



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

TRATAMIENTO MEDICO DE LA ULCERA PEPTICA

Dr. Andrés Valdivieso D.

A pesar de los notables avances en el conocimiento de la fisiología de la secreción gástrica, la fisiopatología de la úlcera péptica es aún bastante oscura y su tratamiento continúa siendo en muchos aspectos enteramente empírico. Esto obedece fundamentalmente a tres razones:

1. Que desconocemos la causa última de la enfermedad.
2. Que se trata de una patología crónica en cuya evolución natural hay con frecuencia remisiones espontáneas (permanentes sólo en 10-25 % de los casos), muy probablemente no relacionadas con el tratamiento impuesto y que hacen muy difícil evaluar una terapia.
3. Que existen notables diferencias individuales entre los enfermos tanto en la forma de presentar el cuadro como en la respuesta terapéutica.

Por esto, el tratamiento médico ha experimentado una variación continua a lo largo del tiempo y es notablemente "individual", exigiendo del médico una óptima relación con el paciente y una particular destreza clínica.

Cualquiera sea la terapia a usar, existen cuatro NORMAS ELEMENTALES que debemos respetar y son:

- Distinguir claramente la U. Gástrica y la U. Duodenal como patologías distintas, con diagnósticos diferenciales y fisiopatología diferentes.

- Asegurar un tratamiento efectivo mínimo a toda crisis ulcerosa de acuerdo a la fisiopatología de la enfermedad.

- Estandarizar un criterio de curación de la crisis ulcerosa.

- Definir las medidas mínimas de higiene a usar durante el período intercrítico a fin de prolongarlo al máximo.

Los objetivos que persigue el tratamiento son básicamente cuatro:

1. Aliviar el dolor
2. Acelerar la curación
3. Prevenir las complicaciones (h. digestiva, perforación, s. pilórico)
4. Reducir o eliminar las recurrencias.

Analizaremos a continuación críticamente el valor actual de las medidas terapéuticas más usadas.

REPOSO

El reposo absoluto, medida clásica en el tratamiento de la crisis ulcerosa, continúa siendo al parecer de

innegable valor: habitualmente saca al paciente de una situación de stress, facilita el alivio del dolor y la aplicación de un régimen adecuado. Sin embargo, a pesar de esta impresión clínica tan frecuente y valiosa, son escasos los trabajos que prueban fehacientemente que acelere la curación o prevenga nuevas crisis.

En U.D. el reposo está indicado en la crisis, por las razones mencionadas, debiendo durar mínimo 6 días. Alivia el dolor, "probablemente" acelera la curación, pero no podemos asegurar que reduzca las recurrencias (1).

En U.G. Doll y col. (2) compararon la velocidad de curación en un grupo hospitalizado por cuatro semanas con controles tratados por el mismo período ambulatoriamente, encontrando que el 41 % de las úlceras del grupo hospitalario habían logrado reducir en 2/3 o más su tamaño original versus un 13 % del control (dif. estadísticamente significativa). Evidentemente algunos pacientes requerirán una hospitalización más breve, mientras se descarta una neoplasia y/o se les instruye adecuadamente y podrán completar el reposo de 4 semanas en casa, pero otros se beneficiarán por razones psicológicas con el cambio de ambiente que se les exige.

Obviamente los enfermos portadores de una complicación deben ser hospitalizados de inmediato.

REGIMEN

Todos los tratamientos han incluido variadas restricciones alimentarias, extendiéndose en especial el régimen ovo-lácteo-farináceo fraccionado, que elimina todos los irritantes, pretende mantener una neutralización más eficaz y al reducir la distensión gástrica reduce también la secreción de ácido clorhídrico. Así muchos médicos continúan

tratando exitosamente las crisis y crean en sus pacientes hábitos alimentarios, que aunque sacrificados, "parecen" ser de gran valor.

Sin embargo, las evidencias experimentales actuales, no sugieren que diversos regímenes especiales (salvo las recomendaciones que mencionaré después) aceleren la ciatrización de la úlcera, ni prevenga su recurrencia ni reduzcan los síntomas del paciente no complicado (3,4,5,). Tampoco hay evidencia de que alguna dieta específica se asocie con menor acidez que las dietas elegidas libremente por los enfermos (6). Se ha probado además, que la ingestión horaria de leche o proteínas se asocia con una mayor acidez basal que la encontrada después de tres comidas habituales (7,8), de modo que el prescribir comidas frecuentes sólo ricas en productos lácteos parece poco razonable, especialmente en UD. (hipersecretores).

