



Prueba clínica de la secreción ácido gástrica:

fines, expresión de los resultados, ejecución, complicaciones, significado de los resultados, utilidad.

MARCO CADILLO ALFARO*

RESUMEN.— *El trabajo corresponde a una revisión de las pruebas clínicas de secreción ácida gástrica, enfocando sus fines y la expresión de los resultados. Se describe el modo de ejecutarlas así como las posibles complicaciones durante su realización. Se revisa además la utilidad clínica que proporcionan.*

SUMMARY.— *This is a review of the clinical tests of gastric acid secretion. It is emphasized its purpose, interpretation, how to do them, and clinical utility.*

Introducción.— Con frecuencia en la práctica clínica se estudia la capacidad del estómago para secretar ácido, utilizándose con este fin diferentes pruebas de secreción ácida gástrica. La secreción de ácido por el estómago no hace el diagnóstico de úlcera duodenal, de úlcera gástrica o de cáncer gástrico. Desde antiguo se acostumbraba expresar la acidez gástrica en unidades clínicas, en curvas, haciéndose interpretaciones diversas muchas veces erróneas.

La falta de publicaciones en español, de amplia difusión, al alcance de todo médico general,

independientemente del lugar de trabajo en que se encuentre —casi siempre alejado de ciudades en donde existen bibliotecas médicas— ha motivado la realización del presente trabajo, cuyos objetivos son: 1) Revisar los fines para los que se pide la secreción ácida gástrica. 2) Describir la forma de expresar los resultados. 3) Describir brevemente el modo de ejecutarlas y examinar las posibles complicaciones durante su realización. 4) Revisar el posible significado que para el médico general tienen los resultados obtenidos en estas pruebas de secreción ácida. 5) Señalar la utilidad que al médico general le ofrecen estas pruebas.

No es objetivo de este trabajo hacer una revisión de los mecanismos fisiológicos o bioquímicos de la secreción ácida gástrica, menos aun pretende una revisión completa de la literatura internacional o nacional sobre este tema. El estudioso interesado puede acudir para la literatura internacional, a la revista *Gastroenterology Abstracts and Citations* y para la literatura nacional consultar al Centro Nacional de Documentación del Colegio Médico del Perú.

Fines.— Se solicitan las pruebas de secreción ácida gástrica para responder a las siguientes interrogantes¹:

* Profesor Asociado T. C. Programa Académico de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Trujillo.

1.— ¿Puede un paciente secretar ácido clorhídrico?

2.— ¿Cuál es el nivel de actividad secretoria ácida de un paciente ulceroso?

3.— ¿El paciente ulceroso tiene síndrome de Zollinger-Ellison?

4.— ¿El cirujano ha seccionado completamente los nervios vagos en la operación?

5.— ¿Cuál es el efecto de la terapia sobre la actividad secretoria ácida?

Expresión de los resultados.— La secreción ácida gástrica se expresa en dos formas: "concentración ácida" en mEq/litro y el gasto o débito ácido (acid — output) en mEq/hora. Tanto la concentración como el gasto, pueden ser basales y estimulados. Se considera la acidez titulable, antes llamada acidez total, a la medida con electrodo de vidrio o con fenoltaleína. Se recomienda la titulación al punto final de la fenoltaleína porque es más barato y simple que la titulación electrométrica a pH 7 y el error introducido es pequeño²⁸. Por simple coincidencia numérica, "el número" de unidades clínicas o grados de acidez es igual "al número" de mEq/HCl por litro de secreción gástrica, es decir si se encuentra 60 unidades clínicas por cada 100 cc de secreción gástrica, se encontraron 60 mEq/HCl por litro de secreción gástrica de esa misma muestra.

Tratemos de explicar esa afortunada coincidencia: Unidades clínicas son el número de centímetros cúbicos de una solución 0.1N de NaOH necesarios para neutralizar el ácido clorhídrico contenido en 100 cc de secreción gástrica. Una solución normal de NaOH tiene un equivalente gramo de NaOH en un litro de agua. Un centímetro de esta solución tendrá 1 mEq de NaOH. Un centímetro de una solución 0.1N tendrá 0.1 de NaOH, "60 unidades clínicas" (60 cc 0.1N NaOH) significaran 6 mEq de HCl por cada 100 cc de secreción gástrica y en 1000 cc tendremos 60 mEq/litro.

