Úlcera duodenal 5

CHARLES J. YEO
MICHAEL J. ZINNER

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la úlcera duodenal (UD) y la necesidad de internación hospitalaria para su tratamiento ha disminuido en las últimas tres décadas. La reducción de la frecuencia de las UD no puede adjudicarse al uso extendido de los antagonistas de los receptores de histamina, ya que la declinación inicial precedió a la introducción clínica de este tipo de drogas.[1] Las razones que explican la disminución de la UD se relacionan, con toda probabilidad, con la reducción de los factores ambientales ulcerogénicos, la disminución del hábito de fumar cigarrillos y el aumento de la edad de la población general, con la consiguiente reducción relativa del número de adultos jóvenes de vida urbana.

Los factores genéticos juegan su papel en la incidencia de la enfermedad ulcerosa duodenal. Sin contar los síndromes de neoplasias endocrinas hereditarias, se observa una incidencia elevada de úlceras duodenales en gemelos monocigotas, en los familiares de los pacientes ulcerosos, en los individuos que pertenecen al grupo sanguíneo O, en los que tienen ausencia de antígenos salivares para los grupos sanguíneos, en aquellos con pepsinógeno I sérico elevado y en los portadores de antígenos HLA-B_{12}.[2]

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia de la UD es mejor conocida que la de la úlcera gástrica. La UD no resulta explicable a través de un proceso único bien definido sino que representa el efecto de un complejo conjunto de interacciones heterogéneas de diferentes mecanismos patógenos (cuadro 5-1). Estas anormalidades condicionan el desequilibrio entre factores agresivos y defensivos. Los tres principales mecanismos que explican la ulceración duodenal son: 1) las anormalidades de la secreción gástrica (agresivo), 2) las perturbaciones en el mecanismo endocrino de control (agresivo y defensivo) y 3) la dificultad para la neutralización del ácido en el duodeno (defensivo).

Cuadro 5-1. *Anormalidades encontradas en pacientes con úlcera duodenal**

A. Anormalidades de la secreción gástrica (factores agresivos)
   - Secreción basal elevada
   - Secreción nocturna elevada
   - Aumento de la masa parietal secretante
   - Aumento de la respuesta a la estimulación por
     - Histamina, pentagastrina y calcio
     - Comida ficticia
     - Hipoglucemia por insulina
     - Distensión gástrica
     - Fase intestinal de la secreción
     - Respuesta a la comida
   - Tono vagal excesivo
   - Carga ácida excesiva del duodeno
   - Hipersecreción de pepsinógenos
   - Fallas en la inhibición de la secreción

B. Anormalidades endocrinas
   - Aumento de la liberación de gastrina producida por las comidas
   - Alteración de la inhibición de la producción de gastrina en presencia de ClH en el antro
   - Dificultad en el control de la liberación de somatostatina
   - Reducción de la inhibición producida por la somatostatina en la liberación de gastrina y ácido

C. Anormalidades de la mucosa duodenal (factores defensivos)
   - Disminución de prostaglandina disponible
   - Disminución de la secreción de bicarbonato
   - Disminución de la producción de moco
   - Presencia de *Campylobacter pylori*

* Modificado de Brooks F. P.: The pathophysiology of peptic ulcer. An overview. En Brooks F. P. (dir.): Contemporary Issues in Gastroenterology. Vol. 3: Peptic Ulcer Disease. New York. Churchill-Livinsgtone. 1985, pp 45-149.

Aunque los individuos normales y los pacientes con UD se pueden superponer en su capacidad para segregar una cantidad máxima de ácido, los pacientes ulcerosos, como grupo, son capaces de segregar una cantidad mayor de ácido, en especial como respuesta a la comida. Esta capacidad aumentada para la secreción ácida se correlaciona con la masa celular parietal. Los pacientes con UD tienen un promedio de 1.800 millones de células parietales en la mucosa fúndica o sea el doble de la cantidad que se observa en los sujetos normales. Además del aumento numérico de las células parietales, los pacientes con UD, como grupo, muestran que esas células son más sensibles a la estimulación con gastrina, histamina o agentes colinérgicos. La dosis de pentagastrina necesaria para producir la secreción ácida máxima es bastante menor en los pacientes ulcerosos. Los pacientes con UD muestran otras anormalidades demostrables cuando se los compara con los normales, como la presencia de respuestas secretorias elevadas luego de las comidas de prueba, aceleración del vaciamiento gástrico de los líquidos y fallas en el mecanismo que provoca el vaciamiento gástrico lento en presencia de acidificación duodenal.[2]

Mientras que no se han demostrado anormalidades endocrinas en todos los pacientes con UD, algunos datos sugieren que alguna sutil alteración del control endocrino de la secreción puede tener un papel en la formación de la UD. Los pacientes ulcerosos carecen de la inhibición normal para la liberación de gastrina luego de la acidificación antral. En los pacientes con UD se ha demostrado reducción de los niveles tisulares de somatostatina y menor número de células antrales que contengan esa hormona. Queda aún por verse el significado preciso de estas anormalidades endocrinas.

El tercer factor que se considera importante en la fisiopatología de la UD es el que se refiere a las anormalidades de los mecanismos de defensa de la mucosa duodenal. Puede ser importante la reducción de la disponibilidad de prostaglandinas ya que esas hormonas han mostrado poseer propiedades citoprotectoras y aceleran la curación de las úlceras duodenales establecidas. En los pacientes con UD se demostró cierta perturbación en la secreción de bicarbonato por la mucosa duodenal, que puede contribuir al aumento de la susceptibilidad frente a la injuria acidopéptica.[3] Por último, existen evidencias recientes que sugieren un rol potencial de un microorganismo espiral, el *Campylobacter pylori*, en la enfermedad ulcerosa péptica. Aunque este microorganismo se encontró asociado con la gastritis antral, su papel verdadero en la patogenia de la UD sigue siendo incierto.[4]

A pesar de que todos esos factores se encuentran implicados en la producción de la UD, el ácido sigue siendo el más importante. Los tratamientos médico y quirúrgico destinados a reducir la producción de ácido conducen a la curación de la úlcera. Las condiciones que provocan aumento de la secreción producen ulceraciones (por ejemplo, las úlceras anastomóticas luego de las gastroyeyunostomías sin vagotomía o resección gástrica). Los experimentos animales, en los que se provoca una excesiva producción de ácido (estimulación crónica con histamina) o en los que existe una neutralización insuficiente del ácido (experiencia de Mann-Williamson) conducen a la producción de UD similares a las que se observan en los humanos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las UD típicas se presentan en la primera porción del duodeno, con mayor frecuencia dentro de los dos primeros centímetros que siguen al píloro. Las úlceras se encuentran con igual frecuencia en las caras anterior y posterior, y algunas veces ambas paredes se muestran afectadas. Las UD rara vez son malignas. Las UD que aparecen en la zona distal de la primera porción del duodeno son infrecuentes y deben hacer sospechar la presencia de una enfermedad ulcerosa atípica, relacionada con el síndrome de Zollinger-Ellison, con la ingesta de drogas o con el cáncer.

Signos clínicos

En épocas pasadas, las UD eran más comunes en los hombres que en las mujeres. En la actualidad, ha desaparecido la predominancia masculina y la frecuencia es igual en ambos sexos. Los pacientes con UD, como grupo, son más jóvenes que los que portan úlceras gástricas (UG). Los síntomas típicos se presentan en forma rítmica, periódica y, muchas veces, en épocas específicas del año. Las exacerbaciones estacionales más típicas se observan en primavera y en otoño, con remisiones durante el verano y el invierno. A diferencia del dolor observado en la UG, el dolor de la UD se produce, en general, cuando el estómago está vacío, y puede ser aliviado con la ingesta de alimentos o con antiácidos. La secuencia habitual es alimento-calma-dolor, que suele aliviarse con alimentos o antiácidos. Los síntomas de la UD son tan inespecíficos que es preciso que otras condiciones, como la esofagitis por reflujo, las afecciones biliares, las enfermedades pancreáticas y otras patologías gastroduodenales, sean excluidas mediante pruebas adecuadas.

El examen físico suele ser irrelevante. Durante las crisis agudas, puede encontrarse cierta dolorosidad epigástrica. El examen de la materia fecal, en busca de sangre oculta, con guayaco o bencidina, forma parte obligada del estudio clínico. Cuando se encuentra sangre oculta, no se deben demorar los estudios gastrointestinales apropiados.

Estudios diagnósticos

Casi siempre el diagnóstico de la UD se lleva a cabo con la endoscopia alta, aunque muchos clínicos utilizan técnicas radiológicas como técnica inicial de estudio. Los análisis gástricos se han utilizado en otras épocas para el estudio de enfermos con UD pero, excepto en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, tienen un papel limitado en el diagnóstico de la UD en pacientes individuales.

ESTUDIO ENDOSCÓPICO

En la actualidad, la endoscopia digestiva alta juega un papel importante en el diagnóstico de la ulceración acidopéptica. Los exámenes se realizan en forma ambulatoria, y se utiliza anestesia tópica y sedación intravenosa. No sólo se puede hacer el diagnóstico de UD sino que, además, se puede determinar la existencia de otras alteraciones como UG, gastritis o esofagitis. Además, la endoscopia alta permite realizar la biopsia de las lesiones que no se consideran como típicas UD.

ESTUDIO RADIOLÓGICO

Se puede utilizar una radiografía seriada gastroduodenal con bario para documentar la presencia de una UD a través de la presencia del cráter ulceroso. Además, el estudio con bario puede emplearse para diferenciar otras entidades incluidas en el diagnóstico diferencial.

ANÁLISIS GÁSTRICO

En condiciones basales, los pacientes normales producen más de 2 meq/hora de ácido, mientras que la secreción promedio en los pacientes con UD se aproxima a los 4 meq/hora. Si la secreción ácida basal (BAO) es mayor de 10 meq/hora, se debe considerar la posible existencia de un síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma). Este diagnóstico es más probable si el BAO se aproxima a la secreción ácida máxima (MAO) y la relación BAO/MAO es 0,6 o mayor. Aunque los análisis gástricos no influyen en forma significativa para la selección de la operación a realizarse para la UD, pueden ser útiles como estudios basales en el caso de que aparezcan problemas posoperatorios. Luego de una vagotomía completa se puede esperar un descenso del 50% de la MAO. Con la antrectomía esa reducción es sólo del 40%. Si se combina la antrectomía con la vagotomía, la MAO puede ser reducida por encima del 90%. Los pacientes con UD tratados en forma quirúrgica que luego muestran recidivas ulcerosas pueden beneficiarse con los análisis gástricos, en el período posoperatorio, como ayuda para establecer la mejor técnica a utilizarse en la reoperación.