Las recomendaciones dietéticas más aceptadas en la literatura son:

- Emplear un régimen liviano, sin irritantes gástricos, distribuido en tres comidas diarias.

- Evitar el café y el té: pues ambos contienen cafeína y el té también teofilina, ambas xantinas que al inhibir la fosfodiesterasa elevan la concentración de AMP ciclico, produciéndose por ese mecanismo un exceso de secreción gástrica. (9)

- Alcohol: no se ha demostrado categóricamente ulcerogénico, pero daña la barrera mucosa gástrica (10), facilitando la retrodifusión de protones (11) y estimulando la secreción de pepsina (12). Además a bajas concentraciones estimula la secreción de ácido. Por esto no es recomendable su uso, especialmente en la úlcera gástrica.

- Evitar la comida antes de acostarse, hasta unas 3 horas previas, a fin de reducir la secreción nocturna, especialmente en el ulceroso duodenal y evitar así el dolor nocturno y facilitar la acción de los antiácidos y anticolinérgicos paralelamente.

CIGARRILLO

No hay evidencias de que sea ulcerogénico, pero parece ser un factor de retraso en la curación de la U. Gástrica (13). Se recomienda en general su suspensión, salvo que ello redunde en un mayor stress para el paciente.

DROGAS

Salicilatos: contraindicados tanto en UG como en UD por su reconocido efecto dañino sobre la barrera mucosa y desencadenante de hemorragia digestiva.

Reserpina y Fenilbutazona: deben usarse cuidadosamente pues, aunque no se ha demostrado estadísticamente que causen o perpetúen úlceras o hagan sangrar, se han implicado como ulcerogénicos en animales de experimentación (14).

Glucocorticoides: no se han probado ulcerogénicos (15), pero existe la "impresión" clínica de que en dosis altas pueden inducir úlceras. Sin embargo, con frecuencia los pacientes graves, que requieren dosis altas de Prednisona están de por sí más propensos a ulcerarse. Por otra parte, sean ulcerogénicos o no, la terapia en dosis altas puede peligrosamente enmascarar los síntomas de ulceración, penetración e incluso perforación,

por lo que deben administrarse con cautela.

SEDACION

No conocemos con certeza el rol exacto que juegan la ansiedad o la depresión en la patogenia de la úlcera. La teoría psicósomática desarrollada desde 1934 por Alexander (16), descansa en tres supuestos básicos:

1. Que el paciente ulceroso está expuesto prolongadamente a un conflicto psíquico, ansiedad o tensión emocional.
2. Que esta situación crónica predispone a la formación de úlceras al estimular la secreción de ácido/pepsina, o al reducir la resistencia de la mucosa.
3. Que algún evento precipitante acentúa los factores mencionados provocando en pocos días la aparición de un nicho ulceroso.

Las evidencias actuales no permiten descartar ninguna de estas suposiciones, pero hay insuficientes estudios prospectivos con doble ciego para afirmarlos categóricamente. En todo caso, se reconoce que:

- En UG la hospitalización y los sedantes son beneficiosos para la crisis;

- En UD la ansiedad y la depresión, especialmente unidas al alcoholismo, se asocian a una mala respuesta sintomática al tratamiento, sea éste médico o quirúrgico. Por ello es lógico usar sedantes aunque no hay ninguna evidencia de que los ansiolíticos o los antidepresivos alteren el curso natural de la enfermedad. (1)

Aquí adquiere su máxima importancia la adecuada relación médico/paciente: un buen clínico podrá interiorizarse gradualmente en los problemas y la biografía de su paciente y podrá influir indirectamente en ella, sugiriendo, tranquilizando, reconfortando. La experiencia demuestra que una buena psicoterapia es un elemento valioso y superior a los medicamentos sedantes en el manejo de estos enfermos.

ANTIACIDOS

Son los medicamentos más antiguos en esta patología. Veremos la base racional de su empleo y los elementos que permiten elegir algún preparado en particular.

a. ¿Porqué se usan ?

