

DR. RAFAEL PALACIOS BERMÚDEZ 1*
DR. IGNACIO ITURBE ZABALETA 2*

ULCERAS DE STRESS. MECANISMOS NEUROHORMONALES

NO ES NUESTRA INTENCIÓN hacer un examen completo del concepto de stress, ya que Selye³⁹ afirma haber revisado aproximadamente 25000 artículos sobre el tema. Selye desde 1936, demostró que el organismo responde en forma estereotipada a factores muy diferentes, como infecciones, intoxicaciones, traumas, tensión nerviosa, calor o frío excesivos, fatiga muscular o irradiación con rayos X. En 1946 publicó su artículo sobre el síndrome general de adaptación y las enfermedades de adaptación³⁶, que si bien no ha sido aceptado en su totalidad, ha sido una fuente fértil de investigación²⁷.

El Síndrome general de adaptación es la suma de todas las reacciones sistemáticas no específicas que siguen a una larga y continuada exposición al stress. Consta de tres etapas: a) Reacción de alarma. b) Estado de resistencia. c) Estado de agotamiento (Fig. 1).

1 * Profesor Titular de Clínica de Nutrición, Endocrinología y Hematología, Facultad de Medicina UNAM.

2 * Profesor Adjunto de Clínica de Nutrición, Endocrinología y Hematología, Facultad de Medicina UNAM.

* Del Servicio de Medicina Interna, Hospital Español.

La reacción de alarma es la suma de todos los fenómenos sistémicos, no específicos, desencadenados por una exposición repentina a estímulos para los cuales el organismo no está cualitativa o cuantitativamente adaptado. Comprende una fase de choque y otra de contra-choque. La etapa de resistencia representa la suma de todas las reacciones sistémicas provocadas por una exposición prolongada al estímulo para el cual el organismo ha adquirido adaptación. Se caracteriza por resistencia aumentada a ese agente en particular y disminución para la respuesta a otro tipo de stress. La fase de agotamiento representa el resultado de la suma de todas las reacciones sistémicas, no específicas, que finalmente se desarrollan como resultado de una muy prolongada exposición al estímulo para el cual se ha desarrollado adaptación que no se puede mantener por más tiempo. Las úlceras gastrointestinales son características de la fase de choque³⁵; están más frecuentemente situadas en el estómago o intestino delgado y generalmente se acompañan de hemorragias más o menos masivas.

