



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

***ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO PARA  
EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUCRALFATO EN  
SUSPENSIÓN EN NIÑOS DE 1 A 13 AÑOS CON ESOFAGITIS  
Y GASTROPATÍA EROSIVA  
RESULTADOS PRELIMINARES***

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**SUBSPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y  
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA: DRA. DORIS JEREZ CÁRDENAS

TUTOR: DR. ERICK TORO MONJARAZ



CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO PARA  
EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUCRALFATO EN  
SUSPENSIÓN EN NIÑOS DE 1 A 13 AÑOS CON ESOFAGITIS  
Y GASTROPATÍA EROSIVA**

**RESULTADOS PRELIMINARES**




DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN  
EDUCATIVA



DR. JAIME A. RAMÍREZ MAYANS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y  
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA



DR. ERICK MANUEL TORO MONJARAZ  
TUTOR DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

**La presente tesis corresponde a los estudios realizados gracias a la beca de excelencia otorgada por el Gobierno Ecuatoriano a través de la Subsecretaría de Fortalecimiento del Conocimiento y Becas, SENESCYT**

## **DEDICATORIA**

Al Creador, a los Hermanos Mayores y a mi familia luz y pilar de mi existencia.

## ÍNDICE

1. Resumen estructurado	5
2. Pregunta de investigación	6
3. Hipótesis	6
4. Marco teórico	6 - 17
- Introducción	
- Definiciones	
- Epidemiología	
- Etiología	
- Fisiopatología	
- Manifestaciones clínicas	
- Diagnóstico	
- Complicaciones	
- Tratamiento	
5. Planteamiento del problema	18
6. Justificación	19
7. Pregunta de investigación	20
8. Objetivos	21
- Objetivo general	
- Objetivos primarios	
9. Material y métodos	22
- Diseño del estudio	
- Población objetivo	
- Lugar del estudio	
- Criterios de selección	
▪ Criterios de inclusión	
▪ Criterios de exclusión	
- Tamaño de muestra	
- Método e instrumento de recolección de datos	
10. Análisis estadístico e interpretación de resultados	31
11. Consideraciones éticas	31
12. Cronograma de actividades	32
13. Resultados preliminares	33
14. Discusión	35
15. Conclusión	35
16. Recomendaciones	36
13. Anexos	36- 40
14. Referencias bibliográficas	41

## I. RESUMEN ESTRUCTURADO DEL PROYECTO

**INTRODUCCIÓN.** La enfermedad ácido péptica es un estado patológico que consiste en cambios inflamatorios de la mucosa y posteriormente pérdida circunscrita del tejido en las regiones del tracto gastrointestinal alto, anteriormente se creía que era una enfermedad propia del adulto porque la incidencia en los niños era desconocida, debido a que las manifestaciones clínicas en ellos son inespecíficas, sin embargo con el advenimiento de la endoscopia se descubren un mayor número de casos por año.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** En la actualidad a través de la endoscopia como método diagnóstico juntamente con el estudio histológico se pueden identificar del 80 al 87% de niños con enfermedad ácido péptica, dada la inespecificidad de su expresividad clínica se calcula que existe una subestimación diagnóstica en la edad pediátrica al momento reportada en 4.4 por 10.000 niños con una frecuencia del 3 al 6% en aquellos niños que han sido llevados a endoscopia alta.

**JUSTIFICACIÓN.** Si bien el uso del sucralfato como medida terapéutica en cualquier trastorno ácido péptico en pediatría se considera adecuado, no existen estudios en niños que respalden ésta conducta, por este motivo es importante realizar ensayos clínicos en niños que evalúen la eficacia del sucralfato al ser asociado al tratamiento convencional con inhibidor de la bomba de protones en patologías en las cuales su uso se ha adoptado de forma sistemática siguiendo las estrategias terapéuticas empleadas en adultos.

**OBJETIVO GENERAL.** Analizar la eficacia y seguridad del sucralfato en suspensión para el tratamiento de la gastropatía erosiva y la esofagitis en pacientes pediátricos.

**TIPO DE ESTUDIO.** Ensayo clínico controlado, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN.** Cualquier sexo. Pacientes entre 12 meses a 13 años. Pacientes con diagnóstico endoscópico de esofagitis A, B, C o D de los Ángeles y/o con diagnóstico endoscópico de gastropatía erosiva. Niños cuyos padres acepten firmar el consentimiento informado y en caso de ser mayor de 9 años, se firme el asentimiento informado del menor. Pacientes con o sin tratamiento previo (hasta 5 días antes de su inclusión) y en caso de contar con tratamiento, acepten suspenderlo y cambiarlo por el tratamiento de estudio.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA.** Para el tamaño de la muestra del ensayo clínico se ocuparon los parámetros publicados por Simon B (24) sobre la eficacia de sucralfato comparado con placebo para el reflujo gastroesofágico no erosivo en pacientes pediátricos. Sin embargo, por sometimiento a las autoridades de COFEPRIS el ensayo debió ser suspendido momentáneamente por lo que previo a la autorización del comité académico se analizan de manera descriptiva los 7 pacientes que hasta el momento forman parte del mismo.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** El análisis de las variables se realizará con apoyo del programa SPSS versión 21 (IBMR), en el cual se capturará la base de datos de los resultados obtenidos. Utilizando la prueba t de Student pareada se compararán los resultados de laboratorio (Hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas ) antes y después del tratamiento, concomitantemente se realizará un análisis descriptivo de los siete pacientes comparando sintomatología clínica y hallazgos endoscópicos pre y post tratamiento.

