

## Tratamiento de la hemorragia del tubo digestivo alto por enfermedad acidopéptica: omeprazol vs ranitidina

Dr. Luis Javier Castro D'Franchis,\* Dr. Fernando Rogelio Espinosa López,\* Dr. José Flores Figueroa\*

### RESUMEN

**Introducción:** La hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA) tiene una incidencia de 1% y una mortalidad de 5-10% de los ingresos hospitalarios en USA y Europa.

**Objetivo.** Evaluar la eficacia de la administración intravenosa de omeprazol vs ranitidina intravenosa en pacientes con HTDA.

**Diseño:** Estudio prospectivo.

**Lugar:** Departamento de Medicina Interna de un hospital de tercer nivel de atención de la Ciudad de México.

**Pacientes:** Treinta y dos pacientes aleatorizados divididos en dos grupos: I) 16 pacientes (seis mujeres, diez hombres edad media 64.5 años) se trataron con infusión continua de ranitidina (300 mg cada 24 horas) y II) 16 pacientes (cinco mujeres, once hombres, edad media de 67.5 años) recibieron bolo inicial de omeprazol (80 mg) seguido de 40 mg cada 12 horas, durante 3-5 días.

**Resultados:** La HTDA se controló en doce (75%) pacientes del grupo I y en quince (93%) del grupo II ( $p = 0.33$ ). Los requerimientos de transfusión sanguínea fueron de 1.2 unidades para el grupo I y 16 para el grupo II. Los hallazgos endoscópicos fueron gastritis erosiva 8 vs 4, úlcera duodenal 3 vs 7, úlcera gástrica 4 vs 2, esofagitis por reflujo 1 vs 3 pacientes, para el grupo I y II respectivamente.

**Conclusión:** En este estudio, la eficacia del omeprazol fue similar a la ranitidina, sin embargo, la población estudiada fue muy pequeña. Es necesario realizar nuevas investigaciones.

**Palabras clave:** Hemorragia gastrointestinal, tratamiento, omeprazol, ranitidina, Ingresos hospitalarios.

### SUMMARY

**Introduction:** Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) has an incidence of 1% and a mortality rate of 5-10% of hospital admission in USA and Europe.

**Objective.** To evaluate the efficacy of intravenous omeprazole vs intravenous ranitidine in patients with upper gastrointestinal bleeding.

**Design:** Prospective study.

**Setting:** Department of Internal Medicine of a tertiary care hospital of Mexico City.

**Patients:** Thirty two patients aleatorized in two groups: I) 16 patients (six women, ten men, mean age 64.5 yrs) received continuous infusion of ranitidine (300 mg every 24 hours) and II) 16 patients (five women, eleven men, mean age 67.5 yrs) received a initial bolus of omeprazole (80 mg) followed by 40 mg every 12 hours, during 3-5 days.

**Results:** UGIB was controlled in twelve (75%) patients of group I and in fifteen (93%) of group II ( $p = 0.33$ ). Blood of transfusion need was 1.2 units for group I and 16 for group II. At endoscopy the most frequent diagnosis founded were erosive gastritis 8 vs 4, duodenal ulcer 3 vs 7, gastric ulcer 4 vs 2, gastroesophageal reflux 1 vs 3 patients, for group I and II respectively.

**Conclusion:** In this study the efficacy of omeprazole was similar to ranitidine, however the population studied was small. It is necessary further investigations.

**Key words:** Gastrointestinal bleeding, treatment, omeprazole, ranitidine, hospital admissions.

La hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) es la complicación más frecuente de la enfermedad ácido-péptica, presentándose en 20% de los pacientes con úlcera péptica y en ocasiones, es la única manifestación que obliga al paciente a buscar atención médica, representa una urgencia médica que implica la

\* Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, México, D.F.

aplicación de un método diagnóstico efectivo, como lo es la endoscopia (que permite un diagnóstico de certeza en 90% de los casos) y a un tratamiento oportuno para disminuir desde la morbimortalidad hasta el alto costo que genera principalmente a los medios hospitalarios institucionales.

La HTDA se produce como consecuencia de lesiones digestivas situadas por encima del ligamento de Treitz. La mortalidad oscila alrededor de 10%, existiendo diversos factores con un significado pronóstico establecido: edad mayor de 60 años, várices esofagogástricas (40% mortalidad), úlcera gástrica (8-16%), úlcera duodenal (1-8%); persistencia o recidiva de la hemorragia (5% mortalidad cuando la hemorragia cesa al ingreso y 20% cuando recidiva durante el internamiento); existencia de enfermedades asociadas graves.