GASTRINA SÉRICA

Los niveles de gastrinemia en ayunas son menores de 100 pg/ml. Dado que en la actualidad es posible efectuar estudios de la gastrinemia, esta sencilla determinación debe ser efectuada en todos los pacientes con úlceras duodenales. La determinación de la gastrinemia se encuentra indicada, especialmente, en los pacientes que no han respondido al tratamiento médico, en los que tienen trastornos endocrinos, en los que presentan complicaciones recurrentes de las UD y en los que persisten con la sintomatología luego de la cirugía para la úlcera. Las gastrinemias en ayunas superiores a los 500 pg/ml sugieren el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison. Los pacientes con gastrinemia entre 100 y 500 pg/ml necesitan, para aclarar el diagnóstico, la realización de pruebas que provoquen la liberación de gastrina, como la estimulación con secretina o la comida de prueba.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la UD son el alivio del dolor, la curación de la úlcera y la prevención de la recurrencia. La mayoría de los pacientes con UD son candidatos para un tratamiento médico inicial.

Tratamiento médico

El tratamiento médico habitual de la UD se aplica teniendo en cuenta seis posibilidades diferentes:

1. Supresión de agentes ulcerogénicos. Los agentes que se han encontrado vinculados en forma estrecha con la formación de las UD son el tabaco, la aspirina, el café (y otros compuestos que contengan xantinas), los corticoesteroides y los estimulantes de la secreción ácida (como las especias y el estrés emocional). Se deben evitar las ingestas nocturnas ya que ellas

estimulan la producción ácida durante el sueño. La leche es un buffer débil; sus proteínas y calcio promueven la secreción ácida y, por lo tanto, es mejor suprimirla.

2. Antiácidos. La acidez gástrica puede ser reducida en forma efectiva con el uso de los antiácidos. Debe existir un equilibrio entre el gusto del antiácido y su capacidad buffer. La dosificación apropiada y la distribución de los antiácidos se relacionan con las variaciones que se producen en el pH gástrico luego de las comidas y a lo largo del día. En forma aproximada, 100 meq de capacidad buffer administrados entre 1 y 3 horas después de las comidas y a la hora de acostarse son capaces de mantener el pH gástrico dentro de un nivel aceptable. En relación con la potencia de los diversos antiácidos, la dosis señalada representa una dosis de 20 a 45 cc de los antiácidos de uso más frecuente, que contienen, en general, sales de aluminio o magnesio. La elección del antiácido queda determinada por su capacidad buffer, su contenido en sodio y sus efectos colaterales. Los antiácidos que contienen magnesio se encuentran contraindicados en los pacientes con insuficiencia renal grave. El hidróxido de aluminio posee sólo una moderada capacidad buffer y se utiliza, especialmente, para obtener un equilibrio con los efectos laxantes del hidróxido de magnesio. En la luz digestiva, el hidróxido de aluminio es capaz de fijar fosfatos y, por lo tanto, puede condicionar hipofosfatemia. La administración de antiácidos que contengan calcio debe ser limitada ya que esa sustancia puede producir un rebote ácido y causar hipercalcemia e hipercalciuria.

3. Agentes anticolinérgicos. En otras épocas las drogas anticolinérgicas fueron utilizadas en forma amplia como agentes terapéuticos para la UD. Por desgracia, esos agentes sólo son débiles inhibidores de las secreción ácida, en forma tal que, para alcanzar un efecto terapéutico, necesitan ser administrados en dosis muy elevadas que provocan efectos secundarios preocupantes e incapacitantes. Las nuevas drogas anticolinérgicas, todavía en etapa de investigación (por ejemplo la pirenzepina), pueden ser más específicas para la célula parietal y, por lo tanto, es posible que resulten más útiles para el manejo de la UD.

4. Agentes inhibidores de la secreción ácida. Durante más de una década, la cimetidina (antagonista de los receptores H_2) ha mostrado su efectividad en el tratamiento de la UD. Nuevas generaciones de antagonistas de los receptores H_2, como la ranitidina y la famotidina, se encuentran disponibles en la actualidad, con una vida media más prolongada, menos efectos colaterales y dosis más elásticas.[5] Los antagonistas de los receptores H_2 actúan bloqueando esos receptores en la misma célula parietal y, en consecuencia, inhiben la secreción ácida. Las dosis de estos antagonistas de los receptores H_2 que se utilizan en forma habitual son 300 mg de cimetidina, cuatro veces por día; ranitidina, 150 mg dos veces por día, y famotidina, 20 mg dos veces por día o 40 mg en una sola dosis. En presencia de insuficiencia renal, estas dosis deben ser reducidas. Actualmente, se están investigando nuevos antagonistas de los receptores H_2.

La toxicidad de estas drogas, cuando son utilizadas en plazos cortos, parece ser muy baja. Con la cimetidina, puede aparecer una incidencia baja de agitación y confusión, en especial en los sujetos de edad avanzada. La administración prolongada de cimetidina produce ginecomastia. Se considera que la ranitidina carece de efectos antiandrogénicos y, por lo tanto, produce ginecomastia con menor frecuencia. En general, la ranitidina parece ser tan efectiva como la cimetidina para el tratamiento de la UD y puede ofrecer pocos efectos adversos e interacción con otras drogas.[6] La famotidina es el más nuevo de los antagonistas de los receptores H_2. Cuando se la administra por vía oral parece ser 9 veces más potente que la ranitidina y 32 veces más potente, en función molar, que la cimetidina en el control de la hipersecreción ácida; su duración es 30% superior.[7] La famotidina carece de actividad antiandrogénica y no se encuentra asociada con la impotencia o con la ginecomastia. Sin embargo, la experiencia con la famotidina todavía es insuficiente como para permitir una comparación adecuada con los efectos colaterales de la cimetidina o la ranitidina.[8]

En ensayos clínicos realizados con UD primarias, la famotidina parece ser tan efectiva como la cimetidina y la ranitidina.[9,10] En el 80 al 90% de los pacientes, las tres drogas son capaces de producir la curación de la úlcera en un lapso de 8 a 12 semanas, en comparación con un índice de curaciones del 45% obtenido con los placebos. Los estudios de pacientes que mantienen la ingestión de antagonistas de los receptores H_2 durante más de 6 meses muestran un índice de recidivas ulcerosas del 25% comparado con otro del 55% cuando se utilizan placebos.

En la actualidad se están investigando otros potentes inhibidores de la secreción ácida. El omeprazol es un derivado del benzimidazol que inhibe la secreción ácida interfiriendo con la vía común de la producción del ácido –la bomba ATPasa que controla los protones de H y K.–[11] Los ensayos clínicos han mostrado que el omeprazol, en dosis de 20 a 40 mg/día, cura la UD por lo menos con la misma frecuencia que la cimetidina. El omeprazol también es

efectivo en el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison. Los efectos colaterales del omeprazol encontrados en los ensayos clínicos son despreciables, aunque existe alguna preocupación por la hipergastrinemia resultante de la aclorhidria obtenida y la posible producción de tumores carcinoides que se ha observado en experiencias de toxicidad realizadas en ratas. En la actualidad, el omeprazol es el agente antisecretorio gástrico disponible más poderoso.

5. Drogas protectoras de la barrera mucosa. El sucralfato, que sólo es absorbido por el aparato digestivo en escasa proporción, es un compuesto de hidróxido de aluminio y sucrosa sulfatada. Se cree que esta sustancia actúa cubriendo el cráter ulceroso, en el que forma una barrera protectora y, además, inhibe la actividad péptica, fija la pepsina y las sales biliares, y estimula la síntesis mucosa de las prostaglandinas. Carece casi totalmente de capacidad directa para neutralizar el ácido. La dosis habitual es de 1 g diario. Los estudios controlados han indicado que la capacidad que el sucralfato posee respecto de la curación de la UD es comparable con la de los antagonistas de los receptores H_2. Las reacciones adversas provocadas por el sucralfato se relacionan con su capacidad para evitar la absorsión de otras drogas, como la tetraciclina, fenitoína, cimetidina, warfarina y digoxina. En general, el sucralfato parece ser un medio seguro y efectivo para el tratamiento de la UD.[12]

6. Prostaglandinas. Las prostaglandinas del tipo E (PGE) han demostrado tener una potente actividad antiulcerosa a través de dos mecanismos principales: inhibición de la secreción ácida y citoprotección.[13] En las células parietales se han localizado receptores de las PGE que interaccionan produciendo inhibición de la secreción ácida. Las características citoprotectoras de las prostaglandinas dependen de diversas acciones, como 1) aumento de la producción de moco, 2) aumento de la secreción alcalina, 3) aumento de la irrigación sanguínea de la mucosa, 4) aumento de los compuestos sulfidrilos de la mucosa gástrica, 5) aumento de la estabilidad de los lisosomas, 6) aumento de los fosfolípidos superficiales y 7) estabilización de los mastocitos de las membranas.

En la clínica, las prostaglandinas demostraron ser efectivas en el tratamiento de la UD. Las prostaglandinas sintéticas, como el misoprostol (un PGE_1 metil áster análogo), ofrecen muchas ventajas sobre los compuestos naturales, son más resistentes a la degradación, tienen una duración más prolongada, son más potentes y selectivos y son activos por vía oral. El misoprostol ha sido administrado en dosis de 800/día y demostró ser tan efectivo como los antagonistas de los receptores H_2 en la curación de las UD. Los efectos adversos se limitan a diarreas leves, y parecen estar vinculados con la magnitud de la dosis administrada. Los análogos de la prostaglandina constituyen promesas en el futuro del tratamiento médico de la UD.[14]

Tratamiento quirúrgico

En pacientes que presentan resistencia al tratamiento médico, perforación, obstrucción y hemorragia, se recomienda tratamiento quirúrgico de la úlcera duodenal. Los objetivos del tratamiento quirúrgico de la UD son: 1) promoción de la curación de la úlcera; 2) tratamiento de las complicaciones específicas; 3) reducción de la posibilidad de la reaparición de la úlcera a través de la alteración de la diátesis ulcerogénica, y 4) reducción de los efectos colaterales posoperatorios.

El objetivo de todo tratamiento quirúrgico para la UD es la reducción efectiva de la secreción ácida. Los principales componentes responsables de la secreción ácida, que pueden ser corregidos por la cirugía, son la inervación vagal colinérgica de las células parietales y la secreción antral de gastrina. La vagotomía juega un papel central en el tratamiento quirúrgico de la UD, ya que la sección de las fibras vagales aferentes de las células parietales reduce la secreción ácida a través de la pérdida de la estimulación colinérgica de esas células. Además, la desnervación vagal reduce la capacidad de respuesta de la célula parietal a los estimulantes endógenos circulantes, como la gastrina.