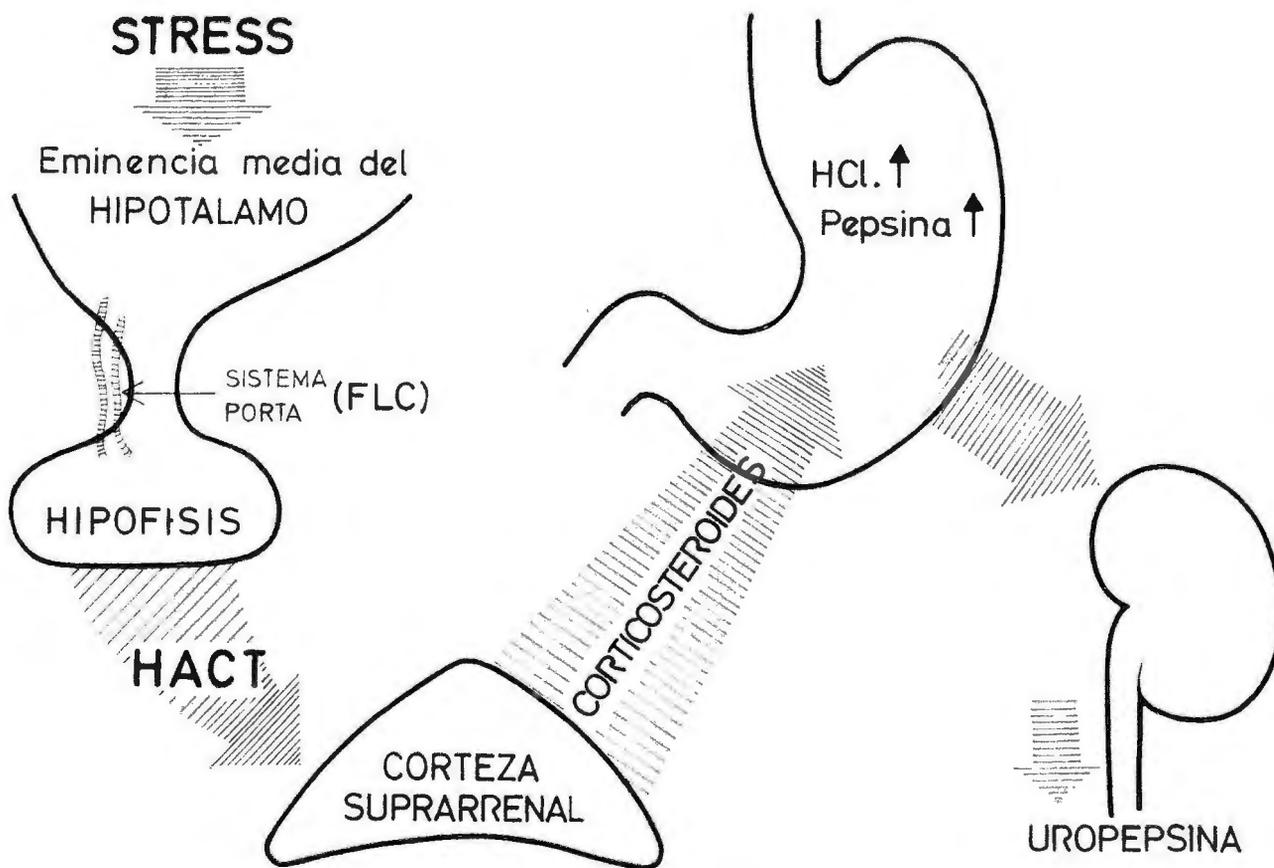


Fig. 1 Vía Humoral.

En esta presentación vamos a concretarnos particularmente a las úlceras gastroduodenales agudas y a reactivación de las crónicas, manifestadas por perforación y sangrado en unas y otras, a su sintomatología y a la hemorragia provocada por hernia hiatal.

El primer informe de úlcera de stress quirúrgico de que tengo noticia es el reportado por Billroth en 1867². Se trataba de un paciente que murió cuatro días después de la extirpación, seguido de un tiroides restroesternal. En la autopsia se encontraron cuatro úlceras duodenales agudas. Por otra parte, Curling³ publicó casos de úlceras consecutivas a quemaduras. Cushing en 1932⁴ afirmó que el stress sistémico y los estímulos emocionales, como coraje, miedo y ansiedad se expresan, bajo control cortical, a través del hipotálamo y se transmiten a los vagos por vía nerviosa. El estímulo o excitación en el curso de los tractos nerviosos del hipotálamo anterior a los centros vagales producen

erosiones gástricas, perforaciones o úlceras acompañadas de hipersecreción e hiperclorhidria.

Muy numerosas publicaciones tratan sobre las úlceras agudas de stress y sobre las reactivaciones de las úlceras crónicas por el mismo, así como sobre la influencia que ejercen los corticosteroides provocando las primeras y exacerbando o reactivando a las segundas. Estos fenómenos los observamos con frecuencia en la práctica diaria. Son hechos establecidos en forma contundente. En lo que no hay acuerdo general es respecto a su mecanismo de producción.

Vía Vagal.—El estímulo del hipotálamo anterior provoca hipersecreción gástrica con aumento de ácido clorhídrico y pepsina. El hecho de que la hipersecreción sea abolida por la vagotomía constituye para Dragstedt y Col.⁶ la mayor evidencia de que es de origen nervioso. El estímulo eléctrico de la porción anterior del hipotálamo provoca aumento en la secreción de ácido clorhídrico^{8, 34}. El

aumento es rápido, alcanza su máximo en una hora y es impedido por la vagotomía⁵. Este tipo de excitación ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas estereotácticas¹. Por otra parte, las úlceras provocadas por tumores intracraneos, en ausencia de intervención quirúrgica, cuando están adecuadamente situados⁴, así como las consecuencias al daño generalizado al sistema nervioso central en que puede haber discretas lesiones hipotálamicas frecuentemente no identificadas⁴⁶, apoyan el concepto de la vía vagal. El edema y anoxia cerebrales consecutivos al daño nervioso antes citado, estimulan al hipotálamo que actúa sobre los nervios vagos.

Vía Humoral. Históricamente las primeras sugerencias de descarga adrenocortical después del trauma fueron aumento de excreción de nitrógeno, disminución de excreción de sodio y cambios en la actividad hormonal urinaria por ensayo biológico. Después se observaron disminución de los eosinófilos circulantes y más recientemente diversas formas de cuantificación de esteroides urinarios y sanguíneos²⁶. Es universalmente admitido que desde que se inició el uso de la hormona adrenocorticotrópica (HACT) y posteriormente de los corticosteroides, se han presentado o reactivado úlceras pépticas con o sin hemorragia o perforación. También observamos hemorragia en pacientes que padecen hernia hiatal. Los cambios adrenocorticales consecutivos al trauma fueron clásicamente estudiados durante la 2a. Guerra Mundial²⁷.

El mecanismo, que será ampliado más adelante, es que por vías aferentes ascendentes y descendentes o directamente, se excita la porción posterior del hipotálamo (Fig. 1). Ahí se produce un factor liberador de corticotropina (FLC) que, por vía vascular, actúa sobre la hipófisis anterior que segrega HACT, la cual estimula a las suprarrenales que aumentan su producción de esteroides corticales, a los cuales puede uno referirse con el nombre de cortisol o compuesto F, por ser éste el corticosteroide que se segrega en mayor cantidad. El cortisol aumenta la secreción de jugo gástrico así como su contenido en ácido clorhídrico y pepsina y disminuye la cantidad y altera la calidad del moco gástrico, lo cual, favorecido por otros factores que después mencionaré, es capaz de producir o reactivar ulceraciones.

