACION
PROFILACTICA DE CIMETIDINA EN ENFERMOS GRAVES Y
SU CORRELACION CON LOS FACTORES DE RIESGO.

INTRODUCCION.

El sangrado de tubo digestivo alto (STDA) secundario a úlceras de stress es una entidad patológica antigua que generalmente se encuentra asociada a otra enfermedad grave. El avance de la medicina a permitido prolongar la vida, aún en condiciones críticas, por lo que la frecuencia de aparición de ésta y de otras complicaciones del paciente grave han aumentado.

Rokitanski, (1) en 1841 describió en hallazgos post-mortem una relación entre úlceras agudas del estómago y enfermedad intracraneal; un año después Curling (2) describió originalmente a las úlceras de stress en su trabajo " An acute ulceration of the duodenum in cases of burns ". Billroth (3) en 1867, Eiselberg en 1899 y Silver en 1925 describieron los distintos tipos de lesiones agudas gástricas en pacientes durante el postoperatorio inmediato. (4).

Fue hasta 1936 cuando Seyle demostró por vez primera - las ulceraciones gástricas secundarias al stress en las ratas.(5). Silen (6) clasificó las ulceraciones gástricas en cuatro grupos:

1.- ULCERAS DE CURLING: Generalmente son úlceras grandes, penetrantes cuya localización mas frecuente es el duodeno; presentan cierta fibrosis en su base y clínicamente aparecen en el 10% - de los pacientes con quemaduras graves. (2).

2.- ULCERAS DE CUSHING: Descritas por H. Cushing en 1932 (7); su localización mas frecuente es en estómago y duodeno, son lesiones grandes que se asocian a necrosis de la mucosa del órgano afectado en pacientes con traumatismo craneoencefálico o tumores cerebrales que cursan con aumento de la presión intracraneana.

3.- ULCERAS MEDICAMENTOSAS: Son ulceraciones múltiples y superficiales que suelen observarse en el fondo del cuerpo del es-

tómago y que se asocian a la ingestión de ciertos medicamentos como son: salicilatos, fenilbutazonas, indometacina, esteroides, - etc. (8).

4.- **ULCERAS DE STRESS:** Son múltiples úlceras agudas, superficiales que se encuentran en pacientes politraumatizados con sepsis severa o postoperatorio de alto riesgo. La agresión es el punto común en estos pacientes. (9)

Otros términos empleados para referirse a las úlceras de stress son: hemorragia aguda masiva de la mucosa gástrica, úlcera gástrica superficial, gastritis erosiva aguda y gastritis hemorrágica. Kawarada y col. (10), en base a los hallazgos patogénicos - de vasoconstricción, isquemia focal y necrosis de la mucosa gástrica sugirieron en término de síndrome de necrosis focal aguda gástrica en lugar de úlceras de stress; sin embargo dicho término aún no esta generalizado y a la fecha se sigue utilizando el término de úlceras de stress. (II)

La incidencia de las úlceras de stress está directamente relacionada con la intensidad y la duración del stress. Los reportes publicados estan en controversia; sin embargo parecen indicar que la frecuencia es elevada, en especial en pacientes con enfermedad de extrema gravedad. Czaja y col. (12) reportaron úlceras de stress en 85% de pacientes con quemaduras graves. Bublick y - col. reportaron 53% en los pacientes con STDA. (13)

En otros reportes (14), el sangrado por úlceras de stress constituye aproximadamente el 15% de todos los casos de STDA; sin embargo estas lesiones son mas frecuentes en paciente hospitalizados, especialmente en las unidades de Terapia Intensiva como complicación de una enfermedad grave como quemaduras, estado de shock, trauma, sepsis, etc. (15)

Las úlceras de stress son lesiones agudas que por medio de la endoscopia se observan como erosiones múltiples, con mayor localización en porciones gástricas secretoras de ácido, aunque -

también se encuentran en el antro y el duodeno. Histológicamente son úlceras superficiales, múltiples, con zona de necrosis limitada a la mucosa. Microscópicamente existe lesión del epitelio superficial que se puede extender a la submucosa con edema, congestión e infiltración inflamatoria aguda, pero no existe proliferación fibroblástica típica de la úlcera crónica. (16,17,18,6,4)

Levine (19), Straus (20), Priebe (21), entre otros autores, encontraron al examen endoscópico de pacientes en estado crítico lesión de la mucosa gástrica entre el 84 al 100%, pero solo se reportó sangrado entre el 5 al 15%; sin embargo la mortalidad asociada a la hemorragia fué cercana al 50%.

En el sangrado de tubo digestivo alto por úlceras de stress se observan erosiones de la mucosa gástrica a las 24-48 horas posterior al trauma con sangrado microscópico, y a las 48-72 horas posterior al trauma ya existe detección del sangrado en forma macroscópica. (18,22)

El mecanismo etiopatogénico de las úlceras de stress aún permanece en discusión; en animales de investigación se han observado que sin secreción ácida no se observan las lesiones, (16), lo que indica que la hipersecreción de ácido clorhídrico tiene papel importante en la etiopatogenia de las úlceras de stress. Sin embargo se menciona que los principales mecanismos involucrados son la isquemia de la mucosa gástrica, acidez intragástrica, incremento de la permeabilidad de la mucosa con aumento de la difusión retrógrada de iones hidrógeno. (23,24,25).