Diversos estudios prospectivos randomizados han comparado los resultados del tratamiento quirúrgico de la úlcera gastroduodenal (cuadro 5-2).[15-21] Cuando las operaciones antiulcerosas se realizan en forma electiva en pacientes con riesgos aceptables y en condiciones quirúrgicas favorables, todas las operaciones son seguras y muestran, en todos los grupos, una mortalidad media que es menor o igual al 1%. Los índices de recidiva ulcerosa se correlacionan con el grado de reducción de la secreción ácida; tanto con la vagotomía parietal como la troncular combinada con la piloroplastia, la recidiva ulcerosa, a los 10 años, se encuentra entre el 5 y el 15%. La combinación de vagotomía troncular con antrectomía ofrece menores índices de recidiva. La incidencia del dumping es menor en el grupo de los pacientes sometidos a vagotomías parietales, intermedia en los que han recibido vagotomías tronculares y piloroplastias y mayor en el grupo tratado con vagotomía y antrectomía. La incidencia de diarrea grave es baja en todos los grupos, aunque

Cuadro 5-2. *Consecuencias de las operaciones para la úlcera duodenal**

	Vagotomía parietal (%)	*Vagotomía troncular y piloroplastia (%)*	*Vagotomía troncular y antrectomía (%)*
Mortalidad operatoria	0	<1	1
Índice de recidiva ulcerosa	5-15	5-15	<2
Dumping			
Leve	<5	10	10-15
Grave	0	1	1-2
Diarrea			
Leve	<5	25	20
Grave	0	2	1-2

* Modificado de Mulkholland M. W. y Debas H. T.: Chronic duodenal and gastric ulcer. Surg. Clin. N. Amer., 67:489, 1987.

el grupo con vagotomía parietal muestra la menor incidencia.

Las operaciones de urgencia realizadas para tratar una UD se asocian con mayor morbilidad y mortalidad. El aumento de las complicaciones se relaciona con la operación cuando existe hemorragia activa. Otros factores que aumentan el índice de complicaciones, luego de la cirugía de urgencia de la UD, son el retraso en efectuar la operación, los episodios múltiples de sangrado y la transfusión inadecuada asociada con el shock perioperatorio.

Dada la existencia de una gran variedad de técnicas disponibles para el tratamiento de la UD, la elección del procedimiento por utilizar (cuadro 5-3) depende, en cada caso, de diversas consideraciones, tales como: 1) localización de la úlcera; 2) tipo de indicación quirúrgica; 3) cronicidad de la diátesis ulcerosa; 4) edad y sexo del paciente; 5) estado nutricional; 6) presencia de otras afecciones concomitantes; 7) estabilidad del paciente durante la operación, y 8) experiencia y preferencia personal del cirujano actuante.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

La enfermedad ulcerosa duodenal es una afección crónica que se activa y desaparece, en forma periódica, a lo largo de muchos años. Luego del diagnóstico y de la institución de un tratamiento médico, más del 90% de los casos responde en forma rápida a la terapéutica indicada. Una pequeña porción de pacientes son refractarios al tratamiento y muestran recrudescencias múltiples. El índice de recaída, después del tratamiento médico, puede ser reducido por medio de la ingestión nocturna de dosis de antagonistas de los receptores H_2 en un tratamiento que se denomina de mantenimiento crónico. Un pequeño porcentaje de pacientes muestra recaídas durante ese mantenimiento crónico o luego de la interrupción de esa medicación. Muchas veces, para evitar las recaídas es necesario mantener la administración prolongada de las drogas; en algunos casos la repetición de los síntomas al suspender la medicación obliga a la institución del tratamiento crónico prolongado.

En los pacientes en quienes el tratamiento médico ha resultado insatisfactorio, se considera la vagotomía parietal como el procedimiento de elección.[22-26] Esta vagotomía desnerva sólo la zona del cuerpo gástrico que contiene las cánulas parietales y deja indemne las ramas hepáticas y celíacas del nervio vago así como el nervio de Latarjet, que inerva el antro y el píloro.[27] La operación (fig. 5-1) consiste en la sección de las ramas del vago que inervan la masa parietal secretante, a lo largo de las caras anterior y posterior de la curvatura menor del estómago. Las fibras vagales son seccionadas junto con los paquetes vasculares. La disección exige la esqueletización de toda la curvatura menor del estómago, desde un punto distal ubicado de 6 a 8 cm del píloro hasta otro que se encuentra de 5 a 6 cm por encima de la unión gastroesofágica. La extensión exacta de la desnervación distal no es crucial en relación con el resultado

Cuadro 5-3. *Técnicas quirúrgicas recomendadas para la úlcera duodenal**

Indicación	*1ª elección*	*2ª elección*	*3ª elección*
Intratabilidad	Vagotomía parietal	Vagotomía troncular y antrectomía	Vagotomía troncular y piloroplastia
Perforación	Vagotomía parietal y epiploplastia	Vagotomía troncular y piloroplastia que incluye la úlcera	Epiploplastia
Obstrucción	Vagotomía troncular y antrectomía	Vagotomía troncular y gastroenteroanastomosis	———
Hemorragia	Vagotomía troncular, piloroplastia y sutura de la úlcera	Vagotomía troncular y antrectomía con sutura o resección de la úlcera	Sutura y ligadura

* Modificado de Mulholland M. W. y Debas H. T.: Chronic duodenal and gastric ulcer. Surg. Clin. N. Amer., 67:489, 1987.

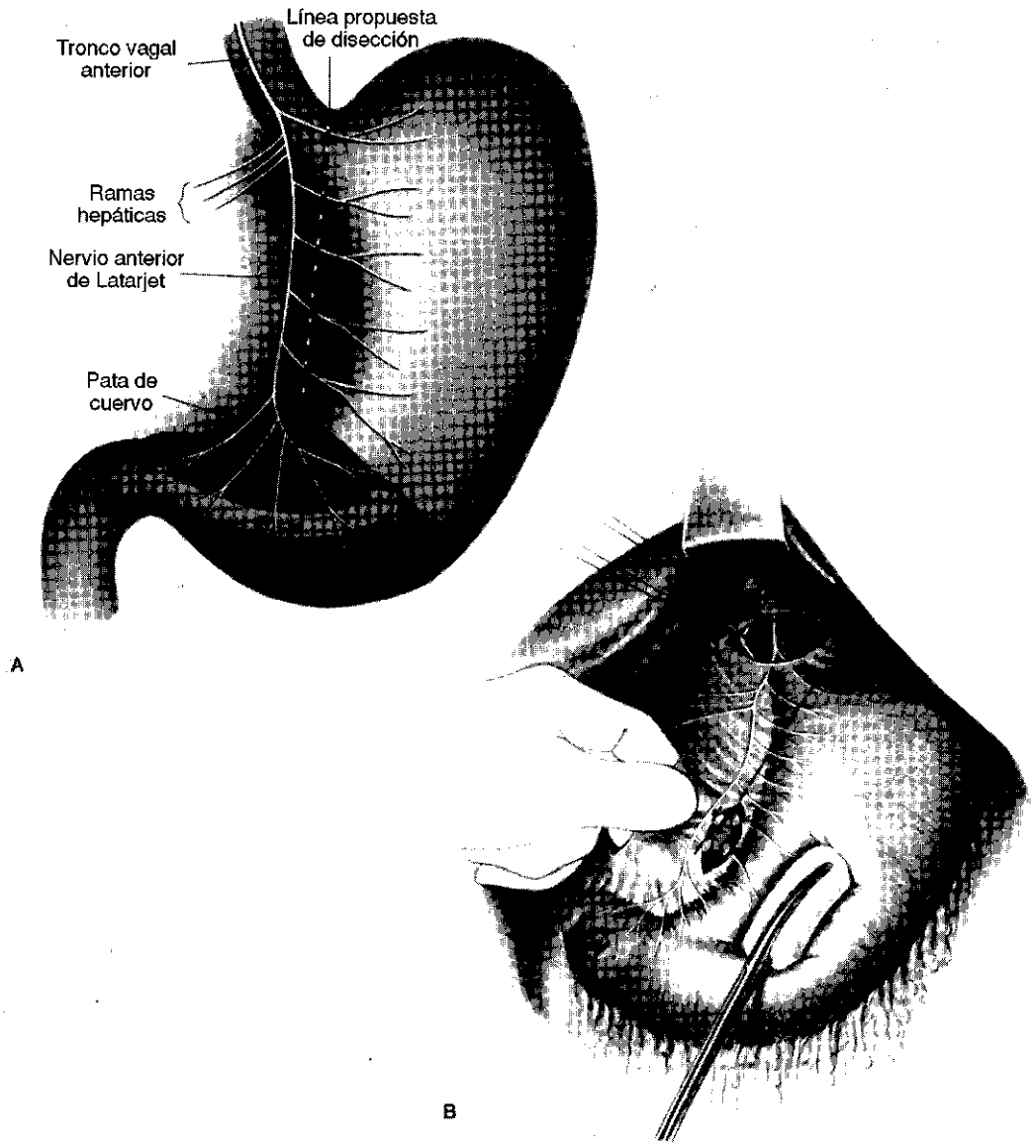


Fig. 5-1. A. Anatomía del tronco vagal anterior, nervio anterior de Latarjet y divisiones nerviosas de la "pata de cuervo". La línea propuesta para la disección se inicia entre el nervio de Latarjet y la curvatura menor del estómago y se extiende hacia arriba hasta sobrepasar la unión gastroesofágica. El cirujano novicio debe comenzar la disección abriendo el peritoneo que cubre el hiato esofágico para, luego, rodear el esófago con una lámina de goma. Se buscan los vagos anterior y posterior a nivel del esófago distal y se sostienen con asas de hilo. Los cirujanos con mayor experiencia en la vagotomía parietal pueden suprimir este paso inicial. **B.** A continuación se abre el epiplón menor en la zona avascular que existe entre el hígado y el nervio anterior de Latarjet. Se separa el epiplón menor hacia la derecha del paciente. La tracción, hacia la izquierda del paciente, de la pared anterior del estómago pone tenso el epiplón menor y facilita la disección, control y sección de cada paquete vasculonervioso que se extiende entre el nervio de Latarjet y la pared gástrica. Este proceso se repite hasta que se haya realizado toda la desnervación anterior. También se debe esqueletizar el esófago en una distancia de 5 a 6 cm y seccionar los nervios de Grassi. La ilustración sigue en la página siguiente.

de la operación. Deben disecarse tanto la superficie anterior como la posterior de la curvatura menor, lo que permitirá la sección de las ramas vagales anteriores y posteriores. El esófago distal se esqueletiza en una distancia de 5 a 6 cm, con lo que se hace posible seccionar los nervios de Grassi, que van, en forma directa, desde el esófago distal hasta el cardias y la zona superior del fondo gástrico. La vagotomía parietal parece ser una operación ideal para re-