Existen cinco tipos de hemorragia: exanguinante, hemorragia de alto débito que cursa con choque hipovolémico; masiva, cuando requiere reposición de volumen superior a los 300 mL/h por espacio de 6 horas o cuando se superan los 2,000 mL de sangre transfundida. Persistente, cuando permanece activa por espacio de 48 horas sin adquirir criterios de masividad o requiere reposición de 3,000 mL de sangre o sustitutos, autolimitada, ausencia de restos hemáticos por más de 12 horas, hematócrito estable y ausencia de requerimientos transfusionales para mantener la estabilidad hemodinámica; recidivante, reaparición de nuevos signos de pérdida hemática aguda durante el mismo ingreso tras el cese inicial de la hemorragia.<sup>1</sup>

Aunque no se ha logrado mostrar que la introducción de la endoscopia haya determinado una mejoría en la supervivencia global de la HTDA, esta exploración se considera la técnica diagnóstica de elección en dicha situación clínica, puesto que consigue un diagnóstico de certeza en 80-90% de los casos. De manera ideal el estudio endoscópico debe realizarse a las 6 horas de iniciado el evento hemorrágico, ya que permite identificar várices esofagogástricas que requieren tratamiento inmediato o lesiones con conocido valor pronóstico de recidiva en las lesiones diferentes de las várices. La endoscopia temprana permite identificar lesiones sangrantes que pueden estar ya cicatrizadas a las 24 horas de haberse iniciado la hemorragia o identificar la lesión responsable de la hemorragia cuando existe más de una lesión potencialmente sangrante, hecho que ocurre en 15 a 20% de los casos.<sup>2</sup> Así, se pueden clasificar las hemorragias de acuerdo a sus características generales, independientemente del ori-

gen del sangrado en arteriales, activas no arteriales, hemostasia reciente o lesión limpia.

Las causas más frecuentes de HTDA son: úlcera péptica 35-50%, várices esofagogástricas 25-35%, lesiones diferentes de la mucosa gástrica 10-15% síndrome de Mallory-Weiss 5-10%, esofagitis-hernia hiatal 3-5%, tumores 1-2% y causa desconocida 5-8%.<sup>1,2</sup>

El tratamiento de este tipo de alteraciones varía de acuerdo al diagnóstico y estado clínico del paciente. Dentro de los fármacos más utilizados están los bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub>, los inhibidores de la bomba de H-K+,<sup>1-3,5,23</sup> gel de hidróxido de aluminio y magnesio, sucralfato, somatostatina e incluso fármacos nuevos como el CP-66, 948 el cual tiene un doble mecanismo de acción propuesto, antagonismo del receptor H<sub>2</sub> y protección mucosa directa.<sup>4,5,25</sup>

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia entre omeprazol intravenoso y ranitidina intravenosa en el tratamiento inmediato de la hemorragia de tubo digestivo alto de etiología ácido-péptica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, experimental, comparativo, aleatorio, doble ciego durante el periodo comprendido de mayo a diciembre de 2003 en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

**Criterios de inclusión.** Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con hemorragia de tubo digestivo por enfermedad ácido-péptica, definiéndose clínicamente como la presencia de hematemesis, melena y/o hematoquecia con o sin datos clínicos de hipovolemia, pacientes con datos clínicos de hipovolemia con antecedentes y factores de riesgo para desarrollar hemorragia de tubo digestivo alto sin evidencia física del mismo, o bien, pacientes con sintomatología péptica sometidos a estudio endoscópico que evidencie hemorragia de tubo digestivo alto sin datos físicos del mismo o sin datos de hipovolemia. Así como pacientes que no recibieron tratamiento con bloqueadores H<sub>2</sub> y omeprazol durante los 3 meses precedentes a su ingreso al estudio. La enfermedad ácido-péptica se define como aquellas alteraciones clínicas secundarias al daño producido por la acción de ácido clorhídrico sobre la mucosa gastrointestinal alta, comprende: esofagitis por reflujo, gastritis erosiva, gastritis crónica no erosiva y úlcera péptica (gástrica o duodenal). También fue necesario que hayan aceptado su participación en el estudio con firma por escrito, previa información detallada sobre los posibles ries-