Numerosos autores se adhieren al mecanismo humoral^{6,7,15,21,22,23,26,27,28,32,45,47}. La vaguectomía bilateral no previene la aparición de hemorragias gástricas causadas por lesiones provocadas en el ta-

llo cerebral²¹. Hume y Col.¹⁷ estudiaron en perros los factores responsables para la producción de corticotropina siguiendo al stress y encontraron que: 1o.—La integridad del hipotálamo es esencial para la secreción de hormonas adrenocorticotrópica y corticoides. 2o.—Las lesiones del hipotálamo suprimen o disminuyen marcadamente esta respuesta, aun con hipófisis y suprarrenales intactas. 3o.—Este efecto es mediado por un mecanismo humoral. Hay evidencia de que la secreción excesiva de HACT causa incremento en la producción basal de ácido clorhídrico y pepsina¹⁰. Gray, Benson, Reifstein y Spiro¹¹ encontraron aumento de uropepsina, derivada del pepsinógeno, consecutivamente al stress y que éste provocaba hemorragia, perforación y reactivación de las úlceras gastroduodenales. También comentan sobre el aumento del ácido clorhídrico en el estómago. Zubirán, Kark y Dragstedt¹⁷ inyectaron 25 U de corticotropina tres veces al día a perros sin y con bolsas de Heidenhain (inervación vagal eliminada y antro intacto) y con bolsas de Pavlov (antro funcionando y vago intacto en la bolsa accesoria). En todos encontraron incremento en la secreción de ácido clorhídrico que varió del 26 al 44%. Forrest⁷ administró SU-4885 a un perro con bolsa de Heidenhain: la acidez gástrica disminuyó y en cambio con cortisona subió ligeramente. Nicoloff y Col.³¹ prepararon cinco perros con bolsas de Heidenhain y fistulas denervadas del antro, al cual perfundieron con peptona durante tres horas. Colectaron la secreción de las bolsas y midieron la cantidad de jugo gástrico y su contenido de ácido clorhídrico y pepsina. Después les administraron 40 U. diarias de HACT durante cuatro días. Hubo aumento significativo en el volumen segregado y en el ácido clorhídrico; no en la pepsina. Un animal murió de úlcera perforada y en dos se encontraron úlceras gástricas en la autopsia.

Mecanismos de defensa. En la etiología de las úlceras de stress se ha dado importancia a la disminución de mecanismos de defensa de la mucosa gástrica contra la digestión acidopéptica (Fig. 2). Dichos mecanismos son dos: la primera barrera es el moco que protege a la mucosa; la segunda está constituida por la capa de células columnares y cuboideas de la superficie y criptas gástricas, que además de defender, son las que segregan moco que se caracteriza por su adhesividad, cohesividad, viscosidad, absorción para la pepsina y por su acción neutralizante del ácido clorhídrico¹⁶, ya que es alcalino con pH de 7.5 a 8.5²⁴ y tiene un poder amor-