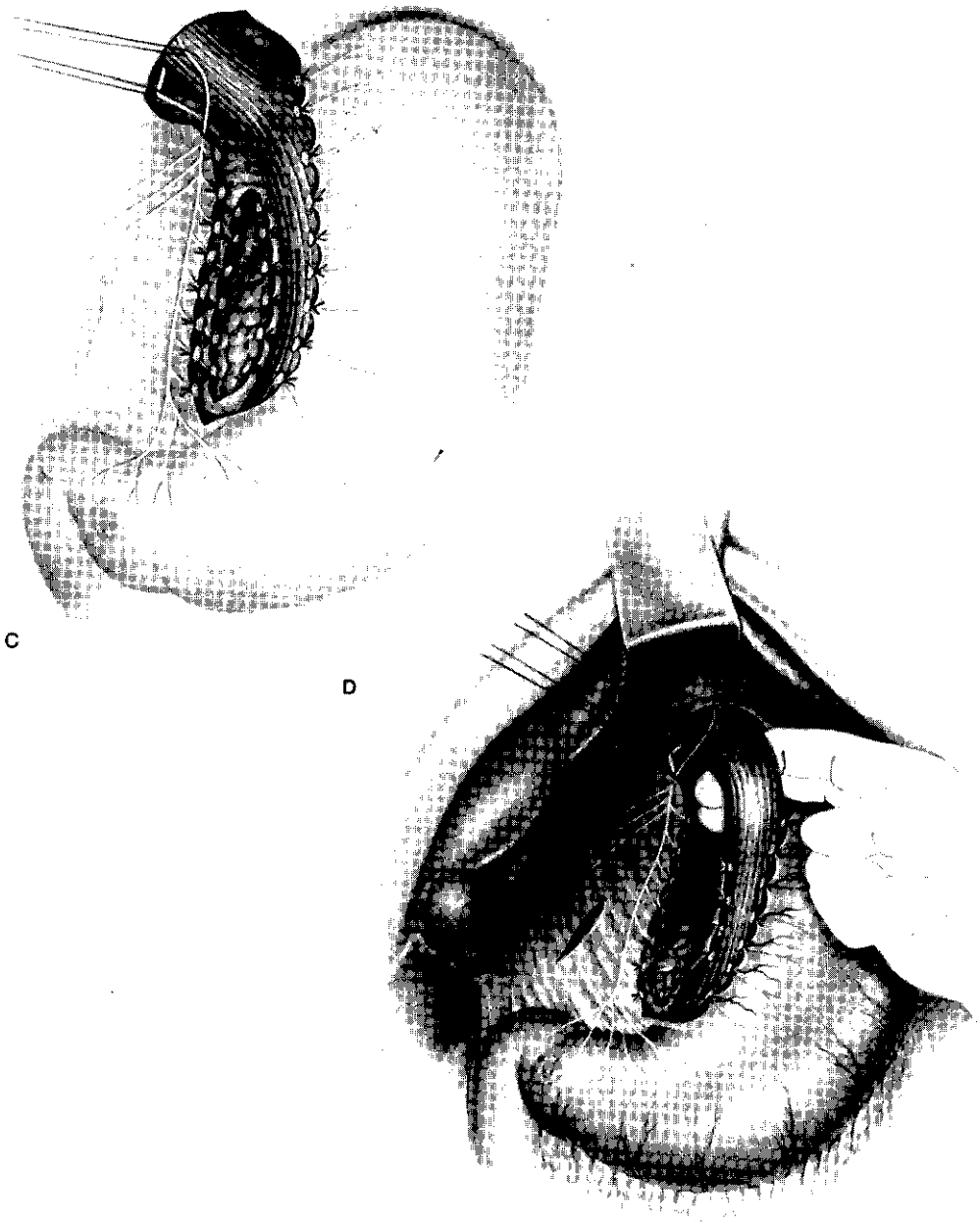


Fig. 5-1. *Continuación.* **C.** Luego de la desnervación anterior se realiza la posterior en igual forma, actuando a través de la abertura efectuada en el epiplón menor durante la desnervación anterior. En este momento, la sección del ligamento gastrocólico provee un buen acceso a la retrocavidad de los epiplones. Con esta maniobra se puede realizar una mayor tracción del estómago facilitando la observación de la cara posterior de la unión gastroesofágica. **C.** Se observa la ejecución de la parte más baja de la desnervación posterior. **D.** La disección es completa luego de la desnervación anterior, posterior y del esófago distal. (Tomado de Malt R. A.: Surgical techniques ilustrated. Filadelfia, W. B. Saunders, 1985.)

ducir la secreción ácida, ya que se realiza sin abrir la luz del aparato digestivo y reduce las posibilidades de la perturbación del mecanismo de vaciamiento antropilórico. La conservación de este mecanismo permite el vaciamiento casi normal del estómago, tanto para sólidos como para líquidos y, por lo tanto, reduce la incidencia de complicaciones graves, como el síndrome de dumping y la diarrea posvagotomía. Después de la vagotomía parietal se ha encontrado dumping en menos del 5% de los pacientes. Se presenta con características leves y me-

jora en forma espontánea. La diarrea posvagotomía se observa rara vez luego de la vagotomía parietal y, cuando aparece, suele ser leve y transitoria y no requiere tratamiento alguno. La mayor desventaja de la vagotomía parietal es el índice elevado de recidivas úlcerosas que la acompaña y que varía entre el 5 al 15% a los 10 años, que es idéntico al observado con las vagotomías tronculares con piloroplastia. Algunos trabajos sugieren que el índice de recidiva ulcerosa a los 15 años, encontrado luego de las vagotomías parietales, se acerca al 25%.[28] Se ha encontrado cierta asociación entre los índices de recidiva ulcerosa y la habilidad del cirujano actuante, aunque una experiencia más amplia con esta técnica quirúrgica no es un requisito indispensable para la obtención de buenos resultados.

Si la vagotomía parietal no fuera la elegida como la técnica aplicable a una UD, la alternativa recomendable es la vagotomía troncular con antrectomía.

PERFORACIÓN

En la mayoría de los pacientes, la perforación de una UD es una indicación para la intervención de urgencia. En forma clásica, durante la laparotomía suele encontrarse la perforación ubicada sobre la cara anterior del duodeno. La mayoría de las úlceras perforadas presentan aire libre en la cavidad peritoneal, demostrable en las radiografías directas. Si la perforación está bloqueada, o se ha producido en otra estructura adyacente, el jugo gástrico y el aire no escapan dentro de la cavidad abdominal y no se observa aire libre en las radiografías. Algunas veces, la perforación puede suceder en la zona posterior del duodeno y comprometer la retrocavidad de los epiplones. Se puede sospechar esta perforación cuando, en las radiografías simples de abdomen tomadas con el paciente en posición erecta, se observa un nivel hidroaéreo irregular en la zona de la retrocavidad.

La mayoría de los pacientes con UD perforada presentan antecedentes ulcerosos y comienzan en forma brusca con dolor abdominal excruciante. Es común la irradiación del dolor hacia los hombros, producida por la irritación del diafragma. Las náuseas y los vómitos pueden ser síntomas concomitantes. Con gran frecuencia, en el examen físico, el paciente se muestra aprensivo y con signos de shock. La hipovolemia puede ser demostrada por las modificaciones tensionales sanguíneas que se observan con los cambios de posición. El abdomen está rígido y distendido, con desaparición de los ruidos intestinales.

El tratamiento no quirúrgico de la UD perforada, mediante succión nasogástrica, antibióticos y administración de líquidos, se reserva para los pacientes de alto riesgo, en los que una operación podría no ser tolerada.[29] Los pacientes tratados con este tipo de terapéutica requieren exámenes físicos reiterados y un cuidado meticuloso del funcionamiento del tubo nasogástrico. Es imprescindible la documentación temprana de la lesión, a través de la realización de un estudio con contraste hidrosoluble que determine si la perforación está bloqueada y carece de comunicación con la cavidad peritoneal libre. En los pacientes con perforaciones tratadas en forma médica, se requiere una permanente reevaluación y es necesario rever la consideración de ese tratamiento si se observa el crecimiento de un tercer espacio determinado por la pérdida de líquidos o por el aumento del neumoperitoneo. En los casos en que la perforación se haya bloqueado sin operación, y si el paciente muestra mejoría, puede postergarse la realización del tratamiento quirúrgico definitivo.

El tratamiento quirúrgico de la UD perforada puede ser el cierre simple o la operación definitiva. En el pasado, el cierre simple de la UD perforada era la forma habitual de tratamiento. En la actualidad, esta técnica se reserva sólo para los pacientes muy afectados. El cierre simple consiste en ocluir la perforación cubriéndola con un parche del epiplón. El cierre simple es, quizá, la mejor operación para los pacientes con afecciones concomitantes graves, los que han tenido shock preoperatorio y aquellos en quienes la perforación lleva más de 24 horas de evolución.[30,31]

La operación definitiva para la UD perforada proporciona los beneficios del cierre de la perforación, la eliminación de los síntomas ulcerosos y la protección contra la recidiva ulcerosa.[32,33] La operación definitiva puede recomendarse en los pacientes con evidencias de enfermedad ulcerosa crónica, que no tienen afecciones concomitantes o en aquellos con perforaciones de corta evolución que no han presentado shock preoperatorio. La vagotomía parietal, combinada con el cierre de la perforación con un parche de epiplón, es el tratamiento quirúrgico preferido para las UD perforadas, ya que esta técnica produce una importante reducción de la recidiva ulcerosa posoperatoria cuando se la compara con el cierre simple, y además se asocia con una baja incidencia de efectos gástricos colaterales. En presencia de fibrosis crónica de la zona piloroduodenal, asociada con la perforación del duodeno, se debe evitar la ejecución de la vagotomía parietal con refuerzo de epiplón ya que ello no mejora la alteración existente de la evacuación gástrica. En esas condiciones, la vagotomía troncular combinada con la piloroplastia, incorporando la perforación duodenal en el cierre, es la mejor alternativa.

OBSTRUCCIÓN

La obstrucción de la salida gástrica producida por la UD se puede observar durante la fase aguda de la enfermedad o puede ser crónica. La obstrucción aguda se produce como resultado de la inflamación y edema de la zona piloroduodenal; esta obstrucción puede resolverse con aspiración nasogástrica y un vigoroso tratamiento antiulceroso. La injuria ácida crónica puede producir una fibrosis permanente del conducto pilórico, con retracción gradual y estrechamiento del esfínter correspondiente. La obstrucción pilórica es el resultado final de un proceso de esclerosis y se acompaña, la mayor parte de las veces, con deshidratación, hipocloremia, alcalosis y desnutrición y, por lo general, requiere la intervención quirúrgica.

La mayoría de los pacientes que presenta un síndrome pilórico muestran antecedentes ulcerosos. El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos son los síntomas más comunes. El vómito puede ser provocado por el paciente para aliviar los síntomas. En el examen físico puede observarse el fenómeno de la sucusión. El paciente puede estar deshidratado o tener un grave desequilibrio electrolítico con irritabilidad neuromuscular. El estudio radiológico con bario puede mostrar un estómago dilatado, que contiene cantidades considerables de alimento y líquidos, con gran retardo en su evacuación.