Modo de ejecutarlas y complicaciones durante su realización.— El paciente debe estar en ayunas desde la media noche, sin terapia previa de drogas por lo menos las últimas 48 horas. Introducir suavemente una sonda de Levin No. 14 ó 16 hasta la última marca, luego extraerla lentamente hasta la tercera marca y aspirar el residuo gástrico con jeringa de 50 cc²¹. Lo importante es colocar el extremo de la sonda en la porción más pendiente del estómago, que puede ser el

antro o el fondo. Si el paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo será la curvatura mayor, pero si el sujeto se encuentra en decúbito supino, ligeramente elevado, la porción más pendiente será el antro⁴⁰. La posición del tubo o del paciente se cambia si es necesario. Se ha demostrado comparando los volúmenes aspirados con el extremo de la sonda nasogástrica en el fondo o antro en sujetos en decúbito lateral izquierdo, que los volúmenes recuperados en el fondo fueron únicamente 6% mayor que aquellos en el antro²⁶. De modo que la falta de control fluoroscópico para ubicar el extremo de la sonda no es críticamente importante para recuperar el contenido gástrico, siempre que el flujo sea libre.

Se debe medir y luego descartar el volumen residual gástrico en ayunas. También debe descartarse las dos primeras muestras de secreción de 15' minutos después de posicionar la sonda.

La aspiración puede ser mecánica (con aspirador que permita períodos alternos de presión positiva y negativa) o manual teniendo cuidado que la presión de aspiración no exceda los 4 centímetros. Limpiar la sonda por inyección de aire de tiempo en tiempo, desplazar la sonda de un lugar a otro para tener la seguridad de que se ha extraído todo el contenido gástrico⁴⁰.

Secreción basal.— El estudio de la secreción ácida basal se realiza colectando la secreción gástrica espontánea o no estimulada.

Descartadas las dos primeras muestras de 15', se colecta la secreción por cuatro períodos de 15' y se mide el volumen de cada muestra. Se determina la concentración ácida en cada espécimen. Luego se calcula el gasto ácido basal multiplicando el volumen de cada espécimen (en litros) por su concentración ácida (en mEq/L); se suman los productos y se responde en mEq de HCl por hora.

La producción ácida basal se determina por una hora en las mañanas, pero se puede determinar por 8 a 12 horas durante la noche, conociéndose como secreción nocturna. Este tipo de colección de secreción basal no ofrece ventajas sobre la colección por la mañana y es menos segura. El análisis de la secreción gástrica ácida no es tan reproducible en el estado basal como lo es después de la estimulación³⁴.

Secreción estimulada.— Los estimulantes usados son: a) La histamina²; b) el histalog³; c) la pentagastrina²⁸; d) la insulina¹⁰; e) la desoxi-D-glucosa³¹.

a) y b) : *La histamina y el histalog*

Durante la prueba de estimulación se obtendrá cuatro muestras más de secreción gástrica por períodos de 15' midiéndose en cada muestra el volumen, la concentración y el gasto ácido. Cumplidos los 30 primeros minutos de secreción basal, se inyectan por vía intramuscular 50 a 100 mg de difenhidramine (Benadril) o 10 mg de clorfenaramina (medicamento básico) y se continúan los estudios hasta completar la hora. Llegado este tiempo se administrará la histamina o el histalog. El antihistamínico previene los efectos indeseables de la histamina exógena, no alterando su acción sobre la secreción de ácido. Burke⁴¹ usa antihistamínicos cuando utiliza el histalog como estimulante.