## **II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia y seguridad del sucralfato en suspensión en el tratamiento en niños de 1 a 13 años con esofagitis y gastropatía erosiva?

## **III. HIPÓTESIS**

### **1. Hipótesis primaria**

La asociación de sucralfato más inhibidor de la bomba de protones es más eficaz que el placebo más el inhibidor de la bomba de protones para el tratamiento de la gastropatía erosiva y esofagitis en niños.

### **2. Hipótesis Secundarias**

Los pacientes que sean tratados con sucralfato más inhibidor de la bomba de protones presentarán una mejoría significativa de las lesiones observadas por endoscopia en comparación a los pacientes tratados con solo el inhibidor de bomba de protones (IBP).

Los pacientes que reciban el tratamiento combinado presentarán un control favorable significativo de los síntomas en relación a los tratados con solo IBP.

La frecuencia de reacciones adversas entre ambos tratamientos no será significativamente diferente

## **III. MARCO TEÓRICO**

### **1. Introducción**

La enfermedad ácido péptica es un estado patológico que consiste en cambios inflamatorios de la mucosa y posteriormente pérdida circunscrita del tejido en las regiones del tracto gastrointestinal alto, el espectro clínico en niños incluye enfermedades como esofagitis por reflujo, enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal, gastritis, duodenitis y enfermedades raras como el síndrome de Zollinger Ellison. (1)

El grado de inflamación de la mucosa tiene como resultado distintos grados de agresión que van desde la erosión hasta la ulceración de la mucosa. (2)



El tratamiento de la enfermedad ácido péptica en niños incluye medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores de histamina, antiácidos como el gel de aluminio y magnesio y finalmente los agentes protectores de la mucosa como el sucralfato.

## **2. Epidemiología**

Es una patología relativamente de menor prevalencia si se compara con los adultos; se han reportado tasas de incidencia de 4,4 por 10.000 niños, con una frecuencia del 3 al 6% en aquellos que han sido llevados a endoscopia digestiva superior, anteriormente se la consideraba una patología del adulto en parte por lo inespecífico de su presentación clínica.

La incidencia de úlceras duodenales y gástricas en niños es baja, 1 en 2500 admisiones hospitalarias. (5). Así también la prevalencia global de las úlceras por estrés no se conoce, sin embargo, en un estudio en niños bajo ventilación mecánica, el 53% tenía en grado variable, alguna lesión en la mucosa gástrica. (6,7)

## **3. Definiciones**

La enfermedad ácido-péptica (EAP) es un trastorno inflamatorio crónico de la mucosa gástrica y/o duodenal; es una causa importante de dolor abdominal en pediatría; y se puede expresar de diferentes formas.

### **3.1 Gastropatías:**

El término gastropatía se refiere al conjunto de anormalidades encontradas endoscópicamente, preferentemente en el cuerpo y fondo gástrico, caracterizadas por áreas de mucosa con edema y eritema. (8)

El término gastritis se define como la evidencia microscópica de inflamación que afecta la mucosa gástrica.

Existe muchas formas de clasificar la gastropatías, nosotros lo haremos de acuerdo a la clasificación basada en los criterios etiológicos, endoscópicos y patológicos. De acuerdo a esta clasificación se puede clasificar en: Erosiva, No erosiva y distintiva. (8)

### **3.1.1 Gastropatía Erosiva**

En este grupo se encuentra la presencia de erosiones, hemorragia relacionada con la administración de sustancias nocivas, las sustancias más frecuentemente involucradas son los AINES (7). La acción local o directa produce daño metabólico de la célula gástrica con alternancia en la permeabilidad. Dentro de esta clasificación también se encuentra la gastropatía hipertensiva portal que es debida a congestión vascular de capilares y vénulas en la mucosa, submucosa del estómago en correlación con el grado de la hipertensión porta. (8)

### **3.1.2 Gastropatía no erosiva**

En este tipo de gastropatías no existe componente inflamatorio pero si daño epitelial. La gastritis asociada a *Helicobacter pylori* es considerada en la actualidad la principal causa de gastritis crónica. Este tipo de gastropatía se caracteriza por presentar mediante endoscopia pliegues mucosos gruesos, nodularidad y erosiones aftosas; histológicamente se muestra infiltrado de la lámina propia por células plasmáticas, linfocitos, escasos neutrófilos y un marcado infiltrado intraepitelial del epitelio superficial y foveolar por linfocitos T en un número de 25 por cada 100 células epiteliales. (8)

### **3.2.3. Gastritis específicas**

La gastropatía crónica reactiva por reflujo biliar es el modelo de gastropatía de origen químico, el cual es causado por presencia anormal de contenido duodenal, bilis y enzimas pancreáticas.