La prueba de la carga de solución salina es útil para establecer el diagnóstico de obstrucción pilórica. Esta prueba se efectúa vaciando el estómago a través de una sonda nasogástrica para, luego, instilar 750 cc de solución salina. Se coloca al paciente en posición sentada y 30 minutos más tarde se aspira la sonda nasogástrica. En condiciones normales, sólo deben aspirarse 400 cc de solución salina; en el 90% de los sujetos sin obstrucción pilórica sólo se recuperan menos de 200 cc. El hallazgo de más de 400 cc residuales es una prueba en favor de obstrucción pilórica.

Todos los pacientes que presentan obstrucción pilórica deben ser tratados, inicialmente, con un tratamiento médico que consista en descompresión gástrica con un tubo nasogástrico e hidratación intravenosa. Se efectuarán las correspondientes evaluaciones nutricionales para indicar la alimentación parenteral cuando ésta sea necesaria. Para confirmar la naturaleza mecánica de la obstrucción y descartar la existencia de una neoplasia así como documentar otras patologías concomitantes debe efectuarse la endoscopia alta. La operación se puede realizar luego que se haya recuperado el balance hidroelectrolítico y después de una corta descompresión gástrica, excepto en aquellos pacientes con caquexia significativa y un mal estado nutricional que pueden beneficiarse con la postergación de la cirugía durante varias semanas hasta que consigan mejorar el estado general.

La obstrucción pilórica, que no se resuelve con un tratamiento corto similar al señalado, significa la presencia de una lesión crónica producida por la úlcera. La operación que se efectúa para tratar un síndrome pilórico está dirigida a eliminar la obstrucción y a tratar la diátesis ulcerosa. La vagotomía troncular, combinada con la antrectomía, es la mejor intervención. La combinación de antrectomía con vagotomía reduce la secreción basal y la estimulada en más del 90% de sus valores iniciales y permite la resección de las zonas fibrosas productoras de la obstrucción mecánica. La vagotomía, combinada con antrectomía, exige que el cirujano sea capaz de tratar el duodeno fibroso a fin de permitir su anastomosis con el estómago (gastroduodenostomía Billroth I) o el cierre del muñón duodenal (durante la ejecución de la gastroyeyunostomía Billroth II). Como segunda elección se puede realizar la vagotomía combinada con la gastroyeyunoanastomosis en los excepcionales pacientes en los que la inflamación masiva de la zona piloroduodenal hace muy complicado el manejo del muñón duodenal remanente. La vagotomía combinada con la piloroplastia es un procedimiento inapropiado para las obstrucciones pilóricas, ya que en estas condiciones la piloroplastia es imposible o peligrosa cuando existe una extensa fibrosis de la zona piloroduodenal. La combinación de la vagotomía parietal y la dilatación forzada del píloro y del duodeno se ha utilizado en un pequeño número de pacientes,[34] pero no es un método aceptado para el tratamiento quirúrgico de la obstrucción pilórica.

Se ha observado el retardo de la evacuación gástrica luego de la vagotomía combinada con antrectomía o con gastroyeyunostomía. Se piensa que ese retraso está relacionado con la dilatación gástrica preoperatoria dependiente de la fibrosis de la zona piloroduodenal. Las anormalidades posoperatorias del vaciamiento gástrico pueden ser tratadas con el drenaje nasogástrico prolongado junto con la administración de drogas del tipo de la metoclopramida o cisaprida, luego de la eliminación de las causas mecánicas de la mala evacuación gástrica.[35,36] La instalación de una yeyunostomía puede ser considerada como una medida auxiliar de gran utilidad para la administración de alimentación enteral luego de la cirugía para la obstrucción pilórica.

HEMORRAGIA

La hemorragia es una complicación común de la UD y debe ser diferenciada de otras cau-

sas capaces de producir hemorragias digestivas altas. Las otras entidades comunes, que aparecen en el diagnóstico diferencial, son las várices esofágicas, los desgarros de Mallory-Weiss, las gastritis, el carcinoma gástrico y la úlcera gástrica. Los pacientes con UD sangrantes pueden presentar antecedentes ulcerosos. La hemorragia puede tener variable intensidad, ser lenta, benigna, crónica, o mostrarse como pérdidas agudas masivas con riesgo de vida para el paciente. Más del 75% de las UD sangrantes puede ser tratado exitosamente con procedimientos médicos. Las indicaciones para la cirugía son: 1) pérdida masiva de sangre con shock, 2) hemorragias repetidas o crónicas que requieren más de 6 unidades de sangre en un lapso de 24 horas, 3) hemorragias recurrentes durante la aplicación del tratamiento médico y 4) hospitalización reiterada por hemorragia. Además de esas prescripciones para el tratamiento quirúrgico, la edad y las afecciones concomitantes constituyen factores adicionales que deben ser evaluados cuando se considera la intervención de urgencia. Los pacientes de edad avanzada, con afecciones crónicas, no resisten los cuadros repetidos de hipovolemia y presentan una mortalidad aumentada para las UD sangrantes. En general, los pacientes con afecciones concomitantes o edad avanzada deben ser sometidos a la cirugía en forma más temprana que los pacientes más jóvenes y sanos.

En el estudio de las hemorragias digestivas altas, es importante establecer preoperatoriamente el lugar del sangrado. La endoscopia digestiva alta es la técnica de elección para el diagnóstico. Los estudios con bario no son de valor para la evaluación de los pacientes con hemorragias digestivas altas y pueden dificultar el uso ulterior de la endoscopia o de la arteriografía debido a la presencia del bario residual. Aunque la endoscopia temprana no ha demostrado su capacidad de reducir la mortalidad general de los pacientes con hemorragias digestivas altas, sus beneficios para el paciente, considerado en forma individual, son la determinación precisa del diagnóstico etiológico y la identificación de otros factores que pueden predecir riesgos aumentados durante el tratamiento médico (por ejemplo, vasos visibles en la base de una UD o la persistencia de hemorragia en el lecho ulceroso). Además, la endoscopia permite la selección adecuada de las medidas hemostáticas, como la electrocoagulación o la fotocoagulación con láser de las úlceras sangrantes. Si la endoscopia fracasa en la visualización de la fuente de una hemorragia en curso, ella puede ser identificada mediante la arteriografía realizada en el paciente estabilizado. En los pacientes no compensados, los intentos arteriográficos no deben ser efectuados y se procederá, sin mayor dilación, a la exploración quirúrgica.

Los pacientes con hemorragias digestivas altas masivas se presentan con síntomas caracterizados por mareos, hematemesis y melena. El examen físico revela ansiedad, shock y fenómenos ortostáticos. Se deben efectuar los estudios de laboratorio necesarios, como hemograma completo, estudio de la coagulación, determinación del grupo sanguíneo y compatibilización con la sangre de banco disponible.

Simultáneamente, es preciso efectuar las maniobras de resucitación y las diagnósticas. Las transfusiones se deben administrar a través de vías de buen calibre y, si aparecen signos de pérdidas importantes de sangre, los líquidos intravenosos deben ser infundidos con toda rapidez por varias vías simultáneas. El control permanente de los signos vitales, presión venosa central y diuresis horaria constituye una medida imprescindible. Se colocará en el estómago una gruesa sonda de Ewald, a través de la cual se pueden evacuar los coágulos gástricos. Se debe lavar el estómago con solución salina a temperatura ambiente, hasta la obtención de líquido limpio, a fin de permitir la realización de la endoscopia. Es recomendable el uso de los lavados gástricos con agua a temperatura ambiente, en forma inmediata a la endoscopia, para facilitar la lisis de los glóbulos rojos. Por el contrario, no debe efectuarse lavado gástrico con soluciones salinas enfriadas.

Cuando es necesario llevar a cabo una operación de urgencia para el tratamiento de una UD sangrante, la resucitación debe ser mantenida en la sala de operaciones, antes y durante la cirugía. La primera prioridad quirúrgica es el control del punto sangrante. Las técnicas destinadas a eliminar la diátesis ulcerosa y prevenir el resangrado constituyen etapas posteriores de la operación. Las técnicas quirúrgicas que se consideran apropiadas para el tratamiento de las UD sangrantes son: 1) vagotomía troncular y piloroplastia con sutura del vaso sangrante y 2) vagotomía troncular combinada con antrectomía y resección de la úlcera o ligadura del vaso sangrante. Se debe dirigir la atención hacia la primera porción del duodeno cuando el cirujano sabe que el sitio de la hemorragia se encuentra en esa zona. Se abre el piloroduodeno en forma longitudinal y luego se identifica la úlcera. Las UD sangrantes se localizan con mayor frecuencia en la pared posterior del bulbo, cerca del píloro. A veces se pueden observar en la hemorragia chorros de la arteria gastroduodenal, que suele ser erosionada por una úlcera posterior penetrante. El cráter ulceroso sangrante se controla mediante suturas por transfixión, realizadas con material

no reabsorbible. Si la zona sangrante no puede ser controlada con esta maniobra, se recomienda efectuar la disección y ligadura de la arteria gastroduodenal sobre el borde superior del duodeno, antes de su desplazamiento hacia su cara posterior. Luego que se ha controlado la hemorragia, se deben inspeccionar las restantes porciones del duodeno a fin de descartar otros sitios sangrantes. La luz del estómago debe lavarse en forma profusa para asegurar que no exista reiteración de la hemorragia proveniente de otra patología asociada. En este momento se puede completar la piloroplastia en forma habitual así como realizar la vagotomía troncular.

Se puede considerar la vagotomía troncular con antrectomía como una técnica alternativa, aplicable en pacientes jóvenes sin shock que estén en condiciones de soportar un mayor tiempo operatorio y los riesgos que implican las resecciones gástricas. Los beneficios que se obtienen en la reducción de la recidiva ulcerosa mediante la vagotomía troncular y la antrectomía deben ser considerados pero sin olvidar su mayor morbilidad y mortalidad.

ÚLCERA PÉPTICA RECURRENTE

Se denominan úlceras pépticas recurrentes a las úlceras gástricas, duodenales o yeyunales que aparecen luego de la ejecución de algún procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la UD. Se considera que la causa principal de la aparición de estas úlceras consiste en la ejecución de un inadecuado procedimiento quirúrgico inicial. Entre las causas específicas se pueden considerar la vagotomía incompleta, el antro retenido, la resección gástrica insuficiente, el asa aferente larga y otros factores, como la existencia de un síndrome de Zollinger-Ellison, la hiperplasia de las células G del antro, algunas endocrinopatías y el uso de drogas ulcerogénicas. La úlcera péptica recurrente aparece en cerca del 5% de todos los pacientes con UD sometidos a cirugía. El síntoma más común es el dolor ulceroso recurrente, que aparece en más del 95% de los pacientes. Entre otros síntomas menos frecuentes, se encuentran la hemorragia y la anemia, y sólo un pequeño porcentaje de pacientes presenta perforación u obstrucción.[37]

La mejor forma de estudiar al paciente es a través de la endoscopia, que puede localizar la ubicación de la úlcera posoperatoria en cerca del 90% de los pacientes. Las seriadas gastroduodenales permiten descubrir sólo el 50 al 60% de esas úlceras y se reservan para conocer mejor la anatomía gastrointestinal.