Disponemos del biclorhidrato de histamina, en presentación equivalente a 2 mg de histamina, base por ampolla de 2 cc (Laboratorios Sanitas)^{21,22}. La dosis subcutánea a emplear debe ser 0.024 mg mg/kg de peso corporal que equivale a 0.04 mg de histamina fosfato. Se recomienda 1.5 mg/kg p. c. de histalog, por vía intramuscular¹, Wenger²⁵ usa esta misma dosis de histalog por vía oral, añadiendo 5 mg de betanecol (urecolina); considerando que la urecolina posiblemente no es imprescindible. No hay acuerdo unánime en relación a la dosis de histalog. Entre los peruanos Manrique²¹ emplea 1.5 mg/kg p.c.; Osorio⁴³ recomienda 2 mg/kg p.c. "para tener un margen de seguridad"; Berríos¹⁹ uso 0.5 mg/kg p.c.

El antihistamínico hace a la histamina menos riesgosa, al punto que es considerada por alguien como absolutamente inócua para el paciente con asma o alergia, incluso para individuos con anomalías cardiovasculares o vasculares periféricas⁴⁰. Sin embargo incluso se ha comunicado de lesiones locales, de daño de la mucosa gástrica después de la histamina⁴⁴.

Se ha creído que el histalog no produce efectos colaterales desagradables o son mínimos⁴⁵, pero estos si bien no son comunes, su frecuencia es algo mayor que la previamente referida. Burke⁴¹ señala la posibilidad de sangrado gastroduodenal durante la prueba del histalog. Uthman²⁷ comunica el desarrollo de choque asociado con oliguria después de una sola inyección de 100 mg de histalog. Stoller⁴ recomienda cautela en su uso en presencia de enfermedad arterial coronaria o estenosis aórtica y debe evitarse en presencia de anemia severa.

c) *La pentagástrina*^{24,28,40}.

Seguir los pasos señalados para la secreción basal.

Al completar la hora basal inyectar pentagástrina subcutánea o intramuscularmente 6 ug/kg p.c. Seguir aspirando y coleccionar las muestras cada 15' por una hora⁴⁰ o dos²⁴. Se obtiene el punto máximo de respuesta a la pentagástrina subcutánea de 30' a 50' después de la inyección, casi siempre en la segunda o tercera de las alícuotas obtenidas cada 15'. Johnston²⁸ comenta que preferiría coleccionar lo aspirado en dos frascos: uno el de cero a diez minutos y otro el de diez a treinta minutos. El gasto ácido de esta última muestra en mEq multiplicado por tres es el gasto ácido pico por hora.

Entre sus efectos colaterales se señala desmayo pasajero, cefálea, malestar, náuseas.

d) *La insulina*

Para la prueba de la insulina se toman muestras cada 15', considerándose 4 basales y 8 muestras siguiendo a la aplicación de insulina. En caso de no incrementarse la secreción ácida en las dos primeras horas alguien aconseja tomar 8 muestras más. Al administrar la insulina se procede a la determinación de los valores de glucemia y de nuevo 20' a 30' después de la inyección de insulina, momento en que aparece la reacción hipoglucémica caracterizada por sudoración, palidez, palpitaciones e incluso confusión.

En relación a la dosis de insulina hay varias ideas: 0.2 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal, por vía intravenosa; ó 20 unidades por vía intravenosa como dosis total. Se piensa que con esta dosis producimos una hipoglucemia adecuada (glucemia menor de 45 mg %). Sin embargo estos criterios han derivado de estudios realizados en animales. Stempien⁸ afirma que la respuesta humana es mucho más compleja y variable. Aconseja sólo 11 unidades de insulina, señalando que con esta dosis el azúcar sanguíneo a los 45' puede variar entre 18 mg % a 67 mg %; que la respuesta positiva no es proporcional a los niveles de hipoglucemia. No es necesario que la glucemia alcance los 50 mg % para ser un estímulo adecuado. La respuesta ácido-gástrica a la insulina sería extremadamente sensible en los humanos, una caída en el azúcar puede ser suficiente para la estimulación, independientemente del grado o profundidad de la caída.