La gastritis eosinofílica está asociada con eosinofilia periférica, en la biopsia presenta infiltración a eosinófilos llegando a comprometer una o más capas del tracto gastrointestinal (mucosa, muscular o subserosa); endoscópicamente puede mostrar obstrucción pilórica, pliegues gástricos prominentes, nodularidades o ulceración, histológicamente presenta gran infiltración eosinofílica

(más de 20 por campo de mayor aumento), abscesos eosinofílicos de las criptas, necrosis y regeneración epitelial. (9)

La gastritis colágena se ha reportado en asociación con colitis colágena y colitis linfocítica; pero es muy rara; a la endoscopia se encuentra hemorragias en la mucosa, erosiones y nodularidad, histológicamente se aprecia una gastritis crónica con células plasmáticas y linfocitos intraepiteliales con focos de atrofia y depósito focal de colágeno en la lámina propia.

La gastropatía hipertrófica incluye trastornos caracterizados por agrandamiento de los pliegues del cuerpo y del fondo gástrico, observados endoscópicamente o en diagnóstico por imágenes, entre las que se encuentran la Enfermedad de Menetrier, el Síndrome de Zollinger Ellison y la gastropatía hiperplásica hipersecretora. En estas gastropatías puede existir una variante polipoide que simula pólipos gástricos hiperplásicos múltiples. (9)

Histológicamente las gastropatías hipertróficas muestran hiperplasia foveolar con dilataciones quísticas, la infiltración inflamatoria puede estar presente pero es variable.

### **3.2 Esofagitis.**

La esofagitis se refiere a la inflamación que ocurre en la mucosa esofágica, y se divide en esofagitis péptica relacionada con el reflujo gastroesofágico (RGE) y la esofagitis no péptica secundaria a agentes químicos, tóxicos, infecciosos y quimioterápicos. (3,10)

#### **3.2.1 Esofagitis péptica.**

La esofagitis péptica secundaria a RGE cursa con manifestaciones clínicas en el paciente pediátrico tales como regurgitaciones y vómitos en menores de dos años, entre los 2 años y 6 años también vómitos seguidos de dolor abdominal y en los mayores de 6 años el síntoma principal fue dolor abdominal con una diferencia significativa con respecto a otros síntomas según un estudio realizado por Espin Jaime B y cols, sobre síntomas frecuentes de esofagitis péptica en niños donde se realizó revisión retrospectiva de 445 casos diagnosticados de esofagitis péptica por endoscopia digestiva alta o biopsia, en niños con edades comprendidas entre 1 mes y 14 años. Con el estudio el grupo concluyó que existe una relación significativa entre edad y tipo de sintomatología, además se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la clínica, edad de los pacientes y los

distintos grados de esofagitis y por último el predominio de las esofagitis grado I, resalta la importancia de realizar un diagnóstico y tratamiento precoces. (10)

### **3.2.2 Esofagitis no péptica**

Puede ser química, tóxica, infecciosa, inmunológica o idiopática, según su noxa causal.

## **4. Etiología**

Actualmente se sabe que el *Helicobacter pylori* es uno de los factores más importantes en el desarrollo de úlceras duodenales en niños (92%) mientras que las úlceras gástricas la prevalencia es menor, (25%). (5)

Otros factores que influyen en el desarrollo de úlceras gástricas y duodenales son la ingesta de AINES, uso de corticoesteroides, enfermedad de Crohn y úlceras por estrés. (6,7)

En las gastropatías no erosivas o no específicas la causa más prevalente es *H. pylori* entre otras existe menor prevalencia las gastritis de tipo autoinmune y la linfocítica. (8)

En relación a la gastropatía erosiva los factores de riesgo para este tipo de gastropatía son ventilación mecánica, coagulopatías, trauma, quemadura, hipotensión, sepsis, daño al SNC, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y falla multiorgánica.

La gastropatía crónica reactiva por reflujo biliar es el modelo de gastropatía de origen químico, el cual es causado por presencia anormal de contenido duodenal, bilis y enzimas pancreáticas.

Por otro lado, en las gastritis específicas en pacientes inmunocomprometidos se debe considerar el Citomegalovirus, la presencia de Herpes simple, H. varicela, H. zoster, ocurren por reactivación de una infección previa, igualmente se debe considerar al *Mycobacterium tuberculosis* en este caso la biopsia presenta granulomas necrotizantes con material caseoso con bacilos ácido alcohol resistente los que también pueden aislarse en cultivos de la biopsia gástrica o por técnica de PCR. Las gastritis por Complejo *Mycobacterium avium* es muy rara y se asocia a SIDA; en la biopsia se aprecia histiocitos espumosos conteniendo bacilos ácido alcohol resistente.

Entre las gastritis parasitarias se incluyen las ocasionadas por *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium*, larvas de *Anisakis marina*, *Ascaris lumbricoides* y *Necator americanus*, pudiendo identificarse histológicamente el agente causal, con presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio. (9)

En relación a las esofagitis éstas pueden ser pépticas secundaria a ERGE o no péptica que a su vez se dividen en:

- Química: en relación a la ingesta de medicamentos como dicloxacilina, tetraciclina, clindamicina, eritromicina, lincomicina, rifampicina, metronidazol, ciprofloxacino, cloruro de potasio, antiinflamatorios no esteroideos, quinidina, preparados de hierro, ácido ascórbico, teofilina. A la endoscopia se evidencia úlceras bien definidas circunferenciales y/o longitudinales con hallazgo histológico de células inflamatorias, erosión y necrosis. (12)
- Tóxica: secundaria a la ingestión de ácidos y álcalis y quimio y radioterapia.
- Infecciosas: por *Candida albicans*, herpes simple, CMV (15)
- Inmunológica: secundaria a respuesta inmunológica por alérgenos.