Es un hecho demostrado el que no se produce úlcera péptica en ausencia de HCl, cumpliéndose así el postulado: "no ácido- no úlcera". Existe además un umbral de secreción de H^+ (estimulado), de alrededor de 14 meq/lt. bajo el cual no se produce ni se mantiene una úlcera duodenal (1). Los antiácidos al reducir la concentración de H^+ de 60 a 10 meq/lt. inhiben la aparición experimental de esofagitis péptica en gatos, aún cuando se mantenga la actividad péptica igual a ambas concentraciones del ácido. Finalmente la terapia antiácida reduce la frecuencia de úlceras experimentales en perros, aún cuando el HCl no se neutralice totalmente.

b. Fuera de su costos y de las preferencias del paciente, ¿ hay algún preparado más potente que otro ?

Recientemente Fordtran y col. (17) han medido la cantidad de antiácido que se requiere para neutralizar el

jugo gástrico (estimulado por una comida standard) encontrando que sus resultados in vivo pueden predecirse con razonable precisión por un test in vitro en que determinaban (en condiciones standard) la cantidad de HCl 0.1 N que se podía agregar en 2 horas a 1 ml. de cada antiácido líquido, sin reducir el pH a menos de 3.0.

Así, se encontró que la potencia, de iguales volúmenes de antiácidos variaba notablemente: el más potente neutralizaba 105 meq de HCl (Camalox, Mylanta, Maalox) y el menos sólo 6 meq (Phosphagel). Este estudio, no efectuado en Chile, revela la importancia de estar familiarizado con la potencia del preparado a usar.

Nota:

TRIMAX = MYLANTA: mezcla de $Al(OH)_3$ + $Mg(OH)_2$ + dimetilpolisiloxano.

MAALOX: mezcla de $Al(OH)_3$ + $Mg(OH)_2$

CAMALOX: mezcla de $Al(OH)_3$ + $Mg(OH)_2$ + $CaCO_3$

PHOSPHAGEL: fosfato de aluminio.

c. ¿Cuáles son los más usados en Chile y sus principales ventajas y desventajas ?

- Carbonato de Calcio: existe como tal y como constituyente de los Polvos Alcalinos A y B. Un gramo de $CaCO_3$ neutraliza aproximadamente 21 meq de ácido, su acción es potente y rápida, sin embargo, estudios controlados han demostrado que su uso intenso retrasa tanto el alivio del dolor (18), como la curación de la úlcera (19), además de provocar un variable pero a veces importante rebote de secreción ácida dependiente directamente de la presencia

del calcio, por todo lo cual está actualmente contraindicado.

Su ingestión crónica produce además el infrecuente pero grave Síndrome de leche-alcali (hipercalcemia, alcalosis, hiperfosfemia e insuficiencia renal) (18) y constipación.

- Hidróxido de Mg, Trisilicato de Mg: también como tales o constituyendo respectivamente los Polvos Alcalinos A y B. Son buffers efectivos, el hidróxido de acción algo más veloz. Su principal inconveniente es la diarrea, que se puede controlar con régimen y anticolinérgicos. Deben usarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia renal (hipermagnesemia, pues algo se absorben excretándose 100 % por vía renal). (20)

- Hidróxido de Aluminio: de menor potencia y acción algo más lenta que los anteriores. Se une con el fosfato de la dieta, lo que le otorga valor en pacientes con insuficiencia renal, pero con riñón sano su uso prolongado puede llevar a depleción de fosfato, osteoporosis y osteomalacia.

- Bicarbonato de Sodio: de acción rápida y potente; se absorbe totalmente. Habitualmente se ingiere en exceso relativo respecto a la cantidad de ácido presente en el estómago, y como es fácilmente soluble es vaciado rápidamente al intestino donde se absorbe, incorporándose al extracelular y excretándose por el riñón. No se recomienda su uso prolongado pues como abandona rápido el estómago su efecto es muy breve, provoca alcalosis y su contenido en sodio lo hace menos útil en cardiopatas.

d. ¿Cuál es la dosis y presentación más conveniente ?

Como regla general los pacientes hipersecretores requieren dosis mayores: 75 - 150 meq de buffer, lo que equivale a 30 - 60 ml por dosis de una mezcla de hidróxido de Al y Mg (Maalox): si aparece diarrea se puede cambiar a hidróxido de Al sólo 40 - 80 ml.

En pacientes no hipersecretores, basta con 40 - 80 meq, lo que es equivalente a 15 - 30 ml de Maalox por dosis. Fordtran y col. (1), demostraron que se requieren varias tabletas y bien masticadas para igualar los efectos de una dosis líquida equivalente, por lo que esta última es la forma de elección.

e. ¿Cuándo deben tomarse ?