gos y beneficios del mismo. Los criterios de exclusión fueron: antecedente de intolerancia y/o alergia a los medicamentos, pacientes sometidos a cirugía de urgencia una vez iniciado el tratamiento, antecedente de lesión tumoral en tubo digestivo alto, lesión maligna en tubo digestivo o bien, lesión maligna en etapa terminal en cualquier sitio del organismo. Eliminándose aquellos casos en que la evidencia endoscópica revele HTDA secundaria a vórices, síndrome de Mallory Weiss, enfermedad por reflujo biliar o lesión tumoral. Datos endoscópicos indicativos de tratamiento quirúrgico y desarrollo de complicaciones secundarias atribuibles a los medicamentos, enfermedades cronicodegenerativas en etapa terminal, así como presencia de complicaciones que ponen en peligro la vida, no atribuibles a las enfermedades de base estudiadas. A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa con determinación de la magnitud de la hipovolemia desde el punto de vista clínico, determinaciones de hemoglobina, hematócrito, urea, creatinina, recuento de los requerimientos transfusionales durante su internamiento, siendo sometidos a estudio endoscópico dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, debiendo realizarse sin conocimiento por parte del endoscopista de la modalidad terapéutica y determinando el tipo de lesión de acuerdo a la clasificación de Sakita para úlcera péptica y Savary Miller para esofagitis, así como la severidad en casos de gastritis erosiva. La respuesta al tratamiento se valorará desde el punto de vista clínico, determinando estabilización hemodinámica de acuerdo a la clasificación de hipovolemia, así como evidencia física de sangrado inactivo, en un plazo no mayor de 48 horas. El fracaso terapéutico se definió como la persistencia de sangrado por más de 48 horas, evolución a estadios más graves de hipovolemia, la necesidad de tratamiento quirúrgico o defunción secundaria al evento hemorrágico.

Los pacientes se dividieron en dos grupos. En el grupo I los pacientes se trataron con dextrosa al 5% (240 mL + 300 mg de ranitidina) en infusión para 24 horas, durante 3 a 5 días, continuando, una vez restablecida la vía oral, con 150 mg cada 12 horas hasta la realización de la segunda endoscopia (4 a 6 semanas). Al grupo II se le administraron un bolo inicial de 80 mg de omeprazol intravenoso en un periodo no menor de 10 minutos, continuando con dosis de 40 mg IV cada 12 horas en un tiempo no menor de 5 minutos, durante 3 a 5 días, continuando con 20 mg de omeprazol oral hasta la realización de la segunda endoscopia (4 a 6 semanas).

Análisis estadístico. Prueba de Chi cuadrada para establecer homogeneidad entre las variables categóricas de ambos grupos. Prueba exacta de Fisher para comparar proporciones y determinar éxitos contra fracasos tanto para el tratamiento agudo de la hemorragia como para el manejo a largo plazo de la enfermedad ácido-péptica. La prueba de correlación de Pearson para determinar la relación causa-efecto entre las diferentes variables. Una  $p < 0.05$  fue considerada como significativa.

## RESULTADOS

Ingresaron al estudio un total de 37 pacientes, cinco de los cuales fueron eliminados, uno por adenocarcinoma gástrico y cuatro por defunción secundaria a patologías diferentes a la enfermedad ácido-péptica y al sangrado digestivo (dos por hepatopatía crónica, uno por choque séptico y uno por insuficiencia cardiaca congestiva). Los restantes 32 pacientes fueron divididos adecuadamente al azar para recibir ranitidina (Grupo I,  $n = 16$ ) u omeprazol (Grupo II,  $n = 16$ ). Todos ellos admitidos al Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

Ambos grupos fueron similares en cuanto a las características sociodemográficas y antecedentes personales de enfermedad ácido-péptica, sangrado digestivo alto previo así como su respectivo tratamiento, ingesta previa de AINES o etilismo, tabaquismo, sexo y edad, encontrándose que el grupo I presentó 10 hombres y 6 mujeres y el grupo II, 11 hombres y cinco mujeres ( $p = 0.70$ ), el promedio de edad fue de 64.5 años para el grupo I y 67.5 años para el grupo II ( $p = 0.87$ ), (*cuadro I*).

El antecedente de enfermedad ácido-péptica previa se observó en seis pacientes del grupo I (37%) y 8 pacientes del grupo II (50%),  $p = 0.47$ , encontrándose un paciente con hemorragia de tubo digestivo alto previa en el grupo I (6%) y tres pacientes del grupo II (18%),  $p = 0.28$ . Los principales manejos encontrados tres meses antes de su ingreso al estudio fueron, en el grupo I: bloqueadores  $H_2$  (ranitidina o cimetidina) en seis (37%), omeprazol en cuatro (25%), gel de hidróxido de aluminio en tres (18%), sin tratamiento específico tres (18%). En el grupo II: gel de hidróxido de aluminio y magnesio en cinco (31%), bloqueador  $H_2$  en 5 (31%), omeprazol en cuatro (25%) sin tratamiento específico dos (12%),  $p = 0.67$ .