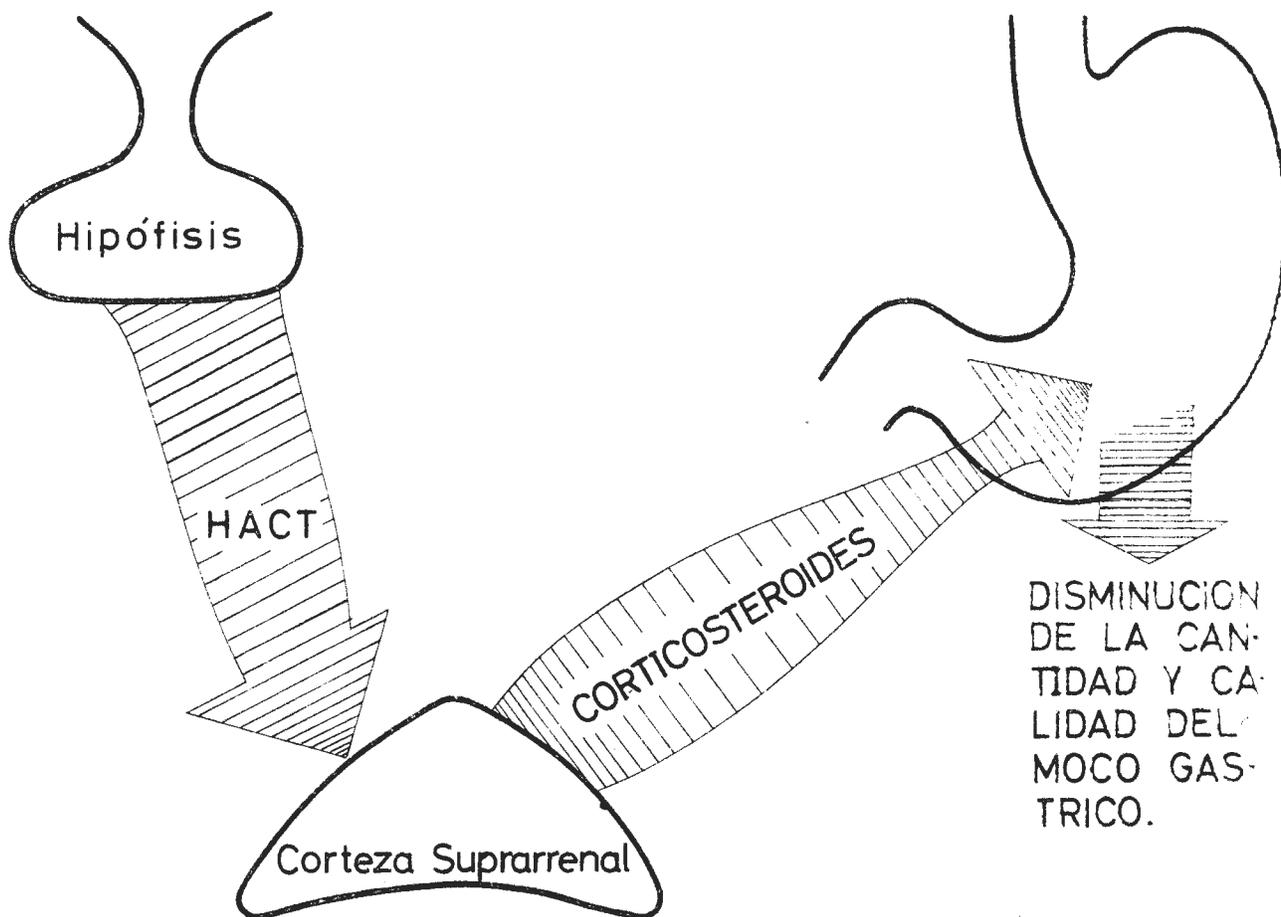


Fig. 2 Moco gástrico

tiguador de 50mEq./L. lo cual implica para Menguy y Masters¹² que el aumento de acidez puede ser debido a disminución del moco y a cambios en su composición, consecutivos a la administración de esteroides y de (HACT).

El hipotálamo y la adenohipófisis no están conectados neuralmente, sino por un sistema vascular que transmite agentes humorales del primero a la segunda. Las arterias carótida interna y comunicantes posteriores forman un rico plexo sobre la superficie de la eminencia media. De él salen miríadas de asas capilares que forman arcos dentro de dicha eminencia, donde están relacionadas muy de cerca con los axones neurosecretorios. Estos vasos después se unen en troncos mayores que pasan hacia abajo y drenan dentro de los sinusoides de la hipófisis anterior¹². La conexión vascular con el hipotálamo es esencial para las funciones secretorias de la hipófisis¹⁴. Estas funciones no son abo-

lidas por la sección del tallo pituitario¹³ siempre y cuando se respeten los vasos que lo rodean, si se cortan el tallo y los vasos porta, el efecto no es permanente porque éstos se regeneran¹⁴.

Otros factores que favorecen la formación de las úlceras. Además de los ya mencionados, durante el stress hay una respuesta simpática que puede provocar isquemia con aumento de la susceptibilidad a la ulceración¹⁰. El choque y la hemoconcentración⁹, que se encuentra particularmente en quemaduras, traumas extensos y deshidratación, disminuyen la resistencia de la mucosa. Según Friesen⁹, tratando la hemoconcentración se previene la congestión gastrointestinal que es el prelude de la ulceración. En la misma forma actúa la pérdida de volumen sanguíneo efectivo por hemorragia o secuestro sanguíneo que provoca choque hipovolémico con anoxia y acidosis.

Guth y Hall¹³, en ratas, encontraron que el

stress provocaba disminución de las células sebadas y acumulación significativamente estadística de sangre en los microvasos del epitelio superficial. Esto ocurrió en la primera media hora y no aumentó con mayor tiempo de stress. Aventuraron la hipótesis de que se provocaba degradación de las células sebadas de la mucosa, con liberación de sustancias vasoactivas, congestión visceral y disminución de la resistencia a la digestión acídopéptica y por ende ulceración. En algunos animales sujetos a stress por cuatro a veinticuatro horas se encontró cantidad considerable de sangre en el estómago. La cianosis¹¹, cualesquiera que sean sus causas, por oxigenación deficiente, hace más vulnerable a la mucosa. Deben ser considerados también otros factores como el miedo y la ansiedad, y es sabida la acción irritante de drogas como el ácido acetilsalicílico, pirazonas, fenilbutazona e indometacina. La HACT y los corticosteroides actúan por los mecanismos ya señalados^{15, 23, 35, 40, 47}.