Davenport (24), definió la barrera de la mucosa gástrica como la propiedad de ésta para impedir la difusión de ácidos del lumen hacia el interior de la mucosa y la difusión de iones de sodio del espacio intersticial hacia el lumen. Por ello se menciona que la barrera es un fenómeno dinámico y no un espacio anatómico, fenómeno que es influenciado por diversos factores, entre los cuales destaca el estado secretorio, el equilibrio ácido base y el

flujo sanguíneo de la mucosa.

Varios factores pueden alterar la barrera permitiendo la difusión retrógrada de los iones hidrógeno con activación intraparietal del pepsinógeno a pepsina con la destrucción tisular subsiguiente, así como la lesión vascular lo cual produce hemorragia. - (Fig. I).

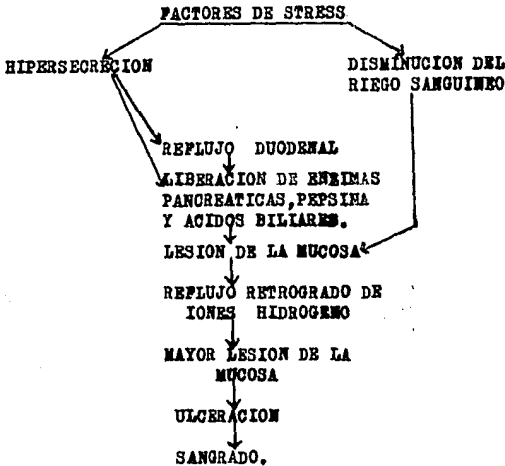


FIG. I.- Mecanismo etiopatogénico de la lesión y el sangrado de la mucosa gástrica. H. Uchmeyer et. al. VI simposio internacional sobre pirenzepina. México D.F. 1982

La integridad de la barrera de la mucosa gástrica tiene valor significativo en la protección de la mucosa gástrica; se cree que la destrucción de ésta barrera por compuestos endógenos (isquemia, disminución de ATP por la célula parietal, aumento de la acidez gástrica) ó exógenos (salicilatos, dimetilpirazolonas, indometacina, esteroides, etc.) juegan un papel importante en la mucosa gástrica dañada con el estado de stress.(26,27).

Existen otros factores causales que se incrementan en el paciente grave y que ya han sido mencionados, tal como: infección, cirugía mayor, shock, traumatismo craneoencefálico, ventilación mecánica, padecimientos médicos crónicos, etc. (Fig.2).

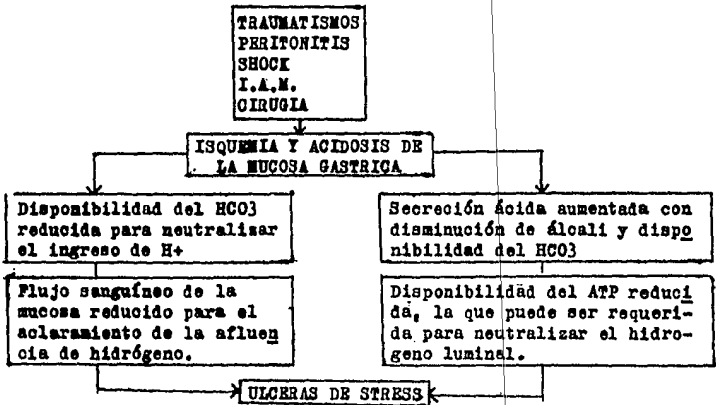


FIG. 2.- Factores y mecanismos para la producción de úlceras de stress. Tomado y modificado de: Silen W. The prevention and management of stress ulcers. Hospital practice: Marzo:94: 1980

No obstante, la existencia de numerosos factores agresores de la mucosa gástrica, también se han mencionado la existencia de algunas sustancias que tienen importante efecto protector de la mucosa gástrica. (28). La anhidrasa carbónica se encuentra en grandes concentraciones en la mucosa gástrica y se le atribuye efecto protector de dicha mucosa. En la actualidad diversos autores atribuyen a las prostaglandinas efecto protector de la mucosa gástrica, principalmente en el daño inducido por bilis, alcohol y esteroides. (29).

El mecanismo protector se cree que es secundario a can-

bios en el transporte de sodio, aumento del AMP cíclico, estimulación de la secreción de bicarbonato, estabilización de lisosomas y aumento en la producción de moco; sin embargo dichos mecanismos aún se encuentran en controversia. (29)

Para el tratamiento del STDA por úlceras de stress se han utilizado diferentes procedimientos como son: lavado gástrico con solución salina helada, transfusiones múltiples de sangre, administración de antiácidos, administración intraarterial selectiva de vasopresina, embolización arterial con gelfoan, cauterización de las lesiones por endoscopia, administración de levarterenol por sonda nasogástrica, etc. (16,22,30,31,32)

En casos mas severos y que las medidas antes señaladas no han funcionado se ha recurrido al tratamiento quirúrgico del tipo de gastrectomía parcial o total con o sin vagotomía (4,33). El tratamiento quirúrgico por falla del tratamiento médico es de aproximadamente el 10% de los casos de STDA. Los resultados de esta conducta suelen ser malos. (6,34).