Las inyecciones de insulina no dejan de tener riesgos. Stempien³⁸ comunica una muerte y muchas reacciones serias siguiendo el uso de 15 unidades de insulina regular. Kromborg⁴⁶ comunica de otras muertes. Read³⁹ describe la muerte de un hombre de 77 años por infarto miocárdico cuatro días después de realizarse la prueba de Hollander durante la cual describió dolor subesternal. Además encontró que se desarrolló arritmia cardíaca en 36 de 96 pacientes que recibieron 0.2 unidades de insulina por kilogramo de peso. Estos efectos cardiovasculares se relacionaron probablemente a la liberación de catecolaminas y a hipokalemia.

La prueba de Hollander no debe hacerse en pacientes con electrocardiograma anormal, historia de arritmia cardíaca o enfermedad cardíaca significativa^{39,35}.

Por supuesto también en pacientes con padecimientos que ya predisponen a hipoglucemia, como hipoadrenalismo.

e) *La 2 deoxy-D-glucosa (2-DG).*

La 2 deoxy-D-glucosa es un análogo sintético de la glucosa que estimula los centros hipotalámicos vagales por disminución de los niveles de glucosa intracelular. Su ejecución es idéntica a la prueba de insulina. Luego de colectar la secreción basal, se inyecta intravenosamente 50 mg/kg p. c. de 2-DG en una solución al 25% en 10'. Luego se tomarán ocho a diez alícuotas de 15'. Los efectos colaterales si bien aparentemente debidos a la hipoglucemia son menos severos y de menor duración que los síntomas hipoglucémicos que siguen a la insulina. Sin embargo se ha descrito hipoglucemia severa, ictericia y daño hepático comprobado por biopsia.

Significado de los resultados obtenidos.— Para expresar los resultados de la prueba de histamina aumentada se usa tres métodos. Kay² usó el gasto durante el período de 30' empezando 15' después de la inyección de histamina y la llamó respuesta máxima a la histamina o respuesta aumentada a la histamina. Card⁵ consideró el gasto durante la hora empezando inmediatamente después de la histamina y la llamó gasto ácido máximo.

Baron⁶ sugirió que la secreción máxima de 30' ocurría en tiempos variados después de la

inyección de histamina y encontró que la medición más reproducible era el más alto gasto de 30' (dos períodos consecutivos de 15') sin considerar cuando ocurrían estos en relación con la histamina, lo llamó "gasto ácido pico".

En una serie de cien pruebas de histamina aumentada los resultados se expresaron en estas tres formas diferentes, habiéndose encontrado una correlación uniforme y excelente entre las tres mediciones⁷.

El gasto basal ácido mide el nivel secretorio no estimulado interdigestivo. La máxima respuesta histamínica da el índice del potencial secretorio del estómago de un paciente ulceroso, aún cuando la producción ácida siguiendo a máxima estimulación por histamina no necesariamente representa la capacidad del estómago obtenible bajo condiciones experimentales, ya que puede incrementarse por adición de estímulos colinérgicos en perros, o por prolongada estimulación con hormona adrenocorticotrófica en el hombre, o por diversión de la sangre portal hacia la circulación sistémica¹².

Stempien³⁸ señala que la dosis de histamina para la estimulación ácida gástrica máxima en los llamados "normales" basadas en el peso del sujeto, no es adecuada, porque equivale a aceptar que para determinado tamaño y peso de un sujeto existe un mismo tamaño y peso de su estómago, así como una misma masa de células parietales, lo que no es cierto. En algunos casos la dosis de histamina puede resultar supramáxima y riesgosa como en los individuos musculosos y en otros submáxima por ejemplo si se trata de ulcerosos duodenales hipersecretorios. La secreción ácida es ligeramente mayor en el varón que en la mujer, en el adulto joven que en el adulto viejo²². Los valores normales de la secreción ácida basal fluctúan de 2 a 5 mEq/h. Las cifras por encima de este nivel indican hipersecreción basal. En nuestro medio Manrique²¹ encuentra que el gasto ácido basal es como promedio 3.91 ± 2.46 mEq/h, con valores extremos de 0.54 y 12.35 mEq/h. Para el sujeto de altura Pimentel⁴⁷ determinó que la secreción ácida basal es mayor que la de los sujetos normales a nivel del mar, lo que atribuye a hipertonia vagal. Berríos¹⁹ señala un promedio de 5.1 mEq/h con extremos de 0.5 y 10 mEq/h.