Si se diagnostica una úlcera recurrente mediante la endoscopia o la radiología, se debe intentar medir el grado de la secreción ácida, tanto en condiciones basales como luego de estimulación. Estos estudios pueden ayudar al cirujano en la decisión referida a la técnica por ejecutar, y sugerir la persistencia de inervación vagal, que se considera la causa más común de la aparición de la úlcera péptica recurrente. Para esta finalidad son útiles las pruebas posoperatorias de la función vagal, utilizando pentagastrina, histamina o betazol. A través de una sonda nasogástrica se recogen muestras basales cada 15 minutos, antes y después de la administración del estimulante correspondiente. La mayoría de los autores está de acuerdo en que una secreción basal superior a 2,0 meq/hora o una secreción ácida máxima mayor de 15 meq/hora es un fuerte indicador de la vagotomía incompleta. No se recomienda el uso de la prueba de Hollander con insulina, porque ella es capaz de producir riesgosas hipoglucemia, hipokalemia e hiperactividad simpática. Se han sugerido otras pruebas que parecen promisorias, como la del pepsinógeno I, la del rojo Congo o la de la alimentación simulada.

El diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison debe ser tenido en cuenta en todos los pacientes con úlcera péptica recurrente. Los síntomas que sugieren ese diagnóstico son la presencia de ulceraciones múltiples, las ulceraciones yeyunales, la hipertrofia de los pliegues gástricos y la diarrea profusa. La determinación seriada de la gastrinemia debe considerarse como parte importante del estudio en todos los pacientes con úlceras pépticas recurrentes; los resultados negativos se seguirán por medio de otras pruebas realizadas con estimulantes apropiados.

El tratamiento de las úlceras pépticas recurrentes debe ser ajustado a cada paciente individualmente. Se recomienda efectuar un ensayo con la administración de antagonistas de los receptores H_2 en todos los casos de úlceras pépticas recurrentes no acompañadas de hipersecreción, obstrucción de la salida gástrica o necesidad de una cirugía urgente.[38] Con este tratamiento, los antagonistas H_2 administrados en dosis habituales deben combinarse con la abstinencia de medicación ulcerogénica, tabaco, alcohol y café. La endoscopia realizada a las 6 semanas muestra la curación de la úlcera en el 50 al 90% de los pacientes. Los pacientes cuyas úlceras han curado siguen con un tratamiento basado en la administración nocturna de drogas anti H_2. Cerca del 20% de los que siguen este tratamiento sufren la recidiva ulcerosa en plazos relativamente cortos. La interrupción de la administración de anti H_2 se asocia con la recurrencia en más del 80% de los pacientes.

Cuadro 5-4. *Procedimientos recomendados para la úlcera péptica recurrente**

Operación previa	*Operación recomendada*	*Comentarios*
Gastroenteroanastomosis exclusiva	Vagotomía troncular y antrectomía	En pacientes con alto riesgo efectuar sólo la vagotomía
Resección gástrica exclusiva	Vagotomía troncular y resección adecuada, con anastomosis Billroth II	Debe descartarse el antro retenido
Vagotomía y drenaje	Revagotomía y antrectomía	Las pruebas preoperatorias de función vagal pueden ser útiles
Vagotomía parietal	Vagotomía troncular y antrectomía	———
Vagotomía y antrectomía	Revagotomía y resección más amplia	Debe descartarse el antro retenido y el gastrinoma

* Modificado de Zinner M. J. y McFadden D. W.: Surgery for recurrent peptic ulcer disease. En Fry D. E. (dir.): Reoperative Surgery of the Abdomen. New York, Marcel Dekker, 1986, pp. 53-77. Reproducido por atención de Marcel Dekker Inc.

Los pacientes que son candidatos a la cirugía son aquellos en quienes las úlceras pépticas recurrentes no curan luego de 6 semanas de tratamiento con drogas anti H_2, así como los que presentan complicaciones y aquellos que tienen problemas dependientes de los efectos colaterales producidos por las drogas administradas. Una vez que se ha tomado la decisión de efectuar la reoperación, se debe proceder a efectuar la selección de la técnica que se considera más apropiada (cuadro 5-4), que depende de la operación original, la experiencia del cirujano y los índices de morbilidad y mortalidad que acompañan a cada una de las opciones disponibles.[39-42]

Los pacientes que sólo tienen, como cirugía previa, una gastroenteroanastomosis pueden ser bien tratados mediante una vagotomía y antrectomía que incluya la úlcera. Si la edad del paciente o el estado general hace que esta operación pueda no ser bien tolerada y si la anastomosis gastroyeyunal tiene un buen funcionamiento, se puede intentar sólo la vagotomía troncular, y así evitar las complicaciones propias de la resección gástrica.

Si sólo se ha realizado una gastrectomía en la primera operación, la presencia de la úlcera péptica recurrente puede hacer considerar que la resección inicial ha sido insuficiente o que existe un antro retenido. En cualquiera de esas circunstancias, la vagotomía troncular junto con la resección gástrica adecuada, asociada con una reconstrucción tipo Billroth II, parece ser el procedimiento de preferencia. Si en el estudio preoperatorio se demuestra la existencia de un pequeño remanente gástrico (relacionado con una resección gástrica adecuada), sólo se indicará la vagotomía troncular, siempre que se haya descartado la presencia de un antro retenido. Si se encuentra un antro retenido como probable causa de la úlcera péptica recurrente, la simple resección de ese resto gástrico es suficiente para curar la úlcera.

Los pacientes con vagotomías tronculares y drenaje gástrico previos, que presentan úlceras pépticas recurrentes, por lo general son portadores de vagotomías incompletas. En estas condiciones, se recomienda la reexploración abdominal junto con la revagotomía y la antrectomía.

La vagotomía parietal se asocia con un 5 a un 15% de úlceras recurrentes. El abordaje quirúrgico para este tipo de úlceras es variable. Aunque hay quienes proponen sólo la vagotomía troncular con drenaje, la combinación de vagotomía troncular con antrectomía es la técnica que goza de más adeptos.

El índice más bajo de úlceras pépticas recurrentes se observa luego de la vagotomía troncular y la antrectomía. Los fracasos observados después de este procedimiento se deben, en general, a la vagotomía inadecuada, al síndrome de Zollinger-Ellison o a la existencia de un antro retenido. Los pacientes con úlceras pépticas recurrentes, aparecidas luego de la vagotomía con antrectomía, deben ser considerados como portadores de una poderosa diátesis ulcerosa, que se beneficiará con operaciones mayores, consistentes en la revagotomía y la resección más amplia del muñón gástrico remanente, siempre que el diagnóstico de gastrinoma haya sido excluido.

ÚLCERAS DUODENALES GIGANTES

Se define como úlcera duodenal gigante (UDG) a toda UD que tenga más de 2 cm de diámetro.[43-45] Estas úlceras se encuentran, en general, sobre la cara posterior del bulbo duodenal, penetrando en el páncreas y asociadas con un riesgo significativo de hemorragia por lesión de la arteria gastroduodenal adyacente. Los índices de morbilidad son mayores en las UDG que en las UD más pequeñas, y la mortalidad se encuentra entre el 8 y el 40%.

La presentación clínica de la UDG es la correspondiente a una grave enfermedad ulcerosa. La mayoría de los pacientes tienen más de un año de antecedentes ulcerosos y algunos pocos muestran pérdida de peso y desnutrición.

La mejor forma de realizar el diagnóstico es con la seriada gastroduodenal o la endoscopia. Los signos clásicos encontrados en los estudios radiológicos son el tamaño y forma constante del nicho ulceroso, a lo largo de todo el estudio. Otros signos radiológicos posibles son el hallazgo de un píloro amplio, secundario a su destrucción por la ulceración crónica, espasmo distal del duodeno y características anormales de la mucosa duodenal en la zona de la úlcera. La endoscopia puede diagnosticar la UDG en función de la estimación de su tamaño.

El tratamiento quirúrgico para la UDG se ha utilizado profusamente. En general, los pacientes se presentan con una prolongada historia de UD, acompañada de malos resultados con los tratamientos médicos habituales. En estos pacientes se recomienda la operación. Cuando es posible, se debe efectuar vagotomía troncular, antrectomía y anastomosis con la técnica Bilrroth II. Dado el gran tamaño de la úlcera y el compromiso frecuente del páncreas, no siempre resulta posible la resección. En estas circunstancias, la vagotomía troncular, combinada con una gastroyeyunoanastomosis, puede ser una alternativa eficaz y más segura.

ÚLCERAS DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICAS

En coincidencia con el desarrollo de la era moderna de los cuidados intensivos, que ha prolongado la vida de muchos pacientes en condiciones críticas o con traumatismos graves, han aparecido numerosos trabajos sobre las hemorragias relacionadas con el estrés. La hemorragia digestiva alta, que aparece en pacientes sometidos a intenso estrés fisiológico, complica aun más una situación ya de por sí difícil. En las últimas dos décadas, el conocimiento y el espectro de esta afección han ofrecido grandes cambios.

Las úlceras de estrés son erosiones o ulceraciones superficiales que aparecen confinadas, generalmente, en la zona proximal del estómago. Casi siempre, se manifiestan con hemorragia y no se acompañan de dolor. En los pacientes muy estresados, las erosiones gástricas múltiples se encuentran casi en el 100% de los casos dentro de los tres días siguientes al traumatismo. Aunque la mayoría de estas lesiones sangran en forma subclínica, un pequeño porcentaje puede hacerlo en forma copiosa y masiva, lo que se convierte en un problema grave.

En general, la incidencia de este tipo de hemorragia ha disminuido en forma bien definida. A través de la información recogida en ambientes civiles y militares se ha podido alcanzar una mejor experiencia en relación con el cuidado de los pacientes críticos. El temor por este tipo de complicaciones relacionadas con el estrés ha hecho que las intervenciones tempranas sean más efectivas. Los informes provenientes de las unidades de cuidados intensivos (UCI) realizados hace diez años revelaban una incidencia de hemorragia gastrointestinal en el 25 al 40% de los pacientes. En un estudio reciente vinculado con la aplicación multimodal de diferentes drogas,[46] se utilizaron 100 pacientes internados en UCI para el estudio de la hemorragia digestiva y se encontró que el 20% de ellos mostraba erosiones de estrés o hemorragias digestivas altas que no requirieron transfusiones. El índice de hemorragias que debieron ser transfundidas fue del 7%. En este mismo estudio, la incidencia de la hemorragia digestiva alta fue variable, en relación con la evolución del estado fisiológico y la enfermedad de base de los pacientes. Sin embargo, fueron observados ciertos denominadores comunes, a saber: 1) sepsis, casi siempre originada en focos intraperitoneales; 2) hipotensión por shock cardiogénico, hipovolémico o séptico; 3) insuficiencia respiratoria, que precisó ventilación asistida, y 4) uremia, por lo general como consecuencia de necrosis tubular aguda. Con el uso de un sistema de puntaje (illness severity index score: ISIS) de 0 a 9, en relación con el número de sistemas afectados (cuadro 5-5), se observó que los pacientes con puntaje de 0 a 2 mostraban una incidencia de hemorragia del 11%. En los pacientes moderadamente graves, con puntaje de 3 a 6, la incidencia de la hemorragia fue del 34%, y si el puntaje era de 7 o más, la incidencia de la hemorragia llegaba al 50% (fig. 5-2).