En ayunas tienen sólo un efecto transitorio de alrededor de 30 minutos (21), pues se vacian rápidamente del estómago; por su parte el alimento en general mantiene la acidez gástrica relativamente baja por 60 minutos post prandiales a pesar de altos volúmenes de secreción. El vaciamiento gástrico provoca un aumento brusco de la acidez por lo que conviene ingerirlos una hora después de las comidas, lo que mantiene controlada la acidez significativamente por 2 horas más. En este momento, vale decir 3 horas después de comer, puede repetirse la dosis para prolongar su efecto procurando siempre ingerir la última dosis del día antes de acostarse. Durante la crisis se recomienda su empleo horario hasta que ceda el dolor.

f. ¿Qué efectos tienen ?

La experiencia clínica revela que alivian el dolor, pero no hay hasta ahora datos satisfactorios que

demuestren que son claramente más efectivos que el placebo en aliviar el dolor, acelerar la curación ni prevenir las recurrencias o complicaciones de UG y UD (22, 23)

g. ¿Cuánto tiempo deben ser administrados ?

Este tiempo no ha sido bien determinado en estudios controlados; se recomienda arbitrariamente continuar el tratamiento por 2 - 3 semanas después del alivio del dolor y reinstalarlo si éste reaparece cualquiera sea el tipo de úlcera en tratamiento.

ANTICOLINERGICOS

Estas drogas bloquean el efecto muscarínico de la acetilcolina liberada por los nervios post ganglionares reduciendo todas las formas de secreción de ácido. A dosis óptima reducen en 50 % la secreción basal o nocturna, en 40 % la secreción estimulada por histamina o pentagastrina y 30 % la post prandial. (1)

Son muy efectivos administrados tanto 30' antes de comer o 60' después, pero en este último caso tienen mayor duración (1). La dosis efectiva óptima cambia de enfermo a enfermo y generalmente corresponde a una dosis menor que la que provoca efectos colaterales indeseables, debiendo esto titularse cuidadosamente.

No existe el A.C selectivo para la secreción gástrica; la Atropina tiene una duración más breve comparada con los demás y todos están contraindicados en pacientes con glaucoma, hiperplasia prostática, retención

gástrica y en la esofagitis por reflujo por inhibir el tono del esfínter esofágico inferior.

Acciones :

En UG: su empleo es polémico, pues como retrasan el vaciamiento gástrico y la retención gástrica influiría en la patogenia de la úlcera, han sido objetados; sin embargo no hay evidencias convincentes de que esa teoría sea válida y parecen tener suficiente efecto benéfico sobre el dolor nocturno como para justificar su uso. Baume y col. (24), han reportado un efecto acelerador de la curación de UG usando AC + AAcid comparado con el AAcido puro y la recurrencia de UG fue también menor. No hubo diferencias en sintomatología, baja de peso o ausentismo laboral.

En UD: aunque no se han descrito efectos benéficos sobre la velocidad de curación o las recurrencias, están especialmente indicados cuando hay dolor nocturno, ya que reducen parcialmente la secreción tanto por su efecto directo sobre la célula parietal como por su inhibición sobre la liberación de gastrina y al prolongar el vaciamiento gástrico, prolongan también el efecto de los antiácidos.

CARBENEXOLONA

Droga relativamente más nueva, usada ya por 10 exitosos años en Inglaterra, recientemente incorporada en USA y que no existe aún en Chile.

Deriva del Regaliz (Glycyrrhiza glabra), arbusto papilionáceo, donde se extrae como ácido glycyrrizico.

Su forma última de actuar se desconoce aún del todo, pero su efectividad parece relacionarse con su capacidad para :

- Aumentar la secreción de mucus,
- Aumentar la vida media de la célula del epitelio gástrico,
- Inhibir la retrodifusión de H^+ inducida por bilis y,
- Posiblemente inhibir la actividad péptica.

Sus efectos son importantes en UG donde diversas series (25, 26), desde la inicial de Doll (27) en 1962, la han demostrado útil en acelerar la curación de la úlcera; ha sido también usada por tiempo variable como terapia de mantención en algunas series hasta 18 meses, pero se requiere más tiempo para precisar su rol en prevenir la recurrencia de UG. En UD la droga no es aún de valor absolutamente confirmado.

Se administra en tabletas de 50 mg en dosis de 100 mg cada 6 horas por 7 días (sin mascar), y luego 50 cada 6 horas siempre post prandial por 4 - 6 semanas, hasta que la úlcera haya curado.