En cuanto a los grados de hipovolemia clínica se obtuvieron los siguientes resultados, en el grupo I: hipovolemia nula 10 (62%), hipovolemia leve cuatro (25%) e

hipovolemia moderada dos (12%), mientras que para el grupo II se encontraron 15 (93%) con hipovolemia nula y uno (6%) con hipovolemia leve,  $p = 0.09$ , (cuadro II).

El diagnóstico endoscópico más frecuente en ambos grupos fue gastritis erosiva, 8 pacientes (50%) del grupo I por cuatro pacientes (25%) del grupo II,  $p = 0.35$ . Úlcera duodenal en 3 (18%) y 7 (43%),  $p = 0.54$ , úlcera gástrica en cuatro (25%) y 2 (12%),  $p = 0.64$ , esofagitis por reflujo en uno (6%) y tres (18%),  $p = 0.65$ , respectivamente, (cuadro III).

Una vez instaurado el tratamiento intravenoso, la hemorragia de tubo digestivo alto remitió desde el punto de vista clínico en 12 (75%) pacientes del grupo I, por 15 (93%) del grupo II,  $p = 0.33$ , (cuadro IV). Encontrándose a su vez que los requerimientos transfusionales fueron de 1.2 unidades para el grupo I, y 1.6 unidades para el grupo II,  $p = 0.55$ .

Cuadro I. Características sociodemográficas.

Variable	Grupo I	Grupo II	Valor de p
N	16	16	
Sexo (F/M)	6/10	5/11	0.70
Edad	64.5	67.5	0.87
Etilismo	11 (68%)	6 (37%)	0.70
Tabaquismo	6 (37%)	8 (59%)	0.47

Cuadro II. Hipovolemia clínica.

Grado	Grupo I	Grupo II	Valor de p
Nula	10 (62%)	15 (93%)	0.09
Leve	4 (25%)	1 (6%)	
Moderada	2 (12%)	0	
Grave	0	0	

Cuadro III. Diagnóstico endoscópico.

Diagnóstico	Grupo I	Grupo II	Valor de p
Gastritis erosiva	8 (50%)	4 (25%)	0.35
Leve	1 (6%)	1 (6%)	
Moderada	6 (37%)	3 (18%)	
Severa	1 (6%)	0	
Úlcera duodenal (activa)	3 (18%)	7 (43%)	0.54
Úlcera gástrica (Sakita A1)	4 (25%)	2 (12%)	0.64
Esofagitis	1 (6%)	3 (18%)	0.65
Leve	1 (6%)	0	
Moderada	0	1 (6%)	
Severa	0	2 (12%)	

Cuadro IV. Remisión clínica.

Resultado	Grupo I	Grupo II	Valor de p
Remisión	12 (75%)	15 (93%)	0.33
No remisión	4 (25%)	1 (6%)	

## DISCUSIÓN

La remisión clínica de la HTDA no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento, aunque el grupo de pacientes manejados con ranitidina mostró una respuesta menos efectiva con 4 pacientes que no respondieron adecuadamente al bloqueador  $H_2$ , dos de los cuales presentaron grado de hipovolemia relativamente mayor al observado en pacientes del grupo tratado con omeprazol y aunque esa diferencia tampoco fue significativa, debe señalarse que el escaso número de pacientes que ingresaron al estudio no permite evaluar adecuadamente los resultados, pero sí mostrar una tendencia hacia una mejor respuesta global con el uso de omeprazol en el control agudo de la hemorragia. Estos resultados difieren con otros estudios publicados comparando omeprazol contra otras formas de manejo incluyendo bloqueadores  $H_2$ , principalmente cimetidina y ranitidina, escleroterapia por endoscopia, somatostatina e incluso, estudios contra placebo.<sup>7,14,19,22,29</sup> Sin embargo, son pocos los estudios controlados en que se maneja omeprazol en forma intravenosa que demuestren su utilidad en forma suficientemente importante para considerarlo el fármaco de primera elección en la HTDA.<sup>8-10</sup>