## 5. Fisiopatología

La fisiopatología de este conjunto de enfermedades es el resultado de un desequilibrio de los mecanismos protectores y agresores de la mucosa gástrica, entre los que se incluyen:

### 5.1 Mecanismos protectores de la mucosa

**Motilidad:** aclaramiento esofágico lo que produce disminución del tiempo de contacto entre el material refluído y la mucosa esofágica y en el caso de la mucosa gástrica un adecuado vaciamiento gástrico. (3)

**Producción de moco y bicarbonato:** La barrera mucosa sirve de protección contra la pepsina y el ácido clorhídrico, previniendo el acceso de la pepsina a la superficie apical de las células epiteliales, por otra parte la función principal del bicarbonato es neutralizar el ácido. (3)

Las prostaglandinas son el principal estimulador de la producción de moco y bicarbonato, es por ello que los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad ácido-péptica. (4)

### **Integridad de la mucosa esofágica y gástrica.**

#### **5.2. Mecanismos agresores de la mucosa**

##### **Secreción de ácido.**

La estimulación de ácido ocurre por varios mecanismos que incluyen por vía neuroendocrina a la acetilcolina y nervio vago; por vía endocrina la gastrina y pepsina y finalmente la vía parácrina que incluye la histamina.

El papel preciso que juega la secreción de ácido en el desarrollo de la gastritis, duodenitis así como en la enfermedad ulcerosa péptica no se encuentran bien dilucidados sin embargo se ha demostrado que la producción de ácido en sujetos con úlceras duodenales es mayor que sujetos sanos. (3)

#### **5.3 Otros mecanismos**

Existen diversos mediadores en el desarrollo de la inflamación de mucosas que tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad ácido péptica como son el factor activador de plaquetas, TNF alfa, leucotrienos, radicales libres y linfocinas. Otros mecanismos importantes en el desarrollo de la enfermedad ácido-péptica, son parte del proceso de digestión normal como la pepsina, los ácidos biliares y el ácido clorhídrico.

#### **6. Manifestaciones clínicas**

Los síntomas más comunes son: dolor en epigastrio recurrente puede mejorar con la comida o con antiácidos y en algunos casos se asocia con sensación de plenitud. En niños mayores de 10 años, los síntomas son similares a los del adulto, pero, en el niño pequeño, que es incapaz de localizar el dolor, puede manifestarse con anorexia e irritabilidad, en especial durante las comidas, e, incluso, puede presentar hemorragia de vías digestivas. En los niños con úlcera péptica, se ha descrito que, en el episodio inicial, el 90% manifiestan dolor abdominal; el 37%, melenas; el 10%, vómito; y el 5%, hematemesis; en el 7% de los casos, el dolor abdominal interrumpe el sueño y esto ocurre en

el 60% de los pacientes con úlcera péptica. Aunque debemos considerar que pueden también permanecer asintomáticos, un grupo menor puede expresar perforación o estenosis. (8)

## 7. Diagnóstico.

En la valoración del paciente en un contexto de enfermedad ácido péptica, es importante realizar una adecuada historia clínica con una cuidadosa anamnesis alimentaria. Se debe interrogar la relación de la sintomatología con medicamentos que inhiben la secreción ácida.

Criterios diagnósticos de enfermedad ácido-péptica

Criterios mayores
Vómito recurrente (por lo menos tres veces al mes)
Dolor abdominal en epigastrio
Criterios menores
Dolor abdominal que interrumpe el sueño
Sensación de ardor retroesternal
Pirosis
Dolor abdominal mesogastrio
Relación de síntomas con la alimentación (inapetencia, pérdida de peso)
Náuseas
Sensación de saciedad temprana
Historia familiar de EAP o síndrome de intestino irritable

Fuente: Walker Pediatric Gastroenterology 2008;29:491-504.

La decisión de efectuar una endoscopia depende de la frecuencia e intensidad de los síntomas, está indicada siempre en casos de sangrado digestivo, disfagia, rechazo completo de la alimentación y vómitos persistentes. Se deben tomar biopsias de la lesión y, aun cuando los hallazgos endoscópicos sean normales, se recomienda tomar siempre biopsias del antro y cuerpo gástrico.

Los hallazgos endoscópicos de la enfermedad ácido péptica incluyen: **úlceras**, las cuales se definen como lesiones que involucran la mucosa y submucosa con bordes inflamados; **erosiones**, que se definen como defectos en la mucosa y que no penetran más allá de la lámina muscular de la mucosa y miden de menos de 3 mm. Las úlceras generalmente se acompañan de anomalías en la

mucosa gástrica, conocida como gastropatía. La mayoría de las úlceras gástricas se localizan en la curvatura menor y más del 90% de las úlceras duodenales se localizan en el bulbo duodenal.