Para la secreción estimulada Manrique²¹ señala para el gasto ácido máximo 20.45 ± 7.83 mEq/h. El hombre de altura según Garrido²⁰ tiene cifras bajas de acidez gástrica y que las res-

puestas secretorias a la histamina no son muy pronunciadas, sus hallazgos se refieren únicamente a la concentración ácida post histalog, promedio 68.96 mEq/litro. Berríos¹⁹ encuentra un promedio de 16.6 mEq/h con extremos de 13.6 y 20.8 mEq/h.

Se considera que el paciente con úlcera gástrica tiene una secreción de baja acidez. Davenport¹³ dice que el mecanismo secretor de estos pacientes sería normal, pero que el ácido secretado difunde de regreso dentro de una mucosa anormalmente permeable y escapa a su detección. Las cifras del gasto ácido máximo varían según los autores pero oscilan alrededor de 22 mEq/h en los sujetos normales y en los ulcerosos gástricos. Para los ulcerosos duodenales se señalan valores entre 35 a 50 mEq/h. Koster¹⁴ encontró un gasto ácido máximo promedio de 44 mEq/h para los varones, con extremos entre 16.8 y 111.4 mEq/h. Para las mujeres un promedio de 32 mEq/h con extremos entre 13 y 74 mEq/h.

Entre nosotros Marique²¹ señala para los pacientes con úlcera gástrica 4.5 ± 5.45 mEq/h para el gasto ácido basal y 20.47 ± 9.69 mEq/h para el gasto ácido máximo.

Para los pacientes con úlcera duodenal 5.47 ± 2.45 mEq/h para el gasto ácido basal y 30.19 ± 7.90 mEq/h para el gasto ácido máximo.

No hay anemia perniciosa en ausencia de aclorhidria y no hay úlcera péptica en presencia aclorhidria. Card¹¹ considera como definición de aclorhidria el estado de la secreción gástrica en el cual siguiendo a la máxima estimulación con histamina el ph de la secreción gástrica no puede descender bajo 6.0.

Como señalan Winship y Ellison¹⁵ el diagnóstico clínico del síndrome de Zollinger-Ellison puede apoyarse en varias mediciones de la secreción ácida gástrica:

i.— Gasto ácido basal de 15 mEq/h o mayor con estómago intacto y 5 mEq/h o más después de resección gástrica parcial o gastroyeyuno anastomosis. Sin embargo estas cifras no son infrecuentes con la úlcera marginal y también cuando se conserva el antro¹⁶.

ii.— Gasto ácido de 12 horas (nocturna) mayor de 100 mEq.

iii.— Volumen secretorio gástrico nocturno de 12 horas mayor de 2000 cc.¹⁷

iv.— Gasto ácido basal igual o mayor al 60% del gasto ácido máximo post histamina¹².

v.— Concentración ácida basal igual o mayor al 60% de la concentración ácida pico¹⁸.

Análisis gástricos repetidos en pacientes con síndrome Z-E muestran marcadas variaciones en especial en la secreción basal y esto proporciona evidencia indirecta de que la liberación de gastrina es intermitente antes que continua. Es evidente que un solo estudio de la secreción gástrica proporciona información que puede conducir al diagnóstico erróneo, a su vez la repetición de la prueba también puede confundir, por tanto es necesario una interpretación cautelosa de los resultados.

Kaye³⁷ mide la secreción ácida máxima y basal en 90 pacientes con úlcera duodenal y analiza los resultados con respecto a los criterios i, iv, v, antes mencionados encontrándolos positivos en aproximadamente 10, 2 y 12% respectivamente. Por esta sobreposición entre sujetos con úlcera duodenal y aquellos con tumor de las células de los islotes, ninguno de estos criterios es enteramente válido en la diferenciación de estos dos desórdenes.

En relación a la insulina, no hay criterio único para la interpretación de la positividad o negatividad de la prueba. Para hablar de positividad alguien considera el aumento del volumen, otros el aumento de la concentración ácida y otros el aumento del gasto ácido por hora.