El tratamiento del STDA continúa siendo en la actualidad difícil, costoso y con una morbimortalidad elevada, por lo que el enfoque actual es el tratamiento de tipo preventivo, para lo cual se utilizó, inicialmente, el protocolo de alcalinización gástrica, la sedación para disminuir el stress y en los últimos años se han utilizado los bloqueadores de receptores H₂. (16,19, 21,35,36,37,38).

La introducción de la cimetidina, antagonista de los receptores H₂, ha modificado radicalmente el enfoque del tratamiento profiláctico del STDA, constituyéndose en el primer grupo de medicamentos que han mostrado su utilidad en la prevención del STDA en pacientes en estado crítico internados en unidades de Terapia Intensiva. (5,19,21,34,37,38,39).

La cimetidina fué descubierta en 1972 por Black y col. (40), pero no fué hasta 1977 en que la Food and Drug Administra -

tion autorizó su utilización para el tratamiento de la enfermedad úlcero-péptica y el síndrome de Zollinger Ellison. Este medicamento inhibe la secreción ácida tanto basal como nocturna o aquella inducida por alimentos o por otros estímulos. Su administración puede ser oral, intramuscular o intravenosa, sus niveles picos en sangre se obtienen a los 45 y 90 minutos y disminuye el nivel basal de ácido en un 80% aproximadamente. El 15% se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina prácticamente sin cambios. (41, - 42).

La cimetidina tiene una vida media de 123 ± 12 minutos. Estudios toxicológicos han demostrado buena tolerancia del medicamento en el hombre; sin embargo, se han reportado efectos indeseables como: diarrea, erupción cutánea, dolor muscular, elevación de creatinina, elevación de enzimas hepáticas, disfunción inmunológica y granulocitopenia, ginecomastia, alteraciones mentales (somnolencia, alucinaciones, desorientación, etc.), además se ha mencionado cierto efecto de potencialización de los anticoagulantes cumarínicos. Mas recientemente se han reportado complicaciones del tipo de pancreatitis aguda hemorrágica. (40,41,42,43).

Las úlceras de stress por sí solas son graves y frecuentemente se asocian a otras patologías mas graves por lo que ensombrecen el pronóstico. Por ello se deben utilizar aquellos procedimientos terapéuticos que teórica o prácticamente han demostrado ser útiles en el tratamiento profiláctico del STDA secundario a úlceras de stress.

HIPOTESIS.

La utilización profiláctica de los bloqueadores de los receptores H2 de la mucosa gástrica, del tipo de la cimetidina, son fármacos efectivos en la prevención del STDA en los pacientes gravemente enfermos.

OBJETIVOS.

- Demostrar en el enfermo grave, portador de múltiples condiciones que propician la aparición de úlceras de stress, que la utilización temprana de la cimetidina reduce la frecuencia de aparición de este cuadro.

- Evaluar la importancia del tipo y número de los factores de riesgo en el desarrollo del sangrado de tubo digestivo alto.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado y doble ciego, en los pacientes críticamente enfermos internados en las unidades de Cuidados Intensivos de los cuatro Hospitales de Urgencias de la Dirección General de los Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, en el Hospital Colonia de los FICC Nacionales de México y en el Hospital Nocol. El estudio se efectuó entre noviembre de 1980 y Diciembre de 1981.

Se consideraron las siguientes características de inclusión:

- 1.- Pacientes 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.- Pacientes sometidos a fármacos potencialmente capaces de provocar sangrado de tubo digestivo alto, como pirazolonas, corticoides, salicilatos, butasolidinas o sus derivados y heparina, solos o en combinación.
- 2.- Pacientes con úlcera péptica o lesión gastrointestinal.
- 3.- Enfermos con evidencia o sospecha de STDA activo.
- 4.- Pacientes en estado de shock, mientras éste dure.
- 5.- Pacientes con insuficiencia renal aguda o insuficiencia hepática.
- 6.- Pacientes sometidos a alimentación parenteral o alimentación por vía oral.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1.- Características de no inclusión descubiertas durante su estancia.

2.- Cuando se egresaron los pacientes antes de 48 horas, por mejoría, defunción o traslado.

Se les administró a los pacientes en forma randomizada y doble ciego 300 mg. de cimetidina^t o una ampolleta de placebo - por vía IV. cada 6 hrs. Se registró cada hora la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la diuresis y la presión venosa central.

Se determinó cada 24 hrs: urea, creatinina, TGO, TGP, TP t TPT. Se solicitó fórmula roja cada 12 hrs.