Es necesario mencionar que el grado de hipovolemia puede estar en relación directa con la presencia de complicaciones secundarias y difícilmente a grados graves de hipovolemia clínica, el tratamiento médico muestra efectividad, en nuestro estudio observamos 2 pacientes con hipovolemia moderada (25-35% de pérdida de volumen sanguíneo) manejados con infusión de ranitidina, los cuales fracasaron al tratamiento, requiriendo manejo con cirugía de urgencia para el control de la hemorragia y lograr la estabilización hemodinámica, un paciente falleció por choque hipovolémico secundario.<sup>6,9</sup>

Dicha observación obliga a establecer en forma precisa el momento indicado para realizar cirugía desde el punto de vista clínico, independientemente de los hallazgos endoscópicos conocidos para riesgo de resangrado o indicativos de cirugía. Aunque

se refiere que 85% de las hemorragias de tubo digestivo alto remiten en forma espontánea, el tiempo requerido para realizar un procedimiento quirúrgico oportuno es indispensable para lograr la estabilización y control de estos pacientes.

Al igual que en reportes previos, los requerimientos transfusionales están con relación al grado de hipovolemia, sin encontrarse relación en nuestro estudio entre la cantidad de sangre transfundida y la evolución de la hemorragia. Así mismo, el hematocrito, otro indicador utilizado para medir el grado de hipovolemia, tampoco mostró diferencias con otros reportes previos, donde se ha demostrado que cuando se mide en las primeras 24 horas de iniciada la hemorragia, el resultado puede ser normal y posteriormente, también puede influenciarse por el uso de soluciones parenterales, principalmente cristaloides.

Los reportes de la literatura con respecto a las complicaciones asociadas al uso de estos medicamentos mencionan la presencia de 0.1 a 3% de efectos colaterales. En el estudio no se encontró ningún efecto adverso al uso de omeprazol o ranitidina, lo que permite emplearlos en forma segura a las dosis utilizadas.

Por último, en base a estos resultados podemos considerar que para pacientes con HTDA por enfermedad ácido-péptica, con grados de hipovolemia leves, el tratamiento médico intravenoso con omeprazol o ranitidina es seguro y efectivo, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre las dos formas de tratamiento, mismo que debe individualizarse y aplicarse según lo permitan las condiciones generales del paciente, tomando en cuenta la capacidad y los recursos de la institución.