La reacción adversa más frecuente es la retención de Na y H_2O con pérdida de K por efecto "aldosterónica" que se ve hasta en 30 - 40 % de las series y debe ser contrarrestada con tiazidas y suplemento de potasio. La asociación de Aldactona previene los efectos laterales, pero borra el efecto terapéutico. También debe evitarse el uso concomitante de anticolinérgicos, pues ellos bloquean su acción. (28)

Se trata de un excelente adelanto en el tratamiento de la UG, pero que exige frecuente monitorización del peso, los electrolitos y no reemplaza en modo alguno al tratamiento clásico ni la necesidad de descartar en toda UG el cáncer gástrico.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂ DE LA HISTAMINA

Los medicamentos más promisorios actualmente son derivados sintéticos de la histamina que inhiben competitivamente la secreción de H⁺ por antagonismo con el receptor H₂ para histamina, vale decir un receptor que no es bloqueado por los antihistamínicos corrientes, que bloquean al receptor H₁.

El primero de estos compuestos, la Metiamide se ha demostrado significativamente útil en el alivio del dolor de la UD (29). Pounder y col., en un estudio doble ciego, administrando 1 gr/día por 5 - 8 semanas demostraron significativo alivio del dolor y reducción del consumo de antiácidos comparado con el grupo control. (29)

Thomson y col., sugieren además del alivio sintomático una mayor velocidad de curación de la UD, aunque este estudio no es doble ciego.

La aparición de agranulocitosis transitoria en dos pacientes que recibían Metiamide por varias semanas (30), motivó la búsqueda de otros derivados carentes del grupo tiourea, destacando entre estos la Cimetidina.

R. Henny y col., (31) usando Cimetidina oral en dosis de 100 - 200 - 300 mg. observaron significativa inhibición de la secreción basal y estimulada por alimento

en ulcerosos duodenales. Incluso más, la droga en dosis de 300 mg bloqueó la secreción significativamente más que una dosis óptima de bromuro de propantelina (anticolinérgico), y su efecto se relacionó directamente con el nivel sérico alcanzado. No afectó la liberación de gastrina ni se observó otro tipo de toxicidad.

Pounder y col., (32) han confirmado el efecto inhibitor midiendo pH intragástrico post prandial en normales y ulcerosos duodenales, concluyendo que los efectos sobre gastrina no son categóricos, pero sí sobre la secreción de H^+ y recomiendan su uso post prandial en dosis de 1,6 gr/día.

En el hombre, los antagonistas H_2 inhiben, en resumen, la secreción estimulada por insulina, histamina, pentagastrina y proteínas (33). Por su gran efectividad, su potencia superior a los anticolinérgicos y sus hasta ahora escasos efectos indeseables, estas drogas parecen ser los agentes en el tratamiento futuro de esta enfermedad.

RECOMENDACIONES RESUMIDAS

Úlcera Duodenal

1. Crisis ulcerosa:

- Reposo en cama generalmente en casa por 6-7 días.
- Sedantes SOS
- Régimen liviano con 3 comidas diarias, evitando alcohol, café, excitantes.
- Antiácidos horariamente en el día y dosis mayor al acostarse.

- Anticolinérgicos en dosis límite de efectos laterales tomados antes o después de comer y al acostarse. Uso restringido en mayores de 50 años.
- Restricción de medicamentos potencialmente dañinos.
- Suspensión del cigarrillo.

A los 7 días sin dolor estimamos que ha salido de la crisis e iniciamos terapia sub aguda con reposo relativo, suspensión de anticolinérgicos e ingesta de (aa) 1 y 3 horas después de comer hasta completar 6 semanas en total.

2. Terapia intercrítica:

- Evitar excesos y desencadenantes
- Régimen libre, salvo alcohol y café
- Antiácidos sólo al acostarse, salvo que las recidivas sean más frecuentes, en cuyo caso se sigue 1 hora post prandial.

Hipersecretores máximos y Sind. Zollinger-Ellison

Cuando tenemos un paciente con respuesta histamínica mayor a 50 meq/hora es necesario:

- Hospitalización
- Antiácidos en dosis de 75 meq c/30 minutos o por infusión continua por SNG.
- Anticolinérgicos según esquema de crisis ulcerosa.
- Estudio DGN rápido y cirugía eventual.