Se utilizó como analgésico acetaminofen y meperidina, la hipertermia se controló con medios físicos, en caso de no ceder a éstos se empleo acetaminofen.

FIN DEL ESTUDIO.

1.- Cuando el paciente egreso por mejoría.

2.- Cuando el paciente egresó por defunción.

3.- Cuando sangró por úlceras de stress.

4.- Cuando se completaron los dos días de estudio, aún sin ser egresados los pacientes de la unidad de Terapia Intensiva.

En ambos grupos los pacientes que sangraron se les realizó endoscopia y protocolo de alcalinización gástrica. En los casos de estado de coma, íleo, 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 sangrado de tubo digestivo activo se hizo búsqueda de sangrado por medio de tiras reactivas; de resultar positivas, se llevó a cabo la endoscopia y en caso necesario se instaló protocolo de alcalinización gástrica.

Se utilizó la prueba de la χ^2 para la comparación de las características de los dos grupos analizados así como para valorar la eficacia del medicamento. Se consideraron como significantes los resultados cuya p resultó menor de 0.05

RESULTADOS.

Se incluyeron 55 pacientes en total; 31 del grupo I (PLACERBO) y 24 del grupo II (CIMETIDINA). Se excluyeron 7 pacientes por no haber permanecido mas de 48 horas en la unidad de Terapia Intensiva, por lo que finalmente se estudiaron 48 pacientes integrados de la siguiente manera:

Grupo I, lo formaron 16 pacientes del sexo masculino y 8 del sexo femenino, cuyas edades variaron entre 16 y 62 años, con edad promedio de 31.3 años.

Grupo II, lo integraron 14 pacientes del sexo masculino y 10 del sexo femenino, las edades variaron entre 14 y 65 años, con edad promedio de 42.3 años.

El promedio de días estancia en la unidad de terapia Intensiva fué de 3.5 días para el grupo I y de 4.4 días para el grupo II. (tabla I)

Las pruebas de funcionamiento hepático y renal, se encontraron dentro de lo normal antes y después del estudio en los 48 pacientes.

Se analizaron grupos de factores de riesgo mayor en cada paciente. Estos fueron: insuficiencia respiratoria, sepsis, peritonitis, hipotensión, traumatismos, cirugía mayor y otros padecimientos médicos (insuficiencia cardíaca, cetoacidosis diabética, intoxicación por drogas, hipertensión arterial, etc.).

Hubó 53 factores de riesgo en los 24 pacientes del grupo I, con promedio de 2.2 factores de riesgo por paciente. En el grupo II se encontraron 47 factores de riesgo con promedio de 1.9 factores de riesgo por paciente.

El número de pacientes que sangraron y su distribución de acuerdo al número de factores de riesgo se muestra en la tabla II y en la figura 1 respectivamente.

El estudio estadístico con la X^2 no demostró diferencia

TABLA I

DATOS CLINICOS, PROMEDIO DE ESTANCIA Y DEFUNCIONES EN AMBOS GRUPOS.		
GRUPO	GRUPO I (PLACEBO)	GRUPO II (CIMETIDINA)
TOTAL DE PACIENTES	24	24
HOMBRES	16 (66.7%)	14 (58.3%)
MUJERES	8 (33.3%)	10 (41.7%)
EDAD PROMEDIO	31.3	42.3
DIAS ESTANCIA	3.5	4.4
MUERTES	5	0

χ^2 ($p < 0.025$)

TABLA II

COMPARACION ESTADISTICA DE LOS GRUPOS I Y II EN LA
PROFILAXIS DEL SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO.

GRUPO	NO SANGRARON	SANGRARON	TOTAL
GRUPO I (PLACEBO)	17 (70.8%)	7 (29.2%)	24
GRUPO II (CIMETIDINA)	23 (95.8%)	1 (4.2%)	24
TOTAL	40	8	48

χ^2 ($p < 0.025$)

significativa en la distribución de pacientes en ambos grupos.

En el grupo I, cuando un sólo factor de riesgo estuvo presente, ningún paciente sangró; cuando hubo dos factores de riesgo, dos pacientes sangraron (22%) y cuando tres o más factores estuvieron presentes 5 pacientes sangraron (55%). Fig. 1. Por lo tanto el número total de pacientes de este grupo que sangraron fué el 29.2%.

Del grupo tratado con cimetidina, sólo un paciente sangró (4.2%) y tuvo tres factores de riesgo. (17%)

La diferencia entre ambos grupos según el número y distribución de pacientes que sangraron fué significativa. ($p < 0.025$).

De los pacientes que sangraron del grupo I, 5 lo hicieron al segundo día (21%), uno al tercer día (4%) y otro al sexto día.

El pH intragástrico se midió en 11 pacientes del grupo I y 6 pacientes del grupo II. De los pacientes que sangraron del grupo I, dos de ellos el pH fué de 6 y en uno de 3. (fig. 2). En los pacientes del grupo tratado con cimetidina, el pH gástrico descendió en dos pacientes y en el resto se incrementó. (fig.3).