Aumento de los hidroxil 17 corticoides (17 OH-CS) consecutivo al stress. El aumento máximo de los corticosteroides séricos, según Steenburg, Lennihan y Moore²⁴ ocurre el día de la operación entre dos y 12 horas después de comenzada la anestesia; suben de 5 a 15 gamas por 100 ml. a 50 a 70. Posteriormente Moore²⁶ reporta alzas de 30 a 80 gamas por 100 ml. pocos minutos después de iniciarse la anestesia con éter, de un procedimiento quirúrgico o de ambas cosas. Los estudios practicados en la sangre venosa adrenal del perro, por este autor, han demostrado que el incremento se debe a aumento en la secreción cortical. El alza mayor se presenta aproximadamente seis horas después de la inducción de la anestesia o dos a cuatro después de la operación. En la orina la cantidad de esteroides totales, que normalmente es de 20 a 30 mg. en 24 horas sube a 40 a 60 mg. por dos a cuatro días, en trauma moderadamente severo. La cantidad de esteroides conjugados excretados en la orina es probablemente un índice más seguro de la descarga adrenal que el aumento en la sangre, que es de más interés respecto al mecanismo y al tiempo en que ocurre la descarga²⁶. Por otra parte, la elevación de los 17 OH-CS séricos depende no tan sólo de su producción, también de varios mecanismos que los remueven de la circulación: conjugación como glucuronidatos, reducción a derivados dihidro y tetrahidro, degradación, excreción urinaria en forma libre y conjugada y transformación, probablemente en el hígado, en otros esteroides in-

cluyendo los ceto 17 esteroides. Si no hay daño hepático ni trastorno en la función renal, el alza es de la magnitud y ocurre en el tiempo que antes se señaló. El daño muy severo afecta el hígado, con repercusión en el metabolismo intermedio de los carbohidratos y de la bilirrubina, cuyo aumento en la sangre es transitorio, así como trastornos en la excreción de la bromosulfaleína²⁸. En trauma severo la hiperbilirrubinemia puede prolongarse por daño al hígado, por gran aporte de pigmento o por ambas cosas²⁹. En pacientes con hemorragia severa, choque traumático, oliguemia y peritonitis hay marcada disminución en el flujo sanguíneo renal y, por lo tanto, en la filtración glomerular³⁰. La excreción disminuida contribuye a la elevación de los 17 OH-CS plasmáticos y puede explicar el tiempo prolongado de su aumento en la orina. No se debe olvidar que el operado suele presentar oliguria durante el primer día postoperatorio. Tampoco hay que olvidar que, como dice Moore²⁸, los cambios endócrinos son necesarios para que el sujeto sobreviva y los no endócrinos indican la razón del tratamiento.

Es interesante mencionar los experimentos de Selye en 1954³⁸. Si ratas adrenalectomizadas reciben dosis de sostén, de glucocorticoides, el stress causa involución del timo. Aparentemente los cambios producidos por el síndrome general de adaptación, a pesar de no poder provocar la involución por sí mismos, sensibilizan o condicionan al organismo para el desarrollo de este cambio bajo la influencia de los glucocorticoides. Ingle¹⁸, en experiencias previas, no encontró aumento de nitrógeno no protéico urinario, en ratas adrenalectomizadas, consecutivamente al stress y sí lo encontró cuando los animales eran tratados con 4 ml diarios de extracto de corteza adrenal. La pérdida era proporcional al stress. Posteriormente el mismo autor¹⁹ no estuvo de acuerdo con el criterio ya citado de Selye de que el stress puede sensibilizar a los tejidos para la acción de las hormonas a dosis fijas.

A nuestro modo de ver no existe discrepancia entre los mecanismos vagal y humoral para provocar úlceras de stress.

Por vías nerviosas, ascendentes o descendentes, o por estímulo directo, la porción anterior del hipotálamo a través de los vasos estimula al estómago cuya secreción y contenido de ácido clorhídrico y pepsina aumentan (Fig. 3). Por los mismos caminos el hipotálamo posterior, mediante el FLC que llega a la adenohipófisis por la circulación porta,