Úlcera Gástrica

- Hospitalización y estudio DGN completo para Ca gástrico.
- Dejar el cigarrillo
- Régimen liviano sin grandes diferencias con UD.
- Antiácidos en dosis menores (generalmente no son hipersecretores) horariamente y al acostarse.
- Anticolinérgicos sólo al acostarse
- Sedantes
- Carbenexolona

CRITERIOS DE CURACION

U. Duodenal : tratamiento ha fallado si a las 3 semanas persiste la sintomatología. No es de utilidad el control radiológico.

U. Gástrica : el paciente deberá ser controlado radiológica o endoscópicamente en 3 semanas; si la úlcera permanece igual, si ha crecido o aparecen en ella elementos que sugieren malignidad el enfermo debe ser intervenido. Las que han desaparecido totalmente deben ser reevaluadas en 2 - 3 meses más por si recidivan. Las que sólo han curado parcialmente se les reevalúa a las 6 semanas después del DGN inicial y si no se aprecia curación superior al 90 % del nicho original, son quirúrgicas. (1,34)

La UD se opera por su rebeldía al tratamiento médico o por sus complicaciones.

APENDICEANTIACIDOS DE USO HABITUAL

CON CALCIO
(causan rebote) CaCO_3 , Polvos alcalinos A y B, Camalox.

SIN CALCIO

Más potente Maalox, Trimax (= Mylanta)

Menos potente MgOH_2 , Trisilicato de Mg causan diarrea.

Al (OH)_3 no causa diarrea.

B I B L I O G R A F I A

=====

1. Fordtran J.S.
Chronic duodenal ulcer, in Sleisenger MH, Fordtran JS edit: Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.
Philadelphia, WB Saunders Co, 1973, pp 685.
2. Doll R. et al.
Lancet 1: 171, 1952.
3. Lawrence J.S.
Lancet 1: 482, 1952.
4. Doll R. y col.
Lancet 1: 5, 1956.
5. Buchman E. y col.
Gastroenterology 56: 1016, 1969.
6. Luiz de Paula Castro y col.
Digestion 13: 241 - 245, 1975.
7. Bingle J.P. y col.
Gut 1:337, 1960.
8. Lennard-Jones J.E.
Gut 6: 113, 1965.
9. Butcher R.W.
New England J. Of med. 279: 1378, 1968.
10. Smith B.M. y col.
New England J. of med. 285: 716, 1971.

11. Davenport H.W.
Gastroenterology 49: 189, 1965.
12. Johnson L.R.
Gastroenterology 62: 33, 1972.
13. Doll R.
Lancet 1: 657, 1958.
14. Marser E.F.
New England J. Med. 253: 404, 1955.
15. Cook A.R.
Amer. Jour. Dig. Diseases 12: 323, 1967.
16. Alexander F.
Pyscosomatic Medicine. New York WEW. Norton Co.
1950.
17. Fordtran y col.
New England J. of Med 288: 18 3/5/73. pág. 923-
929.
18. Mac. Millan D.E.
Medicine (Baltimore) 44: 485, 1965.
19. Baume P.E.
Australas Ann Med. 118: 113, 1969.
20. Jon Isenberg.
JAMA 233, N° 6, 11/8/1975.
21. Grossman M.I.
Current Gastroenterology. New York, Paul B. Hoeber,
Inc. 1962 p. 303.
22. Baume y col.
Aust Ann Med. 18: 113 - 116, 1969.

23. Butter Melvin et al.
Amer. Journal of Dig. Dis. 20 N° 9 Sept. 1975.
24. Baume Peter, et al.
Gastroenterology 63 : 399 - 406, 1972.
25. Jones et al.
Gut 13: 816 - 824, 1972.
26. Piper W. et al.
Drugs 3 : 384 - 389, 1972.
27. Doll R. et al.
Lancet 2 : 793 - 796, 1962.
28. Bank S. et al.
Clin Gastroenterol 2 : 379, 1973.
29. Pounder R.E.
British Med. Journal Vol. 2 : 295 - 350,
10/5/1975.
30. Forrest J.A.H.
Lancet 1 : 392 - 393, 1975.
31. Henn R. y col.
New. England J. of Med. 293: 8, 21/8/1975.
p. 371 - 375.
32. Pounder R.E.
Gut 16: 10 Oct. 1975 p. 831.
33. Konturek S.J. et al.
Amer. Journal of Dig. Diseases 19: 609 - 616,
1974.
34. Llanos O. y col.
Rev. Médica de Chile 98: 435, 1970.