La endoscopia se realizó en tres pacientes que sangraron del grupo I, en dos de ellos se encontró gastritis hemorrágica en cuerpo y fundus gástrico y en el otro paciente gastritis hemorrágica en cuerpo y antro gástrico. La endoscopia en el paciente que sangró del grupo II mostró gastritis hemorrágica del cuerpo y antro gástrico.

La biopsia en los tres casos del grupo I se reportó con gastritis erosiva.

En el grupo I fallecieron 5 pacientes (20.8%), dos de ellos sangraron, pero la causa de muerte no se atribuyó al síndrome de tubo digestivo alto. (uno sangró del lecho hepático, y el otro de hemorragia intracraneana.)

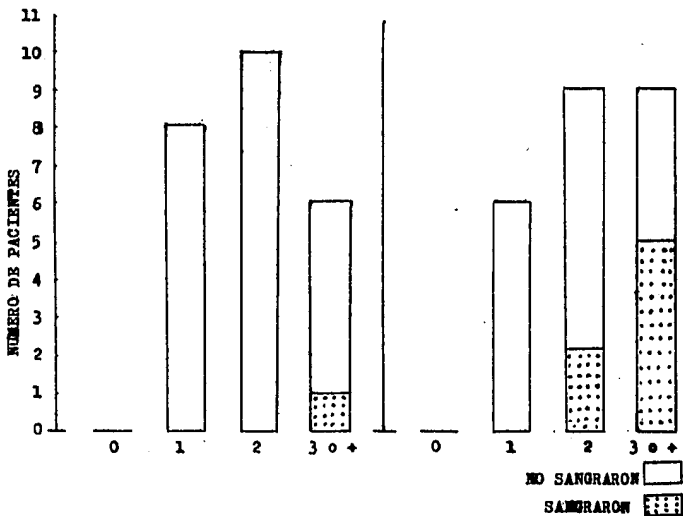


FIG. I.- Distribución de pacientes de acuerdo al número de factores de riesgo y número de pacientes que sangraron en cada grupo.

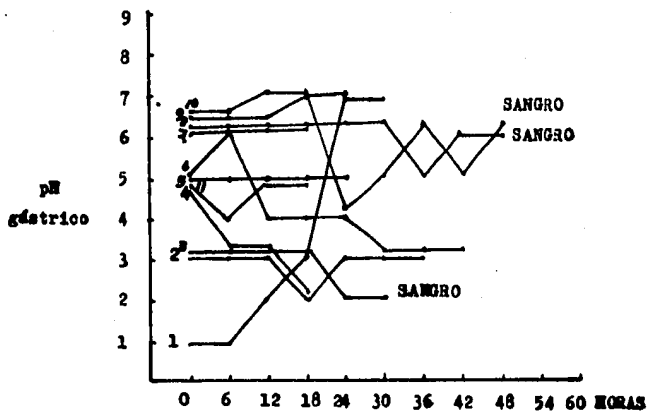


FIG: 2.- Medición del pH gástrico en el grupo tratado con placebo.

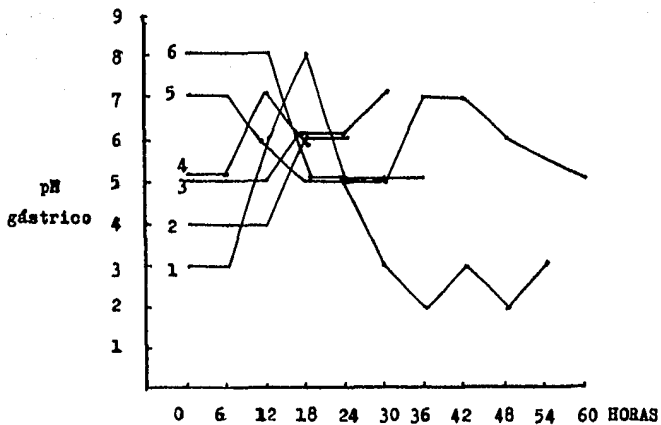


FIG: 3.- Medición del pH gástrico en el grupo tratado con cimetidina.

DISCUSION.

Las úlceras de stress ocurren mas frecuentemente en pacientes graves y se asocian en la mayoría de las veces a estados de shock severo, sepsis, insuficiencia renal, lesiones térmicas, intervenciones quirúrgicas, trauma, etc. (9,21,41,44). Mención aparte merecen los pacientes con enfermedad ulceropéptica preexistente o aquellos pacientes con STDA secundario a la ingestión de drogas agresoras de la mucosa gástrica como salicilatos, indometacina, corticoides, etc. (6).

El mecanismo etiopatogénico de las úlceras de stress aún no es claro, sin embargo se mencionan que las principales alteraciones en el desarrollo de dichas úlceras incluyen: acidez gástrica, mayor permeabilidad de la barrera de la mucosa gástrica, disminución anormal en la producción de moco, alteraciones en el flujo sanguíneo de la mucosa y reflujo biliar. (17,45).