En la gastropatía erosiva mediante endoscopia se muestra mayor incidencia en el cuerpo y fondo gástrico, áreas de mucosa con edema y eritema dando patrón de mosaico, conocido como “piel de serpiente” que puede presentar múltiples punteados y erosiones hemorrágicas. En relación a las gastropatías específicas secundarias a reflujo biliar en la endoscopía se observa mucosa cubierta de bilis acompañada de eritema y edema que compromete el antro o todo el estómago. A su vez las biopsias se caracterizan por presentar hiperplasia epitelio foveolar expresada por alargamiento de la misma y depleción de mucina. (8)

Con respecto a la esofagitis se caracteriza endoscópicamente por eritema, erosiones o incluso ulceraciones. En cuanto a la clasificación endoscópica, la más utilizada es la clasificación de los Ángeles, que es empleada para esofagitis por reflujo.

#### **Clasificación de Los Ángeles de Esofagitis (11)**

Grado A: Una (o más) lesiones de la mucosa, menor o igual a 5 mm de longitud, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.

Grado B: Una (o más) lesiones de la mucosa, de longitud mayor a 5 mm, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.

Grado C: Una (o más) lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa pero, que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago.

Grado D: Una (o más) lesiones de la mucosa, que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica. (11)



## **8. Tratamiento**

El tratamiento de la enfermedad ácido péptica en niños incluye medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores de histamina, antiácidos como el gel de aluminio y magnesio y finalmente los agentes protectores de la mucosa como el sucralfato.

### **8.1 Inhibidores de bomba de protones**

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) fueron introducidos a finales de la década de los 80, mejorando dramáticamente el manejo de las enfermedades ácido pépticas. Los IBPs disponibles comparten una estructura base similar con sustituciones de radicales químicos que los diferencia (16).

Actualmente existen en el mercado omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazole, dexlansoprazol. Los IBPs son prodrógas que se acumulan en el lumen canalicular de las células parietales, activándose en el medio ácido de los canaliculos e inhibiendo la bomba de protones, a través de la formación de uniones o puentes disulfuro estables, con residuos de cisteína, en el lumen de la superficie de la bomba por lo tanto actúan inhibiendo la fase final de la secreción de ácido clorhídrico, mediante el bloqueo de la enzima adenosin trifosfatasa de hidrogeno-potasio ( $H^+$ ,  $K^+$  - ATPasa). Inhiben tanto la secreción diurna como nocturna y tiene su mayor efecto cuando la célula parietal es estimulada por la ingesta de alimentos. (17)

El mecanismo de acción de los mismos los hace ser los supresores más efectivos de la secreción de acidez gástrica ya que al actuar sobre la bomba de protones ( $H^+$ ,  $K^+$  ATP asa) inhiben la producción de acidez en las tres vías, de producción de la misma gastrina, acetilcolina e histamina en forma totalmente irreversible. Además de estos fármacos, existen otros medicamentos como los antagonistas  $H_2$  y los antiácidos, en los cuales si existen estudios en niños. (18)

### **8.2 Agentes protectores de la mucosa: Sucralfato.**

El sucralfato es un medicamento no sistémico, es decir su forma de actuar es a nivel local, posee diferentes mecanismos de acción:

a) unión directa a la mucosa dañada: En presencia de daño inducido por ácido, la hidrólisis de las proteínas de la mucosa mediada por la pepsina contribuye a la formación de erosiones y úlceras. Este proceso puede ser inhibido por los grupos sulfato. El sucralfato consiste en octasulfato de sacarosa a la que el hidróxido de aluminio se ha agregado. En un ambiente ácido ( $\text{pH} < 4$ ), este sufre polimerización para producir un gel viscoso, pegajoso que se adhiere fuertemente a las células epiteliales e incluso más fuertemente a cráteres de úlceras a lo largo de 6 horas.

b) Efectos citoprotectores: Además de la inhibición de la hidrólisis de proteínas de la mucosa por la pepsina, el sucralfato puede tener efectos citoprotectores adicionales, incluyendo la estimulación de la producción local de prostaglandinas y factor de crecimiento epidérmico (EGF) lo que condiciona un incremento en la producción de moco en la mucosa. Este efecto se observa en la mucosa dañada y en la sana.

c) El sucralfato también se une a sales biliares, lo que justifica su uso en algunos pacientes con esofagitis o gastritis en los cuales el reflujo de bilis juega un papel importante en la fisiopatología (19,20,21).

### **8.3 Efectos adversos del sucralfato (22)**

El efecto secundario más frecuente es el estreñimiento (2%). Pequeñas cantidades de aluminio pueden ser absorbidas con el uso de sucralfato, y necesita una atención especial que debe darse a los pacientes con insuficiencia renal, quienes están en riesgo de sobrecarga de aluminio. Los antiácidos que contienen aluminio no deben ser utilizados con sucralfato en pacientes con insuficiencia renal.

Debido a que sucralfato forma una capa viscosa en el estómago, puede inhibir la absorción de otros fármacos y cambiar su biodisponibilidad dentro de los que se incluyen la fenitoína, digoxina, cimetidina, ketoconazol, y antibióticos de fluoroquinolona. Por ello se recomienda que se tome sucralfato al menos 2 horas después de la ingesta de otros medicamentos

Otras revisiones refieren que los efectos secundarios incluyen estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, vómitos, urticaria, erupciones y toxicidad por aluminio. La absorción del sucralfato es mínima y el riesgo de formación de bezoar en casos de terapia prolongada es particularmente en

pacientes con vaciamiento gástrico retardado. El sucralfato puede tener riesgo de acumulación de aluminio, en caso de pacientes con insuficiencia renal, sin embargo en un estudio de adultos críticamente enfermos con insuficiencia renal y otros sin insuficiencia renal, se informó que no había cambio en la concentración de aluminio en los que recibieron sucralfato durante 2 semanas (23).