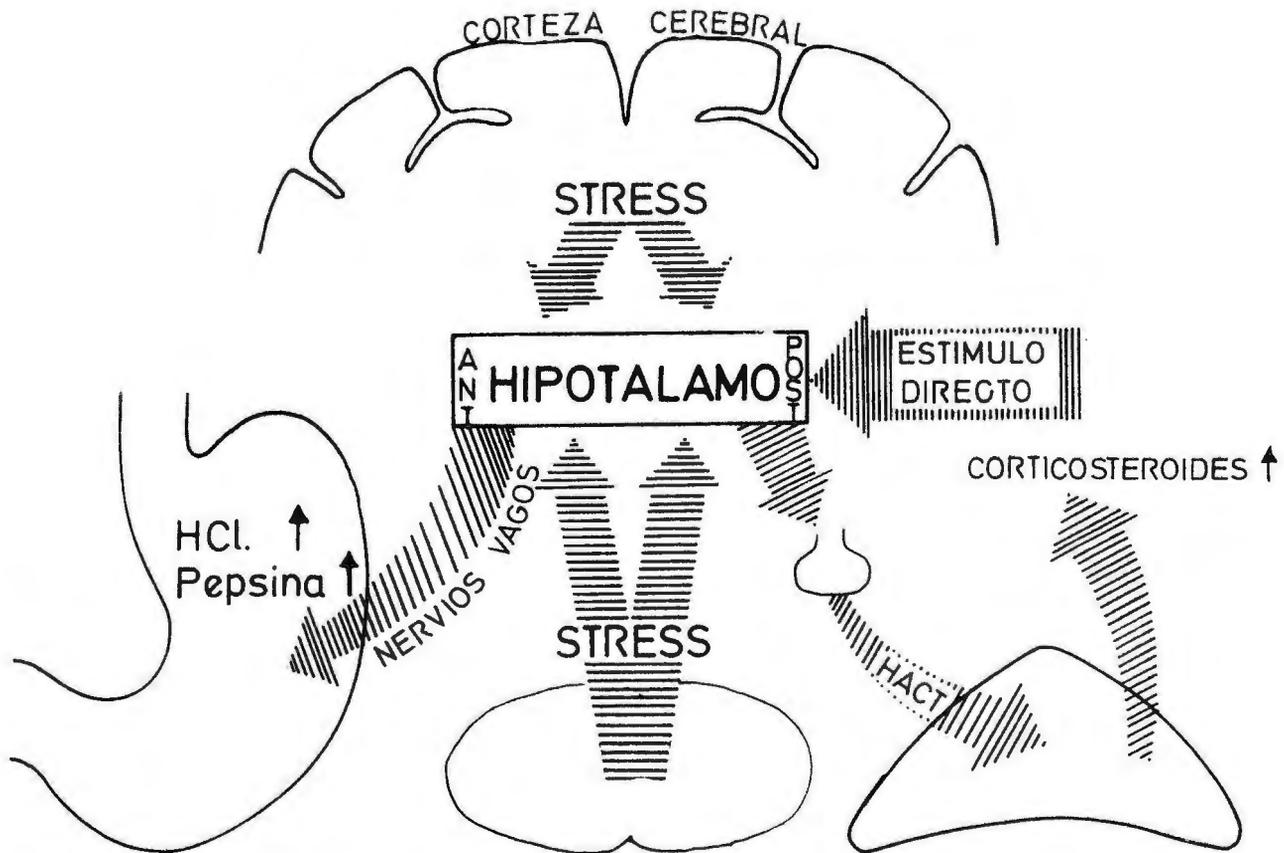


Fig. 3 Mecanismos de la úlcera de stress. Se muestra especialmente la acción vagal.

aumenta la secreción de HACT que incrementa la formación de corticosteroides que, a su vez, provocan aumento en la cantidad de jugo gástrico y de pepsina así como disminución en la cantidad y cambios en la calidad del moco gástrico, como se muestra en la Fig. 4.

Al alcanzar la corteza cerebral, el stress libera la inhibición sostenida de la sustancia reticular o de la formación límbica sobre los centros hipotalámicos en y alrededor del núcleo infundibulotubario y de la eminencia media. Entonces se libera el FLC que llega a la hipófisis por la circulación porta⁴⁵, como ya se dijo.

Caracteres de la úlcera. Mc. Donnell y Mc Closkey²² encontraron una incidencia de úlceras agudas de ocho en 243 pacientes que murieron en los dos primeros meses de operados (3.24%). A mi modo de ver esta cifra no revela la frecuencia real de las úlceras de stress. Los pacientes murieron por complicaciones quirúrgicas o por enfermedades intercurrentes que provocan un stress muy

prolongado o uno añadido, lo cual necesariamente aumenta la incidencia de las úlceras. El 80% son gástricas, situadas generalmente en el antro y en la curvatura menor⁴⁶. Su tiempo de aparición varía, pero generalmente es temprano en relación con el trauma. Gray¹¹ observó ocho casos de reactivación en los tres primeros días siguientes a la intervención: uno de sus casos ocurrió dentro de las primeras 24 horas postoperatorias. Hirschowitz y Col. ¹⁵ administraron 25 U. de gel de HACT cada 12 horas, durante seis días, a cinco estudiantes sanos y a un sujeto ulceroso que presentó síntomas de reactivación a las 90 horas de iniciado el tratamiento. El estudio radiológico mostró una úlcera postbulbar. Mendel y Col.²³ administraron HACT intravenosa diaria por 8 a 20 horas a 25 pacientes con diversas enfermedades. La dosis inicial de 20 mg. se redujo en 2.5 a 5 mg. diariamente. En uno de ellos se produjo hemorragia a los 13 días de tratamiento; otro presentó molestia epigástrica a los