Varios autores (17,41,46) sugieren solo tres importantes factores necesarios para el desarrollo de úlceras de stress: 1.- presencia de ión hidrógeno; 2.- aumento de la permeabilidad de la mucosa para los iones hidrógeno y 3.- alteración del flujo sanguíneo de la mucosa.

La incidencia de úlceras de stress puede disminuir significativamente al eliminar o reducir uno o más de estos factores. Entre las principales medidas terapéuticas encaminadas a disminuir la acidez gástrica, entre otros tenemos, la administración profiláctica de antiácidos y/o el empleo de los bloqueadores de receptores H₂ de la mucosa gástrica como la cimetidina. (20)

Los antiácidos neutralizan directamente la acidez gástrica y su eficacia, según algunos reportes (21,44) es hasta del 100%. Sin embargo para llevar a cabo el protocolo de alcalinización gástrica, se debe enfatizar que no a todos los pacientes es convenien

te colocarles una sonda nasogástrica y que dicho procedimiento requiere de vigilancia especial (medición de pH cada hora y administración de antiácidos por sonda nasogástrica para mantener pH arriba de 6) y el tiempo-enfermera que se consume con este procedimiento incrementa el costo del tratamiento. La utilización de cimetidina es de empleo sencillo por lo que no requiere vigilancia especial. La cimetidina bloquea los receptores H₂ y de esta forma disminuye la acidez. (44). Otros estudios han permitido demostrar que la cimetidina tiene un efecto protector del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, con lo que además de inhibir la producción de ácido intragástrico evita la ruptura de la barrera de la mucosa gástrica. (47)

Estudios mas recientes confirman la utilidad de la cimetidina en el tratamiento profiláctico del STDA en pacientes gravemente enfermos. (19,20,33,36,39).

Este estudio mostró que la población analizada fue homogénea en cuanto al número de pacientes, sexo, tipo y promedio de factores de riesgo. Las edades tuvieron la misma variación en ambos grupos y aunque el promedio fue menor en el grupo I que en el grupo II, no existió diferencia estadística significativa; por lo que fueron comparables.

En este estudio prospectivo, randomizado y doble ciego, se utilizó la cimetidina comparada con placebo, como medida preventiva del STDA en pacientes hospitalizados por cualquier causa en varias unidades de Terapia Intensiva. Se observó que la cimetidina fue eficaz en la profilaxis, ya que de 24 pacientes, solo I (4.2%) tuvo sangrado gastrointestinal, mientras que el grupo tratado con placebo, 7 pacientes presentaron STDA (29%). Diferencia con significado estadístico ($p < 0.025$). Se ha reportado que la complicación del STDA en los pacientes graves está en relación con la patología de base y el tipo de factores de riesgo como son: sepsis, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, trauma, cirugía, etc. (14,21,44)

Nuestros resultados sugieren correlación entre la incidencia del sangrado y el número y tipo de factor de riesgo; en el grupo tratado con placebo, dos pacientes sangraron (22%) con dos factores de riesgo y cuando tres o más factores de riesgo estuvieron presentes 5 pacientes sangraron (55%). Los factores de riesgo que más frecuentemente se encontraron en los pacientes que sangraron fueron traumatismos asociados a cirugía mayor y peritonitis. Dicha correlación difiere a los reportes de Priebe (7) y de Hastings (37); estos autores reportan a la insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria aguda, ictericia e hipotensión como los principales factores de riesgo asociados a STDA. Esta diferencia en los factores de riesgo es debido a las características de los hospitales en que se desarrollo este estudio, que son diversas unidades de urgencias para pacientes politraumatizados en la mayoría de los casos.

El sangrado en los pacientes del grupo I se presentó entre el segundo y el sexto día de la lesión primaria, pero el sangrado predominó en el segundo día (5 pacientes) lo que concuerda con otros reportes (6,22,35). Al parecer el máximo stress psíquico se presenta al segundo día, aunque Lucas et al. (27) y otros autores (19) lo atribuyen a que las lesiones en su inicio son superficiales y no sangran, sino hasta cuando se profundizan, esto suele suceder en el 10% de los casos.

Debido a las características de inclusión no se pudo medir el pH gástrico en todos los pacientes por no tener indicación la colocación de sonda nasogástrica. En tres casos del grupo I en los que se midió el pH, 2 tuvieron sangrado con pH de 6 y uno con pH de 3 (fig. 2), en los restantes el pH descendió o no se modificó. En el grupo tratado con cimetidina dos pacientes tuvieron descenso del pH gástrico en relación al valor inicial y en 4 pacientes el pH se elevó.(Fig. 3).

Stoother et al. (44) menciona que la falta de ascenso en

en el pH en los pacientes en que se utilizó cimetidina en forma profiláctica, es un índice de falla en dicho objetivo; sin embargo McElwe (36), Levine (47) y Halloran (48) lo atribuyen a que en algunos casos el pH se incrementa a partir de las 72 horas de la lesión inicial y que la protección que hace la cimetidina no se relaciona solo a los niveles del pH, sino también a su efecto protector sobre la barrera de la mucosa gástrica y en el flujo sanguíneo de la mucosa.