Aunque la etiología de estas lesiones es multifactorial, la mayor parte de los investigadores coincide en que la isquemia de la mucosa gástrica, el ácido intraluminal y la ruptura de la barrera mucosa juegan un papel importante en la patogenia de la enfermedad. Los estudios realizados en primates han mostrado que la mucosa gástrica es muy sensible a los cambios de la presión arterial sistémica. Sin ácido intraluminal no se producen úlceras de estrés. Si se neutraliza el contenido gástrico, tampoco se observan esas lesiones. También se pueden prevenir las úlceras de estrés si los animales son tratados, previamente, con un antagonista H_2. Los diferentes modelos experimentales destinados a la producción de úlceras de estrés han

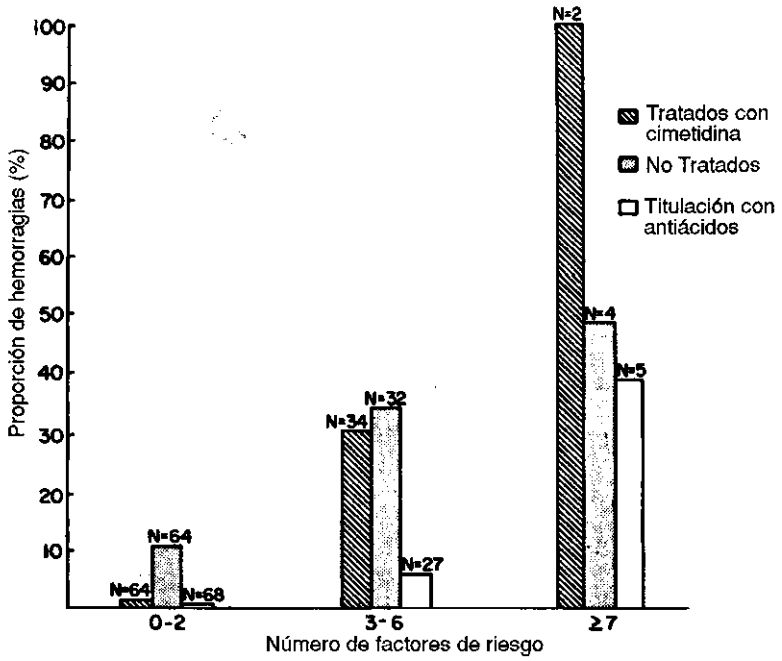


Fig. 5-2. Incidencia de la hemorragia en relación con los factores de riesgo. (Tomado de Zinner M. J., Zuidema G. D., Smith P. I. L. y col.: The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. Surg. Gyn. Obstet., 153:214-220, 1981. Con autorización de Surgery Gynecology and Obstetrics.)

Cuadro 5-5. *Estudios sobre la prevención de la úlcera de estrés; factores de riesgo como índices de la gravedad de la enfermedad**

1. Cardíacos:	A. Evidencia de alteración coronaria o infarto de miocardio
	B. Arritmias importantes que requieren drogas para su control
2. Pulmonares:	A. Necesidad del respirador durante más de 24 horas en el posoperatorio
	B. Neumonía
3. Shock:	A. Presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg
	B. Necesidad del uso de vasopresores
4. Sepsis:	A. Infección sistémica documentada
	B. Hemocultivos positivos
5. Renales:	A. Insuficiencia renal aguda
	B. Creatinina > 3,0 mg % (normal = 0,7 a 1,5 mg %)
	C. Nitrógeno ureico > 50 mg % (normal = 8 a 23 mg %)
6. Sistema nervioso central	A. Confusión - coma central
	B. Convulsiones por factores orgánicos
7. Uso de esteroides	A. Solucortef > 250 mg/24 horas
8. Coagulopatías	A. Plaquetas < 50.000 (normal = 150.000 a 300.000)
	B. Tiempo de protrombina < 30%)
9. Hepáticos	A. Bilirrubina > 5,0 mg % (normal = 0,1 a 1,1 mg %)
	B. Cirrosis

* Tomado de Zinner M. J., Zuidema G. D., Smith P. I. L. y col.: The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. Surg. Gynecol. Obstet. 153:214, 1981. Con autorización de Surgery, Gynecology and Obstetrics.

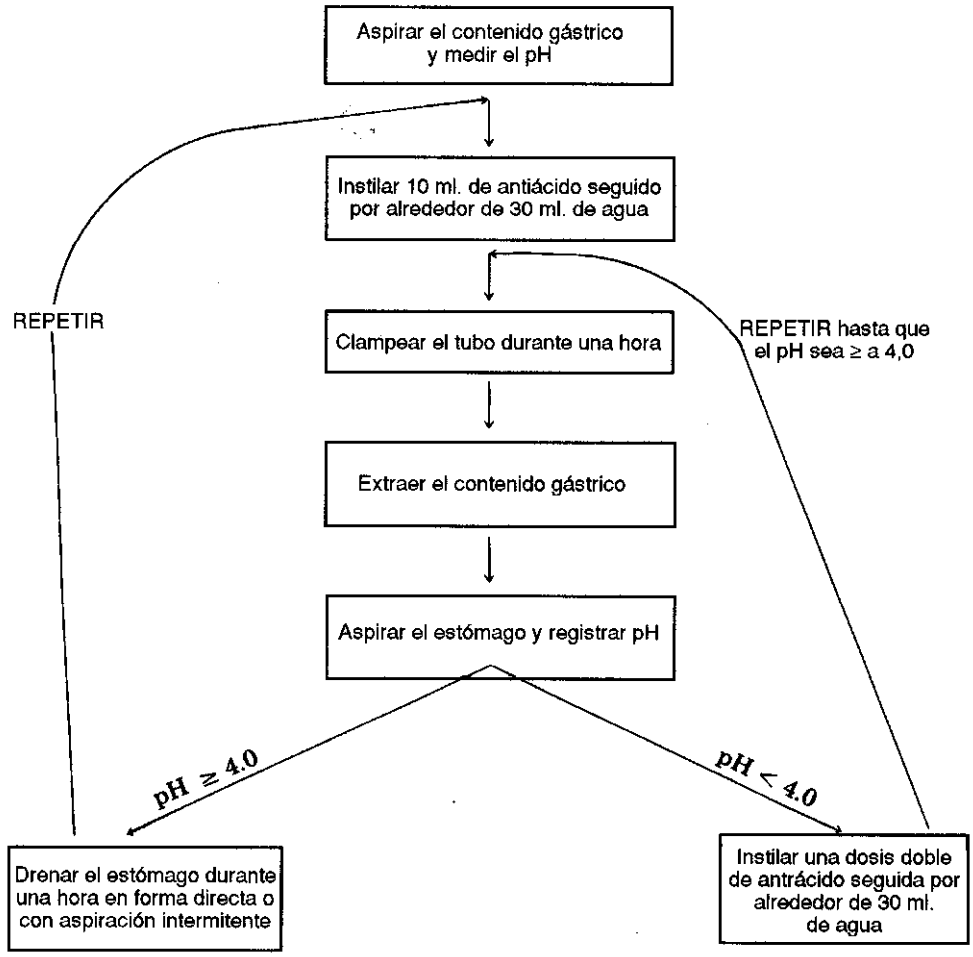


Fig. 5-3. Régimen de titulación de antiácidos. (Tomado de Zinner M. J., Zuidema G. D., Smith P. I. L., y col.: The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. Surg. Gyn. Obstet., 153:214-220, 1981. Con autorización de Surgery, Gynecology and Obstetrics.)

mostrado que el ácido intraluminal, la isquemia de la mucosa y los agentes que rompen la barrera mucosa, como las sales biliares, pueden todos participar en la patogenia de las ulceraciones inducidas por el estrés.[47,48]

Diagnóstico

El mejor método para realizar el diagnóstico de la causa de una hemorragia en un paciente crítico es la endoscopia alta. Los métodos radiográficos son insatisfactorios para demostrar las úlceras superficiales propias del estrés. Los pacientes internados en UCI pueden recibir el adecuado apoyo mientras se realiza la endoscopia, en forma tal que existen pocas contraindicaciones para realizar la endoscopia en los pacientes críticos.

Profilaxis

El más importante aspecto en el tratamiento de las ulceraciones agudas por estrés es el que se refiere a su adecuada prevención. Numerosos ensayos clínicos han sustanciado los efectos beneficiosos de una adecuada administración de antiácidos como agentes profilácticos de esta complicación.[46] En diversos estudios clínicos prospectivos randomizados, que comparan los antiácidos con la cimetidina, los antiácidos han mostrado ser más efectivos y muchos menos costosos que la cimetidina.[49-51] Cualquiera sea el tratamiento aplicado, es imperativo que el pH gástrico sea controlado en forma regular para mantenerlo por encima de 4,0.

La posología eficaz de los antiácidos requiere su administración cada 2 horas (fig. 5-3). Este régimen de cuidados comienza con el vacia-

do del estómago con una sonda nasogástrica y el registro del pH de su contenido. A continuación se instilan 10 cc de antiácido concentrado seguido con el registro del pH. Si ese pH es mayor o igual a 4,0, se deja el tubo abierto durante una hora para luego repetir el ciclo. Si el pH es menor de 4,0, se duplica el volumen de antiácido administrado y se clampea el tubo durante una hora. Al final de ese lapso, si el pH continúa debajo de 4,0, se vuelven a instilar antiácidos hasta que el pH suba por encima de 4,0 y luego se deja el tubo abierto durante una hora para después repetir el ciclo con otra dosis de antiácido. La cimetidina, en dosis fijas, no ha sido tan efectiva para controlar el pH intragástrico como lo es el esquema indicado para el uso de antiácidos. Con este tipo de tratamiento, la incidencia de las ulceraciones superficiales puede ser reducida a menos del 5%, con un índice de necesidad de transfusiones de menos del 1%.

Nuevos agentes, como el sucralfato y las prostaglandinas, han mostrado igual efecto que los antiácidos en la prevención de las ulceraciones de estrés y las hemorragias. Aunque su costo unitario es mayor que el de los antiácidos, a diferencia de éstos, su efectividad probada en dosis fijas y a intervalos establecidos puede justificar el uso de estos agentes en los pacientes internados en UCI.