Es necesario realizar estudios controlados para determinar los factores de riesgo en la población general derechohabiente de nuestro hospital, con el fin de establecer las medidas preventivas médicas y educativas destinadas a la detección de la enfermedad, de los pacientes con alto riesgo de complicaciones, así como a la información referente a las indicaciones precisas del tratamiento farmacológico de la enfermedad ácido-péptica para evitar el uso indiscriminado de estos medicamentos.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Piqué J, Terés J. Hemorragia gastrointestinal. En: Farreras/Rozman. *Medicina Interna*. Ed. Doyma. 12ª Edición. Barcelona, España. 1992:230-39.
- Piqué J, Pérez R. Gastritis y úlcera péptica gastroduodenal. En: Farreras/Rozman. *Medicina Interna*. Ed. Doyma. 12ª Edición. Barcelona, España. 1992:70-95.
- McGuigan J. Úlcera péptica. En: Spiro H. *Gastroenterología clínica*. Ed. Interamericana. 3ª Edición. México, D.F. 1986:1421-43.
- Spiro H. Úlcera péptica. En: Spiro H. *Gastroenterología clínica*. Ed. Interamericana. 3ª Edición. México, D.F. 1986:325-433.
- Brunton L. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: Goodman & Gillman. *The pharmacologic basis of therapeutics*. Ed. McGraw-Hill. 8th Edition. Singapore. 1992:897-913.
- Langman M. Testing the efficacy of antisecretory drugs in patients with hematemesis and melena. *Gastroenterol Jpn* 1991;26(3):39-42.
- Stolte M, Gail K, Mihaljevic L. Failure of ranitidine and omeprazole treatment in eosinophilic gastritis with ulceration. *Z-Gastroenterol* 1992;29(9):426-8.
- O'Leary M, Park G. Intravenous omeprazole in upper gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Digestion* 1991;48(1):59-60.
- Brunner G, Thiesemann C. The potential clinical role of intravenous omeprazole. *Digestion* 1992;51(1):17-20.
- Gabrielli M, Pennati P, Trallori G, Vanozzi G. Use of intravenous omeprazole in emergency case of gastroduodenal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1992;87(9):1229.
- Miller D. Treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy. *Clin Pharm* 1992;11(8):690-704.
- Barrie P, Hairi R. Therapeutic use of omeprazole for refractory stress induced gastric mucosal hemorrhage. *Crit Care Med* 1992;20(6):889-901.
- Kaye G, McCormick PA, Siringo S, Hobbs K, McIntyre N et al. Bleeding for staple line erosion after esophageal transection. *Hepatology* 1992;5(6):1031-5.
- Jenkins S, Taylor B, Nott D, Ellenbogen S, Haggie J et al. Management of massive upper gastrointestinal hemorrhage from multiple sites of peptic ulceration with somatostatin and octreotide. A report of five cases. *Gut* 1992;33(3):404-7.
- Marti J, López G. Ataxia following gastric bleeding due to omeprazole-benzodiazepine interaction. *Ann Pharmacother* 1992;26(3):429-30.
- Baron J. Omeprazole for acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ* 1992;304(6823):383.
- Daneshmend T, Kawkey C, Langman M, Logan R, Long R. Omeprazole versus placebo for acute upper gastrointestinal bleeding: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 1992;304(6820):143-7.
- Jahns B, Janning S, Wilson R. Omeprazole and refractory stress induced gastric mucosal hemorrhage. *Crit Care Med* 1993;21(9):1408-9.
- Debas H, Ghittes G. Somatostatin analogue therapy in functioning neuroendocrine gut tumors. *Digestion* 1993; 54(1):71-86.
- Bour B, Parients E, Hamelin B, García E. Peptic ulcer. *Gastrointest Clin Biol* 1993;17(5):329-33.
- Ballinger A. Prevention of peptic ulceration in patients receiving NSAIDs. *Br J Hosp Med* 1993;49(11):767-72.
- Shepherd H, Barkin J. Omeprazole heals mucosal ulcers associated with endoscopic injection sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1993;39(3):474-5.
- Arens MJ, Dent J. Acid pump blockers: what are their current therapeutic roles? *Bailliers Clin Gastroenterol* 1993;7(1):95-128.
- McCloy R, Nair R. Surgery for acid suppression in the 1990's. *Bailliers Clin Gastroenterol* 1993;7(1):129-48.
- Hakkinen J, Holt W, Goddard C, Oates P, Murphy M et al. CP-66,948: an antisecretory histamine-H2 receptor

- antagonist with mucosal protective properties. *Dig Dis Sci* 1991;36(12):1721-8.
26. Ruiz S, Ortiz E, González B, Bolaños J, Ruiz A et al. Stress induced gastrointestinal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients: frequency, complications and the value of prophylactic treatment. A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1991;19(7):887-91.
  27. Arora A, Tandon R, Acharya S, Tandon B. The role of sustained achlorhydria in bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(2):147-53.
  28. López J, Darao P, Elola P, Delgado M, Ruza F et al. Frequency and prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in critically ill children. *Crit Care Med* 1992;20(8):1082-9.
  29. Lazo M, Andrade R, Medina M, García G, Sánchez A et al. Effect of injection sclerosis with alcohol in the rebleeding rate of gastroduodenal peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(2):147-53.
  30. Fontana M, Tornaghi R, Petrillo M, Lora E, Porro G et al. Ranitidine treatment in newborn infants, effects on gastric acidity and serum prolactin levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16(4):406-11.
  31. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Rinaldi V et al. Isosorbide-5 mononitrate versus propranolol in the prevention of first bleeding in cirrhosis. *Gastroenterol* 1993;104(5):406-11.
  32. Nagpal R, Schnauffer L, Altschuler S. Duodenal web presenting with gastrointestinal bleeding in a seven month old infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16(1):90-2.
  33. Collen M, Kalloo A, Sherdan M. Bleeding duodenal ulcer. Role of gastric acid hypersecretion. *Dig Dis Sci* 1993;38(2):269-75.
  34. Madan A, Lavine J, Heyman M, Townsed S. Acute hemorrhagic gastritis in the newborn infant. *J Perinatol* 1992;12(4):377-80.
  35. Marañón M. Endoscopia y hemorragia de tubo digestivo superior. *Rev Gastroenterol Mex* 1990;55(3):111-17.

Correspondencia:  
Dr. Luis Javier Castro D'Franchis  
Campo Matillas 52, Colonia San Antonio,  
Azcapotzalco, 02720  
México, D.F.  
Correo electrónico: jcchh@yahoo.com.mx