Existen reportes (36,38,42,43,49) de que la cimetidina ocasiona elevación de las cifras de urea, creatinina, TGO, TGP y bilirrubinas; en los pacientes de este estudio no se observaron cambios, posiblemente por el corto tiempo de administración del medicamento.

De los pacientes estudiados, 5 fallecieron del grupo tratado con placebo, dos de ellos sangraron, pero el sangrado de tubo digestivo alto se logró controlar con lavados gástricos. La causa de muerte en uno de ellos fué por sangrado del lecho hepático y en el otro por hematoma intracraneano.

CONCLUSIONES.

- 1.- El sangrado de tubo digestivo alto ocurrió en el 29.2% de los pacientes tratados con placebo y en el 4.2% de los que recibieron cimetidina.
- 2.- El sangrado ocurrió entre el segundo y sexto día, pero predominó al segundo día (75%), éste pareció ser secundario al período de stress.
- 3.- Los pacientes con tres o más factores de riesgo fueron los que más sangraron (55%).
- 4.- En los 6 casos del grupo tratado con cimetidina en que se midió el pH gástrico, éste no se elevó en dos de ellos (33.3%); al parecer la protección de la mucosa gástrica obedeció al papel protector de la cimetidina sobre la barrera y en el flujo sanguíneo de la mucosa.
- 5.- No se observaron reacciones indeseables.
- 6.- Se concluyó que el medicamento previene el sangrado de tubo digestivo alto en los pacientes internados en las Unidades de Terapia Intensiva.

RESUMEN.

Se realizó estudio prospectivo multicéntrico, randomizado y doble ciego para evaluar la eficacia de la cimetidina en la prevención del sangrado de tubo digestivo alto en los pacientes internados en las Unidades de Terapia Intensiva, de noviembre de 1980 a diciembre de 1981. Se incluyeron 48 pacientes de los cuatro Hospitales de Urgencias del Departamento del Distrito Federal, del Hospital Colonia de los FF CC Nacionales de México y del Hospital Mocol.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El grupo I formado por 24 pacientes a los que se administró placebo y el grupo II integrado por 24 pacientes a los que se aplicó cimetidina.

En el grupo I hubo sangrado de tubo digestivo alto en 7 pacientes (29.2%) y en el grupo II en sólo un paciente (4.2%). La prueba χ^2 mostró significado estadístico ($p < 0.025$).

Se concluyó que la cimetidina fue útil en la profilaxis del sangrado de tubo digestivo alto por úlceras de stress.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Rokitsansky C; A manual of patologic anatomy. Vol 1 Philadelphia. Banchard and Lea 1845 p 140.
- 2.- Curling TB. An acute ulceration of the duodenum in cases of burns. Med Clin Trans London. 1842; 25; 260
- 3.- Billroth T. Aus Klinischen Vortragen I Wien Nechenschr. 1869 17; 705
- 4.- Hubert JP, Kiernan PD, Welch JS, et al. The surgical management of bleeding stress ulcers. Lancet, 1980;1; 8173-85
- 5.- Seyle H; A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature 138: 32, 1936
- 6.- Stillman JJ, Silen W. Stress ulcers. Lancet, 1972;31;1303
- 7.- Cushing H. Peptic ulcers and the brain surg. Gynec & obst: 1932;55;I
- 8.- Davenport HW. Back diffusion of acid through the gastric mucosa and its physiological consequences. In progress in gastroenterology. Vol II, G.D.J., Glass. (ed), Grune & Stratton New York. 1970
- 9.- Stillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, Silen W.; Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice; a clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration. Amer J surg. 1969, 117; 533
- 10.- Kawarada Y, Weiss R, Matsumoto T; Pathophysiology of stress ulcer and its prevention. I pharmacologic doses of steroid. Am J. Surg. 129;249, 1975
- 11.- Stemple JF, Meri H, Lev R, et al : Curr prebl surg chicago, year book medical, abril 1973.
- 12.- Ozaia AJ, McAlhany JO, Pruitt BA Jr; Acute gastroduodenal - disease after thermal injury; An endoscopic evaluation of incidence and natural history. New Engl J. Med. 291; 925, 1974
- 13.- Bubrinok MP, Wethrille BE, Onstad GR; Control of acute gastroduodenal hemorrhage with cimetidine; surgery 84; 510, 1978
- 14.- Silen W; The prevention and management of stress ulcers. Hospital practice; 93, 1980
- 15.- Delaney JP, Michel HM; Hemorrhagic gastritis following operation in; critical surgical care. Edited by Najarian JJ, Delaney JP, Miami; Fla synposia Specialists, 357,1977