El sucralfato tiene demostrado su eficacia significativamente más potente que el placebo en la inducción de reepitelización completa, y al menos más eficaz que el alginato en términos de control de los síntomas y los hallazgos endoscópicos. En comparación con cimetidina y ranitidina no indican diferencias entre sucralfato y antagonistas de los receptores H2 en el estudio realizado por Bianchi P, y col. sin embargo el sucralfato se ha utilizado con éxito en combinación con cimetidina en casos graves. Sólo un estudio está disponible con relación al tratamiento de mantenimiento con sucralfato y este trabajo sugiere que los pacientes previamente curados con sucralfato 4 g día ya sea en monoterapia o combinada con 400 mg de cimetidina y posteriormente con terapia de mantenimiento con sucralfato 2 g día, los resultados no son mejores que los pacientes tratados con placebo durante el 6to mes de tratamiento (31).

Observando las descripciones, observaciones y resultados de estos estudios en relación al uso del sucralfato podemos concluir que si bien desde hace muchos años se conoce de los beneficios del medicamento sobre la mucosa gastroesofágica, no existen estudios concluyentes sobre su uso en monoterapia o terapia combinada. Algunos de los estudios indican que en monoterapia no proporciona resultados estadísticamente significativos en comparación con otros medicamentos como los antagonistas de los receptores H2, los antiácidos o los inhibidores de la bomba de protones. Por otra parte habiendo buscado en la literatura y artículos publicados no se encuentran estudios sobre el uso combinado de inhibidor de la bomba de protones más sucralfato, dado que conociendo los beneficios de ambos por los mecanismos de acción sobre la mucosa gastrointestinal los resultados serían favorables.

Algunos ensayos clínicos en adultos han evaluado la sintomatología como variable de eficacia primaria, encontrando que no existe superioridad del sucralfato cuando se compara con antagonistas H2 (cimetidina y ranitidina) en la resolución del cuadro clínico, sin embargo es importante mencionar que estos ensayos clínicos solo realizaron dos mediciones en el tiempo, no tomando en cuenta la rapidez con que disminuyen los síntomas, además de esto ninguno ha

evaluado la sinergia del tratamiento con inhibidor de bomba de protones lo que puede potencializar la respuesta al tratamiento. (31)

## **2.9 Evaluación y tratamiento de la constipación en niños.**

El efecto adverso más frecuente del sucralfato es el estreñimiento, presentándose en el 2% de los pacientes. Para la evaluación del niño con estreñimiento se describe en la literatura los criterios de Roma III (ver anexo 1). En cuanto al tratamiento del estreñimiento existe evidencia del uso de laxantes como el polietilenglicol, con o sin electrolitos por vía oral 1 a 1.5 g/kg/día por 3 a 6 días está recomendado como tratamiento de primera línea para niños con impactación fecal y para el tratamiento de mantenimiento 0.4g/kg/día. Si no está disponible el polietilenglicol se puede usar lactulosa como tratamiento de primera línea para el mantenimiento, y en caso de desimpactación fecal enemas. No existe evidencia del uso de la dieta alta en fibra o del aporte de agua para el tratamiento de la constipación sin embargo estas medidas son empleadas como coadyuvantes al tratamiento pero no solos (32).

## **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La literatura médica en donde se aborda al paciente con esofagitis, gastropatía erosiva o enfermedad ulcerosa plantea como opción terapéutica el uso de protectores de mucosa como el sucralfato, sin embargo, esta conducta se ha extrapolado de la población adulta a los niños. Si bien existen ensayos clínicos realizados en niños, estos son escasos, encontrando solo uno que evalúa el efecto del sucralfato enfocando exclusivamente a esofagitis secundaria a enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El sucralfato por sus mecanismos de acción mejora de forma importante la sintomatología desde los primeros momentos del tratamiento, no así los inhibidores de bomba de protones o antagonistas H<sub>2</sub> que presentan un efecto más tardío. Las guías disponibles hasta el momento establecen como medida terapéutica al sucralfato como posible tratamiento de la enfermedad ácido péptica, sin embargo, establecen sus limitaciones por la falta de estudios, por ejemplo la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica menciona que no existe suficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad en niños. En este sentido se sabe que el efecto adverso más frecuente es el estreñimiento, solo en el 2% de los casos, aunque existe el efecto

potencial de intoxicación por aluminio que solo se ha observado en pacientes con insuficiencia renal crónica.

En México se usa este medicamento en niños desde hace más de dos décadas, sin embargo, no contamos con ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia y seguridad del sucralfato en lesiones esofágicas y gástricas.

## **V. JUSTIFICACIÓN**

Si bien el uso del sucralfato como medida terapéutica en cualquier trastorno ácido péptico en pediatría se considera adecuado, no existen estudios en niños que respalden ésta conducta, por este motivo es importante realizar ensayos clínicos en niños que evalúen la eficacia del sucralfato al ser asociado al tratamiento convencional con inhibidor de la bomba de protones en patologías en las cuales su uso se ha adoptado de forma sistemática siguiendo las estrategias terapéuticas empleadas en adultos.