Tratamiento

Una vez que se ha hecho el diagnóstico endoscópico de ulceraciones agudas de estrés, debe instituirse de inmediato su tratamiento mediante técnicas no quirúrgicas. La parte principal de esta terapia consiste en la institución de una agresiva neutralización de la acidez gástrica. Los antagonistas H_2 también han sido utilizados en el tratamiento de las úlceras agudas de estrés, con resultados variables. Si el enfoque habitual no produce resultados, puede ser efectiva para la detención de la hemorragia la administración intraarterial de vasopresina. Esta droga se inyecta directamente en la arteria coronaria comenzando con una dosis de 0,2 unidad/minuto. Si se observan manifestaciones angiográficas de constricción del lecho arterial o se aprecia interrupción de la hemorragia, se sigue administrando la droga durante 24 horas con esa misma dosificación. Si al cabo de ese lapso la hemorragia sigue detenida, se reduce la dosificación en las siguientes 12 horas. Si, por el contrario, la hemorragia continúa, se aumenta la dosificación de vasopresina a razón de 0,1 unidad/minuto hasta alcanzar una dosis máxima de 0,5 unidad/minuto. Esta forma de tratamiento angiográfico es efectiva en cerca del 80% de los pacientes tratados.

El tratamiento no quirúrgico de las úlceras superficiales es exitoso en la gran mayoría de los pacientes tratados. Si la hemorragia no se controla con las medidas indicadas, puede ser necesario intervenir en forma quirúrgica. La elección de la técnica por realizar sigue siendo materia de controversia. Aunque la vagotomía troncular, piloroplastia y gastrostomía, con sutura de los puntos sangrantes, pueden ser efectuadas con rapidez y con índices aceptables de mortalidad, la repetición de la hemorragia ha sido encontrada en el 30 al 100% de los pacientes. Las resecciones gástricas parciales o la gastrectomía total tienen menor incidencia de resangrado pero son procedimientos más radicales en pacientes en estado desesperado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christensen, A., Bousfield, R., and Christiansen, J.: Incidence of perforated and bleeding peptic ulcers before and after the introduction of H_2-receptor antagonists. Ann. Surg., *207*:4, 1988.
2. Mulholland, M.W., and Debas, H.T.: Chronic duodenal and gastric ulcer. Surg. Clin. N. Amer., *67*:489, 1987.
3. Isenberg, J.I., Selling, J.A., Hogan, D.L., and Koss, M.A.: Impaired proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion in patients with duodenal ulcer. N. Engl. J. Med., *316*:374, 1987.
4. Bartlett, J.G.: Campylobacter pylori: Fact or fancy? Gastroenterology, *94*:229, 1988.
5. Brittain, R.T.: Future prospects for histamine H_2 antagonists. *In* Szabo, S., and Mozsik, G. (eds.): New Pharmacology of Ulcer Disease. New York, Elsevier, 1987, p. 278.
6. Ranitidine, Medical Letter, *24*:111, 1982.
7. Smith, J.L.: Clinical pharmacology of famotidine. Digestion, *32*(Suppl. 1):15, 1985.
8. Famotidine, Medical Letter, *29*:17, 1987.
9. Porro, G.B.: Famotidine in the treatment of gastric and duodenal ulceration: Overview of clinical experience. Digestion, *32*(Suppl. 1):62, 1985.
10. Simon, B., Dammann, H.G., Jakob, G., et al.: Famotidine versus ranitidine for the short term treatment of duodenal ulcer. Digestion, *32*(Suppl. 1):32, 1985.
11. Friedman, G.: Omeprazole. Amer. J. Gastro., *82*:188, 1987.
12. Sucralfate for peptic ulcer: A reappraisal. Medical Letter, *26*:43, 1984.
13. Bertaccini, G., and Coruzzi, G.: Prostaglandins and acid peptic disease: State of the art. Prostaglandins, *33*(Suppl.):1, 1987.
14. Watkinson, G., and Akbar, F.A.: Misoprostol in peptic ulcer disease. Prostaglandins, *33*(Suppl.: 79)1987.
15. Jordan, P.H., Jr., and Condon, R.E.: A prospective evaluation of vagotomy-pyloroplasty and vagotomy-antrectomy for the treatment of duodenal ulcer. Ann. Surg., *172*:547, 1970.
16. Kennedy, F., MacKay, C., Bedi, B.S., et al.: Truncal vagotomy and drainage for chronic duodenal ulcer disease: A controlled trial. Br. Med. J., *2*:71, 1973.
17. Price, W.E., Grizzle, J.E., Postlethwait, R.W., et al.: Results of operation for duodenal ulcer. Surg. Gynecol. Obstet., *131*:233, 1970.
18. Wise, L., and Ballinger, W.F.: The elective surgical treatment of chronic duodenal ulcer: A critical review. Surgery, *76*:811, 1974.
19. Christiansen, J., Jensen, H.E., Ejby-Poulsen, P., et al.: Prospective controlled vagotomy trial for duodenal ulcer. Ann. Surg., *193*:49, 1981.
20. Koo, J., Lam, S.K., Chan, P., et al.: Proximal gastric vagotomy, truncal vagotomy with drainage, and truncal vagotomy with antrectomy for chronic duodenal ulcer. Ann. Surg., *197*:265, 1983.
21. Donahue, P.E., Bombeck, C.T., Condon, R.E., and Nyhus, L.M.: Proximal gastric vagotomy versus selective vagotomy with antrectomy: Results of a prospective, randomized clinical trial after four to twelve years. Surgery, *96*:585, 1984.
22. Knight, C.D., Jr., Van Heerden, J.A., and Kelly, K.A.: Proximal gastric vagotomy. Ann. Surg., *197*:22, 1983.
23. Gleysteen, J.J., Condon, R.E., and Tapper, E.J.: Prospective trial of proximal gastric vagotomy. Surgery, *94*:15, 1983.
24. Gorey, T.F., Lennon, F., and Heffernan, S.J.: Highly selective

vagotomy in duodenal ulceration and its complications: A 12-year review. Ann. Surg., *200*:181, 1984.
25. Herrington, J.L., Davidson, J., and Shumway, S.J.: Proximal gastric vagotomy. Followup of 109 patients for 6–13 years. Ann. Surg., *204*:108, 1986.
26. Rossi, R.L., Dial, P.F., Georgi, B., et al.: A five to ten year follow-up study of parietal cell vagotomy. Surg. Gynecol. Obstet., *162*:301, 1986.
27. Skandalakis, L.J., Gray, S.W., and Skandalakis, J.E.: The history and surgical anatomy of the vagus nerve. Surg. Gynecol. Obstet., *162*:75, 1986.
28. Meisner, S., Jorgensen, L.N., and Jensen, H.E.: The Kaplan and Meier and the Nelson estimate for the probability of ulcer recurrence 10 and 15 years after parietal cell vagotomy. Ann. Surg., *207*:1, 1988.
29. Donovan, A. J., Vinson, T.L., Maulsby, G.O., and Gewin, J.R.: Selective treatment of duodenal ulcer with perforation. Ann. Surg., *189*:627, 1978.
30. Boey, J., Wong, J., and Ong, G.B.: A prospective study of operative risk factors in perforated duodenal ulcers. Ann. Surg., *195*:265, 1982.
31. Boey, J., Choi, S.K.Y., Alagaratnam, T.T., and Poon, A.: Risk stratification in perforated duodenal ulcers. Ann. Surg., *205*:22, 1987.
32. Choi, S., Boey, J., Alagaratnam, T.T., et al.: Proximal gastric vagotomy in emergency peptic ulcer perforation. Surg. Gynecol. Obstet., *163*:531, 1986.
33. Boey, J., Lee, N.W., Lam, P.H.M., et al.: Immediate definitive surgery for perforated duodenal ulcers: A prospective controlled trial. Ann. Surg., *196*:338, 1982.
34. Hooks, V.H., Bowden, T.A., Mansberger, A.R., and Sisley, J.F.: Highly selective vagotomy with dilatation or duodenoplasty. Ann. Surg., *203*:545, 1986.
35. Albibi, R., and McCallum, R.W.: Metoclopramide: Pharmacology and clinical application. Ann. Int. Med., *98*:86, 1983.
36. Lederer, P.L., Ellerman, A., Ludwig, S. and Lux, G.: Effects of cisapride and metaclopramide on antroduodenal motor activity in man. Gastroenterology, *88*:1768, 1985.
37. Fry, D.E. (ed.): Reoperative Surgery of the Abdomen. New York, Marcel Dekker, 1986, p. 53.
38. Koo, J., Lam, S.K., and Ong, G.B.: Cimetidine versus surgery for recurrent ulcer after gastric surgery. Ann. Surg., *195*:406, 1982.
39. Hoffman, J., Shokouh-Amiri, M.H., Klarskov, P., et al.: Gastrectomy for recurrent ulcer after vagotomy: Five to nineteen-year follow-up. Surgery, *99*:517, 1986.
40. Jensen, H.E., Kjaergaard, J., and Meisner, S.: Ulcer recurrence two to twelve years after parietal cell vagotomy for duodenal ulcer. Surgery, *94*:802, 1983.
41. Adami, H.O., Enander, L.K., Enskog, L., et al.: Recurrences 1 to 10 years after highly selective vagotomy in prepyloric and duodenal ulcer disease. Ann. Surg., *199*:393, 1984.
42. Heppell, J., Bess, M.A., McIlrath, D.C., and Dozois, R.R.: Surgical treatment of recurrent peptic ulcer disease. Ann. Surg., *198*:1, 1983.
43. Lumsden, K., MacLarnon, J.D., and Dawson, J.: Giant duodenal ulcer. Gut, *11*:592, 1970.
44. Eisenberg, R.L., Margulis, A.R., and Moss, A.A.: Giant duodenal ulcers. Gastrointest. Radiol., *2*:347, 1978.
45. Klamer, T.W., and Mahr, M.M: Giant duodenal ulcer: A dangerous variant of a common disease. Amer. J. Surg., *135*:761, 1978.
46. Zinner, M.J., Zuidema, G.D., Smith, P.I., et al.: The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. Surg. Gynecol. Obstet., *153*:214, 1981.
47. Harmon, J.W., Lewis, C.D., and Gadacz, T.: Bile salt composition and concentration as determinants of canine gastric mucosal injury. Surgery, *89*:348, 1981.
48. Bowen, J.C., LeDoux, J.C., Ochsner, J.L., Jr., et al.: Contrasting effects of vasodilators on oxygen tension and membrane potential of canine gastric surface epithelium. Surgery, *90*:41, 1981.
49. Stothert, J.C., Simonowitz, D.A., Dellinger, E.P., et al.: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. Ann. Surg., *192*:169, 1980.
50. Bivens, B.A., Rogers, E.L., Rapp, R.P., et al.: Clinical failures with cimetidine. Surgery, *88*:417, 1980.
51. More, D.G., Raper, R.F., Munro, I.A., et al.: Randomized, prospective trial of cimetidine and ranitidine for control of intragastric pH in the critically ill. Surgery, *97*:215, 1985.