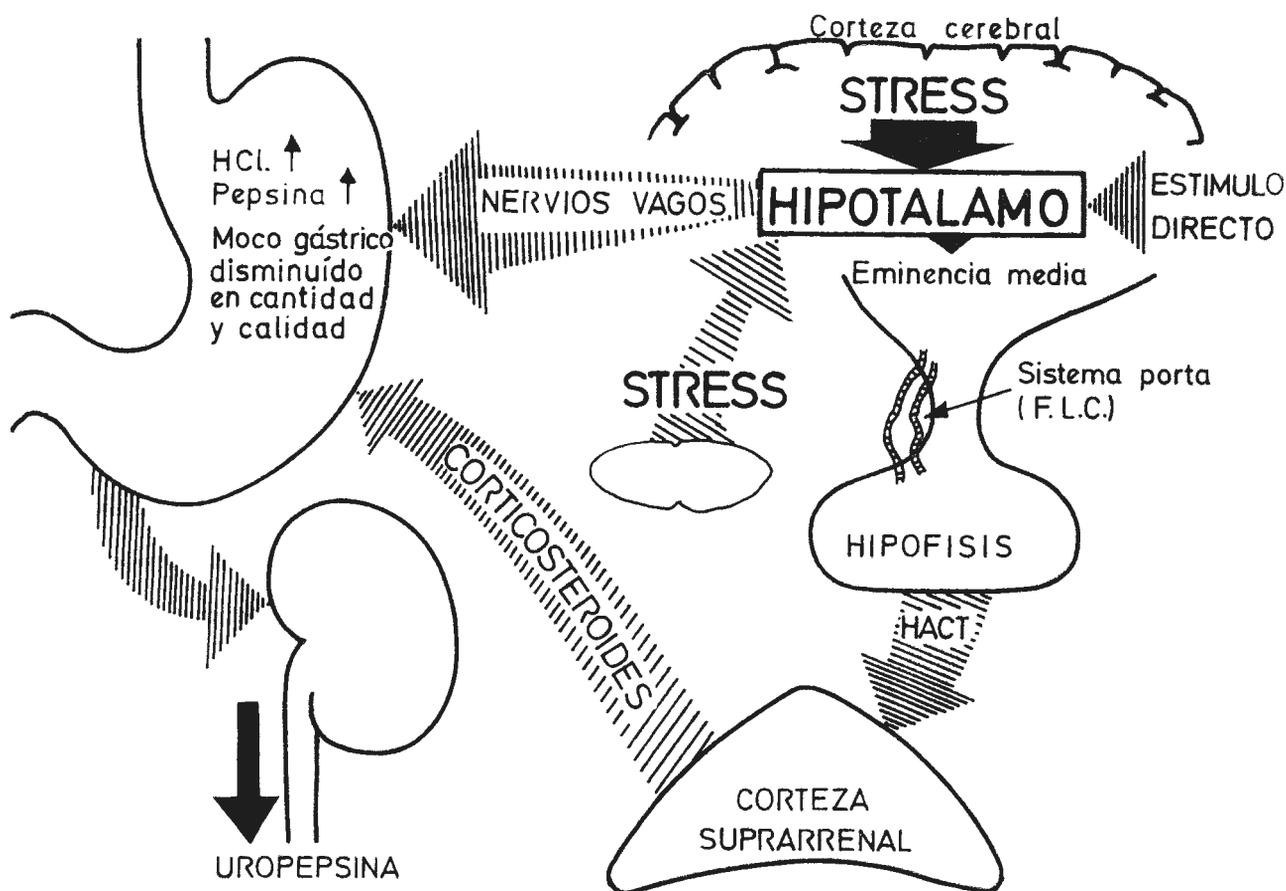


Fig. 4 Acciones Vaqal y Humoral combinadas.

tres días y tuvo que suspenderse la medicación. Al reinstituirse se inició nuevamente el síntoma.

Las úlceras provocadas por HACT y cortisona son recientes o agudas, a veces más grandes que las crónicas y con los mecanismos de defensa deprimidos o ausentes: con pequeña cantidad de fibrina o sin ella, y con ausencia de tejido conjuntivo¹². Son plegables, suaves, sin base fibrosa, con poca induración alrededor y sólo pequeña reacción inflamatoria al microscopio. Lo mismo ocurre con

las úlceras de stress y con las consecutivas a las lesiones del sistema nervioso. Su sintomatología es pobre: se presentan pocas molestias a pesar de que pueden ser grandes, profundas y penetrantes al páncreas. Esto se debe a que los corticosteroides aumentan el umbral de percepción del dolor y disminuyen la inflamación y el exudado que hacen más sensibles a las terminaciones nerviosas¹³. Es sabida la acción anti inflamatoria y catabólica pro-téica de los esteroides adrenocorticales.

REFERENCIAS

1. ARTZ C. P. and FITTS C. T.: *Gastrointestinal ulcerations associated with central nervous system lesions and with burns*, Surg. Clin. North America 46: 309, 1966.
2. BILLROTH CAT. Cit. por MC DONNELL y MC CLOSKEY (22).
3. CURLING T. B. Cit por DRAGSTEDT y COL (6).
4. CUSHING H. Cit por Gray y Col (11).
5. DE GROOT y HARRIS. Cit. por Patton (32).
6. DRAGSTEDT L. R., REGINS H., DRAGSTEDT L. R. II and EVANS SO Jr, Ann. Surg. 144: 450, 1956.
7. FORREST A. P. M., comentando a Menguy y Masters, Surgery 54: 27, 1963.