- 16.- Harrison, Isellbacher, Thorn, et, al. Harrison's principles of internal Medicine. Eight Ed: 1981; 1504,10. McGraw Hill.
- 17.- Ritchie WP. Acute gastric mucosal damage induced by bile salts acid and ischemia. Gastroenterology, 1975; 668;699
- 18.- Ivey KE. Gastritis. Med Aclin North Am. 1974;58;1289
- 19.- Levine BA, Sirineck KR, McLeod CG, et. al. The role of cimetidine in the prevention of stress induced gastric mucosal injury. Surg Gynecol obstet, 148; 379, 1979.
- 20.- Strauss EJ, Stein TA, Wise L; Prevention of stress ulcerations using H2 receptor antagonists. Am J surg 135; 120, 1978
- 21.- Friebe HJ, Skillman JJ, Bushnell LS, et al.; Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding; A randomized trial in 75 critically ill patients. New Engl J Med; 302;426,1980
- 22.- Meddy FG, Cheung LY. Stress ulcers; their pathogenesis, diagnosis and treatment. Sur clin. Nort Am. 1976; 56; 1969
- 23.- Herman V, Kaminsky DL. Evaluation of intragastric pH in acutely ill patients. Arch. Surg. 1979; 114; 511
- 24.- Davenport HW. Gastric mucosa injury by fatty and acetylsalicylic acids. Gastroenterology 1964; 46;245-53
- 25.- Silen W. New concepts of the gastric mucosal barrier. Am J. surg. 1977; 133;8
- 26.- Davenport HW. Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. Gastroenterology. 1968; 54; 179-81
- 27.- Lucas LE, Sugawa C, Riddle J. Natural history and surgical dilemma of stress gastric bleeding. Arch surg. 1971;102.226; 73.
- 28.- Kilaakse E, Silen W; Pathogenesis of experimental gastric mucosal injury. New Engl J Med. 1979; 301;7; 364
- 29.- Willey TA, Jacobson ED. Gastrointestinal Cytoprotection by prostaglandins. Gut; 1979, 20;75-87
- 30.- Katsen BI, Reesi P, Passariella R. et al. Transcatheter therapeutic arterial embolization. Radiology. 1976; 120;523
- 31.- Conn HU, Ramsky GR, Storrer KH. Selective intraarterial vaso pressin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology, 1972;63; 634

- 32.- Harry H. LeVeon. Gastric hemorrhagic. New Concepts in treatment
Annals of the surgery, 1975; 4,175
- 33.- McGregor DB, Savage LE, Mc Vay CB; Massive gastrointestinal
hemorrhage; a twenty five year experience with vagotomy and
drainage. Surgery 1976, 80;539
- 34.- Segovia MG, morales CI; Determinación de la utilidad de admi-
nistración de cimetidina en enfermos graves y su correlación
con los factores de riesgo. Tesis recepcional. 1982
- 35.- Monguy R. The prophylaxis of stress ulceration. N Engl Med
1980, 302;461
- 36.- Mc ELWe HP, Sirinick KR, Levine BA; Cimetidine effort's protec-
tion equal to antiaacid in prevention stress ulceration folle-
wing thermal injury,. Surgery 1979;86, 620
- 37.- Hastings R, Stilm JJ, Bushnell LS; Antiaacid titration in the
prevention of acute intestinal bleeding. A controlled ran-
domized trial in 100 critically ill patients. N Engl J. Med.
1978; 298; 1041
- 38.- Mikkaildis DP, Dandone P. Prevention for acute stress induced
gastrointestinal bleeding. British Med J. 1980;261, 1005
- 39.- Gutierrez GE, Morales GI. Valoración de la cimetidina en la
profilaxis del sangrado de tubo digestivo alte en los pacien-
tes graves. Tesis recepcional. 1981
- 40.- Black JW, Duncan Wam,Parsonsae. Definition and antagonism of
histamine H2 receptors. Nature 1972; 236; 305-90
- 41.- Shirasi SS, Foster LD, Hardy BM; Effect of metiamide, an H2 -
receptor antagonist, in the prevention of experimental stress
ulcers. Gastroenterology 71: 421, 1976
- 42.- James EM; A consideration of the adverse effects of cimetidine
Gastroenterology 1981;80; 181-92
- 43.- Freston JW. Cimetidine. "dverse reactions la patterns of use.
Ann Int Med. 1982; 97; 728-34
- 44.- Stother JG, Simeonowitz DA, Dallinger ED, et al.; Randomized pros-
pective evaluation of cimetidine and antiaacid control of gas-
tric pH in the critically ill. Ann surg 192;169, 1980
- 45.- Ivey JK. Acute hemorrhagic gastritis. Modern concepts based on
pathogenesis; gut 12;750, 1971.
- 46.- Curtis L, Simeoni S, Buerk C; et al.; Avaluation of the upper
effectiveness of controlled pH in management of massive upper
gastrointestinal bleeding. Am. J surgery; 125: 474, 1973

- 47.- Levine BA, Sirineck KR, Pruitt BA: Cimetidine prevents reduction in gastric mucosae blood flow during shock; Surgery 1,84 1978.
- 48.- Halloran LG, Zfass AM, Gayle W: Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury: A controlled trial of cimetidine prophylaxis. Am J surg 139;44, 1980
- 49.- Leslie GB, Walker TF: A toxicological profile of cimetidine. Excerpta medica; Amsterdam . Cimetidina;24, 1977