El utilizar el sucralfato más inhibidor de la bomba de protones permitirá que el paciente pediátrico tenga una mejor recuperación de la sintomatología, de las lesiones en mucosas esofágica y gástrica en comparación con el uso solo de inhibidor de la bomba de protones. Por todos estos argumentos es importante realizar un ensayo clínico aleatorizado en niños que apoye la conducta de utilizar este medicamento en pacientes pediátricos de 1 a 13 años.

## **VI. OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Analizar la eficacia y seguridad del sucralfato en suspensión para el tratamiento de la gastropatía erosiva y la esofagitis en pacientes pediátricos, cuando se asocia a un IBP.

### **Objetivos específicos.**

- Comparar la mejoría de las lesiones por endoscopia antes y después del tratamiento.
- Comparar la sintomatología presentada por los pacientes al inicio y al término del tratamiento.
- Conocer la frecuencia de las reacciones adversas

## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **1) Tipo de estudio:**

Ensayo clínico controlado, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

### **2) Población objetivo:**

Niños de 1 a 13 años con esofagitis y gastropatía erosiva

### **3) Características de la población de estudio.**

En el diseño planificado del ensayo clínico éste originalmente estaría integrado por 78 pacientes pediátricos en total, 39 pacientes por grupo de tratamiento, con edad de entre 12 meses a 13 años con diagnóstico endoscópico de gastropatía erosiva y/o esofagitis que hayan cumplido criterios de selección y cuyos padres firmen el consentimiento informado. En caso de los niños mayores de 9 años, estos deberán firmar el asentimiento informado.

Por sometimiento a las autoridades de COFEPRIS y previa autorización del comité académico se realizará análisis descriptivo de los siete pacientes que hasta el momento forman parte del estudio manteniendo el ciego del mismo.

### **4) Lugar de estudio:**

Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

### **5) Criterios de selección:**

#### **Criterios de inclusión.**

1. Cualquier sexo
2. Pacientes entre 12 meses a 13 años.
3. Pacientes con diagnóstico endoscópico de esofagitis A, B, C o D de los Ángeles y/o con diagnóstico endoscópico de gastropatía erosiva.
4. Niños cuyos padres acepten firmar el consentimiento informado y en caso de ser mayor de 9 años, se firme el asentimiento informado del menor.
5. Pacientes con o sin tratamiento previo (hasta 5 días antes de su inclusión) y en caso de contar con tratamiento, acepten suspenderlo y cambiarlo por el tratamiento de estudio.

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
2. Pacientes con infección por *Helicobacter pylori*.
3. Pacientes con gastropatía secundaria a agentes infecciosos identificados durante el estudio histopatológico: Citomegalovirus, Herpes, *Mycobacterium tuberculosis*.
4. Pacientes con hipersensibilidad al medicamento en estudio
5. Pacientes que se encuentren participando en otro estudio simultáneamente
6. Pacientes que radiquen fuera del Distrito Federal y el Estado del México.
7. Pacientes con aluminio sérico mayor a: 6 nano gramos/mL reportado en la visita de screening.

**6) Proceso de asignación a los grupos de tratamiento**

La asignación a los grupos se realizará por medio de un programa de números aleatorios, con bloques balanceados. El aleatorizado se mantendrá en un sobre sellado que contendrá la asignación de cada sujeto al tratamiento, será guardado en la carpeta maestra de sitio por el investigador.

**7) Cegamiento.**

Este es un estudio doble ciego para el sucralfato, el productoesomeprazol sobres con granulado será usado en su forma comercial. Todos los tratamientos en estudio se entregarán etiquetados de acuerdo a la Norma de correspondiente **(NOM-072-SSA1-2012)**. El sucralfato se entregará en frascos idénticos al placebo.

**8) Cálculo del Tamaño de Muestra.**

Para el tamaño de la muestra del ensayo clínico se ocuparon los parámetros publicados por Simon B (24) sobre la eficacia de sucralfato comparado con placebo para el reflujo gastroesofágico no erosivo en pacientes pediátricos. Sin embargo, por sometimiento a las autoridades de COFEPRIS el ensayo debió ser suspendido momentáneamente por lo que previo a la autorización del comité académico se analizan de manera descriptiva los 7 pacientes que hasta el momento forman parte del mismo.

## **9) Aleatorización.**

La aleatorización se realizará por medio de números aleatorios por bloques para garantizar que los dos tratamientos estén balanceados. Los tratamientos estarán previamente aleatorizados, por un número consecutivo de pacientes.