8. FRENCH y COL. Cit. por Patton (33) p. 249.
9. FRIESEN. Cit. por Selye (37).
10. GLETCHER D. G. and HARKINS H. N.: *Acute peptic ulcers. A complication of major surgery stress or trauma.* Surgery 36: 212, 1954.
11. GRAY S. J., BENSON J. A. Jr. REIFENSTEIN R. W. and SPIRO H. M.: *Chronic stress and peptic ulcer.* JAMA. 147: 1529, 1951.
12. GREEN y HARRIS. Cit por Patton (33).
13. GUTH P. H. and HALL P.: *Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer.* Gastroenterology. 50: 562, 1966.
14. HARRIS. Cit por Patton (33).
15. HIRSCHOWITS B. I., STREETEN D. H. P., PHIL D., POLLARD H. M. and BOLDT H. A.: *Role of gastric secretions in activation of peptic ulcers by corticotropin (ACTH).* JAMA. 158: 27, 1955.
16. HOLLANDER F.: *The two component mucus barrier.* AMA. Arch. Int. Med. 93: 107, 1954.
17. HUMME D. M. and WITTENSTEIN G.: *The relationship of the hypothalamus to pituitary adrenocortical function.* en Motte, J. R.: *Proceedings of the First Clinical ACTH Conference.* Philadelphia and Toronto, the Blakiston Co, 1950 p. 134-146.
18. INGLE D. J.: *The functional interrelationship of the anterior pituitary and the adrenal cortex.* Ann. Int. Med. 35: 652, 1951.
19. INGLE D. J.: *Permissive action of the hormones.* J. Clin. Endocrinol Metab. 14: 1272, 1954.
20. Jordan P. H.: *Relation of humoral mechanisms to ulcerogenesis.* Surg. Clin. North America 46: 297, 1966.
21. KELLER A. D. Cit por Gray y Col (11)
22. Mc DONNELL W. V. and Mc CLOSKEY J. F.: *Acute peptic ulcers as a complication of surgery.* Am. J. Surg. 137: 67, 1953.
23. MENDEL W., SINGER M. J., GUDMUNSON H. R., MEISTER L. and MODERN F. W. S.: *Intravenous use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH): Report of its administration in 25 patients.* JAMA. 146: 546, 1951.
24. MENGUY R. and MASTERS Y. F.: *Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrums of dogs: pathogenesis of steroid ulcer.* Surgery 54: 19, 1963.
25. MOORE F. D., STEENBURG R. W., BALL M. R., WILSON G. and MYREN J. A.: *Studies in surgical endocrinology. The urinary excretion of 17 hidroxicorticoids and associated metabolic changes in tissue trauma of varying severity and in bone trauma.* Ann. Surg. 141: 45, 1955.
26. MOORE F. D.: *The metabolic care of the surgical patient.* Philadelphia and London. W. B. Saunders Co. 1959 p. 29.
27. MOORE F. D. (26) p. 74.
28. MOORE F. D. (26) p. 115.
29. MOORE F. D. (26) p. 606.
30. MOORE F. D. (26) p. 649.
31. NICOLOFF D. M., PETER E. T., DOBERNECK R. C., STONE M. H. and WANGSTEEN O.: *The effect of corticotropin on the antral phase of gastric secretion.* JAMA. 186: 1006, 1963.
32. PATTON H. D.: *Regulation of adenohipophysial function.* en Ruch TC and Patton HD. *Physiologp and Biophysics.* ed 19, Philadelphia and London W. B. Saunders Co. p. 245, 1965.
33. PATTON H. D. (32) p. 244.
34. PORTER R. W. y COL. Cit por Patton (32) p. 249.
35. SANDWEISS D. J.: *Effects of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and of cortisone on peptic ulcer: I Clinical review.* Gastroenterology 27: 604, 1954.
36. SELYE H.: *The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation.* J. Clin Endocrinol 6: 117, 1946.
37. SELYE H.: *The physiology and pathology of exposure to stress. A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation.* Montreal, Acta. Inc. p. 688, 1950.
38. SELYE H.: "Conditioning" versus "permissive" actions of hormones, J. Clin Endocrinol Metab. 14: 122, 1954.
39. SELYE, H.: *Stress and the adaptation syndrome en Moyer J. H. and Piersol J. M.: The cyclopedia of medicine. Surgery, Specialties.* Philadelphia F. A. Davis Co. ed 13, Vol. 13, p. 365.
40. SMITH G. A. *Activation of peptic ulcer during pituitary adrenocorticotrophic hormone therapy: report of 3 cases.* JAMA 145: 474, 1951.
41. STEEMBURG R. W. and GANONG W. F.: *Observations on the influence of extra-adrenal factors on circulating 17 hidroxicorticoids in the surgically stressed adrenalectomized animal.* Surgery 38: 92, 1955.

42. STEEMBURG R. W., LENNIHAN R. and MOORE F. D.: *Studies on surgical endocrinology. II The free blood 17 hidro corticoids in surgical patients; their relations to urine steroids, metabolism and convalescence.* Ann. Surg. 143: 180, 1956.
43. SPIRO H. M. and MILLES S. S.: *Clinical and physiologic implications of the steroid-induced peptic ulcer.* New England J. Med. 263: 286, 1960.
44. TANG y PATTON. Cit. por Patton (32).
45. WILLIAMS R. H.: *Text book of Endocrinology*, ed 3, Philadelphia and London W. B. Saunders Co. p. 287, 1962.
46. WYATT y KHOO. Cit. por Gletcher (10).
47. ZUBIRAN J. M., KARK A. E. and DRAGSTEIDTH. L. R.: *The effect of (ACTH) con gastric secretion in experimental animals.* Gastroenterology 21: 276, 1952.