En relación al gasto basal se señala como prueba negativa si el gasto basal es menor de 2 mEq/h⁹. Stempien habla de positividad cuando el gasto ácido basal es de 0.25 mEq/h o mayor.

Después de la insulina según el criterio de Hollander¹⁰ la prueba es positiva cuando la acidez se eleva en 10 grados con anacidia basal o en 20 grados sobre la acidez basal medible. En otras palabras hablamos de mEq/litro o sea concentración ácida. Si se transporta este criterio en términos de gasto ácido total asumiendo un volumen moderado de 100 cc/hora la elevación aproximada de 1 a 2 mEq/h se considerará como positiva, valores inferiores serán considerados negativos, es decir consistentes con vagectomía adecuada. Esto llevará a un error cuando el volumen se incrementa permaneciendo constante la concentración que es el único criterio considerado por Hollander. Para Stempien una elevación sobre 0.25 mEq/h debe considerarse claramente positiva porque en su experiencia una documentada recurrencia de úlcera péptica ha ocurrido sólo sobre estos niveles. La interpretación de la prueba de la insulina es un tópico de controversia parcialmente porque hay una tendencia a esperar de ella respuestas a dos preguntas relacionadas pero no idénticas. ¿Se ha quitado toda

influencia vagal sobre el estómago? ¿Puede el paciente desarrollar úlcera recurrente?7

Digamos con Spiro⁴⁰ "son bastantes los ejemplos relativos a correlación precaria entre una supuesta vaguectomía completa y la respuesta subsiguiente a insulina como para suscitar dudas no solo sobre las tácticas del cirujano responsable sino igualmente sobre la validez de la hipótesis respecto a la secreción gástrica inducida por hipoglucemia".

Según su respuesta a la insulina se definen dos grupos de pacientes, unos con "respuesta temprana" a la insulina en los primeros 45' y otros cuya respuesta se demoró entre 45' y 120'. Se ha postulado que en este segundo grupo la frecuencia de ulceración recidivante es menor que el primero. La respuesta tardía se debería a efecto adrenehipofisario. Parece probable que la respuesta gástrica en la primera hora es todo lo que se necesita para valorar y decidir si una vagotomía es completa.

Utilidad en nuestro medio.— Como señalamos al iniciar esta exposición el análisis de la secreción ácida gástrica no nos da diagnóstico alguno, sólo es una ayuda de importancia variable, que depende de la finalidad con la que se realice. Es muy importante, como ayuda diagnóstica en la anemia pernicioso, porque no hay aclorhidria después de estimulación a histamina en un paciente con mucosa gástrica normal.

Se puede sospechar el diagnóstico de úlcera duodenal cuando el gasto ácido máximo se encuentra por encima de los valores límites superiores establecidos para normales^{32,33}, y merece reconocerse que no todos los pacientes con úlcera duodenal tienen hipersecreción. Aún acordando que en algunos ulcerosos duodenales puede encontrarse resultados similares, la comparación de la secreción ácida basal (concentración y gasto) con la secreción estimulada^{12,18} puede ayudarnos en el diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison.

Makhlouf³⁶ concluye que la respuesta a la inyección subcutánea de un estimulante se correlaciona altamente con la respuesta correspondiente a otro estimulante. Que la respuesta a la inyección subcutánea de todos los estimulantes se correlacionan altamente con la respuesta a la infusión intravenosa. La elección de un estimulante en preferencia a otro se hace considerando su seguridad, su costo, disponibilidad y estabilidad^{36,23}. La elección de la vía de administra-

ción depende de la conveniencia y propósito experimental.

Si bien la gastrina (pentagastrina) es más potente que la histamina para estimular la secreción ácida^{42,30,23}, no se ha encontrado ninguna diferencia significativa práctica en pruebas comparativas entre el gasto ácido máximo en respuesta a la gastrina, histamina o histalog^{29,30,24}.

La 2D-G no está a nuestro alcance y merece mayor estudio en relación a su seguridad.

Finalmente diremos con Stempien³⁸ "tener una prueba máxima de insulina es riesgosa e innecesaria, especialmente si la dosis por peso usada excede a 15 unidades de insulina".

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Janowitz, H. D., Grossman M. I., Hightower H. C., Moore E. W.: Why to do a gastric analysis? A display at the A. G. A. meeting. Chicago May 26-28, 1966.
- 2.— Kay A. W.: Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl. Brit. Med. J. 2:77, 1953.
- 3.— Kirsner J. B. y Ford H.: The gastric secretory response to histalog. J. Lab. Clin. Med. 46: 307, 1955.
- 4.— Stoller J. L., Holubitsky I. B., Harrison R. C. y Munro A. I.: Complications of the histalog test of gastric acid secretion. Am. J. Dig. Dis. 15:647, 1970.
- 5.— Card W. I. y Marks I. N.: The relationship between the acid output of the stomach following "maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass.
- 6.— Baron J. H.: Discussion on the physiological and the clinical assessment of gastric function. Proc. Roy/Soc. Med. 55:74, 1962.
- 7.— Kay A. W.: Memorial lecture: an evaluation of gastric acid secretion. Gastroenterology 53:834, 1967.
- 8.— Stempien S. J., Lee E. R. y Dagradi A. E.: Clinical appraisal of insulin gastric analysis. Am. J. Dig. 13:21, 1968.
- 9.— Bachrach W. H.: Laboratory criteria for the completeness of vagotomy. Am. J. Dig. Dis. 7:1071, 1962.
- 10.— Hollander F.: Laboratory procedures in the study of vagotomy. Gastroenterology 11:419, 1948.
- 11.— Card W. I. y Sircus W.: Modern Trends in Gastroenterology pag. 177, 1958.
- 12.— Marks I. N., Selzer G., Louw J. H. y Bank S.: Zollinger-Ellison syndrome in a Bantu Woman, with isolation of a gastrinlike substance from the primary and secondary tumors. I. Case report. Gastroenterology 41:77, 1961.
- 13.— Davenport H. W.: Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. The New Eng. J. Med. 276:1307, 1967.
- 14.— Kaster K.: Gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer. Scand. J. Gastroent. 1:199, 1966.
- 15.— Winship D. y Ellison E. H.: Variability of gastric in patients with and without the Zollinger-Ellison syndrome. Lanced I: 1128, 1967.
- 16.— Aoyagi T. Summershill W. H. J.: Gastric secretion with ul-

- cerogenic islet cell tumor Arch. Int. Med. 117: 667, 1966.
- 17.— Donaldson R. M. Jr., von Eigen P. R. y Dwight R. W.: The Zollinger-Ellison syndrome New Engl. J. Med.: 257: 965, 1957.
 - 18.— Ruppert R. D. y Greenberger N. J.: Gastric secretion in ulcerogenic tumor of the pancreas. Clin. Res. 14:433, 1966.
 - 19.— Berrios R. J. y Gutierrez J.: La secreción ácida gástrica en la hipoxia aguda de las grandes alturas. Rev. San. Nav. 4:11-10, 1968.
 - 20.— Garrido K. G., Horna J. C. y Peña H. L.: Estimulación de la secreción gástrica en histalog en las grandes alturas de los andes del Perú. Trib. Med. Per. 18:1, 1964.
 - 21.— Manrique G. V.: El histalog (3 Beta Ethylamine Pirazole) como estimulante de la secreción gástrica. Estudio comparativo con la histamina. Trujillo 1966/tesis/Bach/UNT/124.
 - 22.— Yupanqui S. M.: Efecto de la histamina sobre la actividad péptica y acidez gástrica en humanos. Trujillo, 1971. Tesis/Bach/UNT/317.
 - 23.— Grossman M. I.: Progress in Gastroenterology: Some aspects of gastric secretion. Gastroenterology 5:882, 1967.
 - 24.— Cleator I. G. M., Stoller J. L., Johnstone R. R. C., Holubitsky I. B. y Harrison R. C.: Comparison between the effect of pentagastrin and histalog on gastric acid secretion. Am. J. Dig. Dis. 17: 713, 1972.
 - 25.— Wenger J., Oliver F. E., Jones A. y Sundy M.: Gastric analysis with oral stuli. A comparative study with maximal Betazole stimulation. Am. J. Dig. Dis. 16: 151, 1971.
 - 26.— Ivey K. J., y DenBesten L.: Gastric volumes aspirated from antrum and fundus in man. Am. J. Dig. Dis. 16: 123, 1971.
 - 27.— Uthman S. M. y Hoyumpa A. M. Jr.: Histalog shock. Am. J. Dig. Dis. 14:275, 1969.
 - 28.— Johnston D., Jepson K.: Use of pentagastrin in a test of gastric acid secretion. The Lancet 2: 585, 1967.
 - 29.— A multicentre Study: Intramuscular pentagastrin compared with other stimuli as tests of gastric secretion. The Lancet 1: 341, 1969.
 - 30.— Aubrey D. A. y Forrest A. P. M.: Effects of histamine acid phosphate and pentagastrin on gastric acid secretion in normal human subjects. Gut 11: 595, 1970.
 - 31.— Thomas D. G. y Duthie H. L.: Use of 2 deoxy-D-glucose to test for the completeness of surgical vagotomy Gut 9:125, 1968.
 - 32.— Baron J. H.: An assesment of the augmented histamine test in the diagnosis of peptic ulcer. Gut 4:243, 1963.
 - 33.— Baron J. H.: Editorial: Measurement and nomenclature of gastric acid. Gastroenterology 45:118, 1963.
 - 34.— White W. D. y Juniper K.: Repeatability of gastric analysis Am. J. Dig. Dis. 18: 7, 1973.
 - 35.— Cowley D. J. y Baron J. H.: Insuli-Stimulated gastric acid secretion after vagotomy in man. A dose-response study. Am. J. Dig. Dis. 18: 541, 1973.
 - 36.— Makhlof G. M.: Measures of gastric acid secretion in man. Gastroenterology 55: 423, 1968.
 - 37.— Kaye M. D., Rhodes J. y Beck P.: Gastric secretion in duodenal ulcer, with particular reference to the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 58:476, 1970.
 - 38.— Stempien S. J.: Critique of test of maximal gastric acid secretion including insulin. Gastroenterology 58: 597, 1970.
 - 39.— Read R. C. y Doherty J. E.: Cardiovascular effects of induced insulin hypoglicemia in man during the Hollander test. Am. J. Of. Surg. 119: 155, 1970.
 - 40.— Spiro H. M.: Enfermedades del Estómago. Técnicas diagnósticas. En Gastroenterología Clínica. 1o. Ed. (Traducción) Méjico. Nueva Editorial Interamericana 1972. pp. 132-138.
 - 41.— Burke E. L. y Whetsell J. E.: Further consideration of the minimum dose of histalog necessary to provoke a maximal secretory response. Am. J. Dig. Dis. 14: 637, 1969.
 - 42.— Code C. F.: Histamine and gastric secretion a later look 1955-1965. Federation Proceedings 24: 1311, 1965.
 - 43.— Osorio N. M.: La secreción gástrica con la dosis máxima de histalog (determinación experimental de la dosis óptima y estudio del débito ácido máximo en sujetos normales y en pacientes portadores de úlcera gastroduodenal). - Lima, 1964/Tesis/Bach/UNMSM/6088.
 - 44.— Siegel H. E., Harbilas E., Katz D. y Jerry Glass C. B.: Gastric erosions and intramucosal hemorrhage during the augmented histamine test (Abst) Gastroenterology 52: 1120, 1967.
 - 45.— Rosiere C. E. y Grossman M. I.: An analog of histamine that stimulates gastric acid secretion without other action of histamine. Science 113:651, 1951.
 - 46.— Kromborg O.: Methods and results of repeated insulin in p tiene with duodenal ulcer. Scand. J. Gastroenterol. 5: 577, 1970.
 - 47.— Pimentel O. A.: Secreción gástrica en la altura con la prueba de Kay. Lima, 1966. Tesis/Bach/UNMSM.