## **10) Variables**

### **Variable primaria:**

Cambio en las lesiones esofágicas y gástricas observadas por endoscopia desde la visita basal hasta la visita final

### **Variables secundarias:**

Cambios en las siguientes variables de la visita basal a la visita final:

- **Disminución de 3 puntos en la escala de dolor en niños:** según la escala de dolor publicada por Gancedo. (ver anexo 2)
  
- **Cuestionario de síntomas: (ver anexo 4)**
  - Hematemesis: Resolución de la expulsión de sangre por la boca
  - Melena: Resolución de las evacuaciones sanguinolentas caracterizadas por ser negras y fétidas.
  - Pirosis: Resolución de dolor tipo urente retroesternal asociado a reflujo.
  - Saciedad temprana: Resolución del estado de inhibición temprana y/o pronta-rápida de la sensación de hambre y el deseo de seguir comiendo, asociado a enfermedad ácido péptica con disminución en la ingestión de alimentos.
  - Dolor torácico: Mejoría de cualquier molestia o sensación anómala localizada en el tórax por encima del diafragma, según la escala de dolor publicada por Gancedo. (ver anexo 2)

**Escala de Bristol:** Comparar el tipo de evacuaciones referidas por el paciente en la visita basal y en la visita final. (ver anexo 3)



**Criterios Roma III para estreñimiento funcional:** Evaluación clínica del paciente para determinar la presencia o ausencia de estreñimiento antes y después de tomar el medicamento asignado. (ver anexo 1)

**Análisis e interpretación de las variables:**

Variable	Definición	Categoría	Escala
<b>Edad</b>	Edad en años en la que el paciente se incluye en el estudio	Cuantitativa discreta	Años
<b>Sexo</b>	Género al que pertenece el paciente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Síntomas y signos en el paciente			
<b>Dolor abdominal</b>	Síntoma relacionado a la enfermedad ácido-péptica generalmente localizado en epigastrio o mesogastrio	Cualitativa nominal	0 = sin dolor; 1-2 = leve; 3-5 = moderado; 6-8 = intenso; 9-10 = insoportable (Ver anexo 2)
<b>Hematemesis</b>	Síntoma caracterizado por la expulsión de sangre fresca o digerida (pozos de café) por la boca	Cualitativa nominal	Sí No
<b>Melena</b>	Síntoma caracterizado por la presencia de evacuaciones negras indicativa de hemorragia de tubo digestivo superior	Cualitativa nominal	Sí No
<b>Pirosis</b>	Síntoma caracterizado por dolor o ardor retroesternal, relacionado a reflujo	Cualitativa nominal	Sí No
<b>Saciedad temprana</b>	Síntoma relacionado a enfermedad ácido-péptica que se caracteriza por la disminución en la cantidad de alimentos ingeridos	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
<b>Dolor torácico</b>	Síntoma relacionado a enfermedad ácido-péptica caracterizado por dolor en región retroesternal asociado a la ingesta de alimentos	Cualitativa nominal dicotómica	0 = sin dolor; 1-2 = leve; 3-5 = moderado; 6-8 = intenso; 9-10 = insoportable (Ver anexo 2)

<b>Estreñimiento</b>	Se utilizarán los criterios de Roma III para identificar a los pacientes que presenten estreñimiento.	Cualitativa nominal	Presente Ausente
<b>Escala de Bristol para evaluar características de las evacuaciones</b>	Escala que se utilizará para evaluar si existe cambio en el patrón evacuatorio con el uso de sucralfato.	Cualitativa nominal	Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3 Tipo 4 Tipo 5 Tipo 6

Hallazgos endoscópicos 1ª endoscopia y en 2ª endoscopia

<b>Esofagitis</b>	Hallazgo endoscópico caracterizado por eritema, erosión o incluso ulceración de la mucosa esofágica. Para fines de este estudio se utilizará la clasificación de los Ángeles	Cualitativa nominal	Grado A: Una (o más) lesiones de la mucosa, menor o igual a 5 mm de longitud, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
			Grado B: Una (o más) lesiones de la mucosa, de longitud mayor a 5 mm, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.
			Grado C: Una (o más) lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa pero, que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago.
			Grado D: Una (o más) lesiones de la mucosa, que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica.

<b>Gastropatía erosiva</b>	Hallazgo endoscópico caracterizado por eritema, erosión o de la mucosa gástrica	Cualitativa nominal	Presente
			Ausente
Pruebas de laboratorio			
<b>Niveles de aluminio</b>	Niveles de aluminio medidos en sangre del paciente antes del inicio del tratamiento	Cuantitativa continua	mg/dl

## 8) Método e instrumento de recolección de datos

### Documentos fuente.

Los documentos fuente se definen como documentos originales, datos y registros. Estos pueden incluir registros hospitalarios, registros clínicos y de oficina, información/datos de laboratorio, diarios de los sujetos o listas de evaluación, registros de medicamentos y otros registros de farmacia, datos registrados de instrumentos automatizados, microfichas, negativos fotográficos, medios magnéticos o microfilms y/o rayos x. Los datos colectados durante este estudio serán registrados en los documentos fuentes apropiadas. El (los) investigador(es) permitirán el monitoreo relacionado con el estudio, las auditorías, las revisiones del Comité de Ética o de la Junta de Revisión Institucional, y las inspecciones regulatorias, permitiendo el acceso directo a los documentos fuente.

El investigador principal revisará los formatos de reporte de caso para asegurarse de que sean completos y adecuados, firmará y fechará cada juego de formatos de reporte de caso cuando sea indicado.

### Procedimientos del Estudio.

Se invitará a participar a todos los niños que por síntomas se sospeche del diagnóstico de gastropatía erosiva y/o esofagitis, cuyos padres acepten firmar la carta de consentimiento informado y en niños mayores de 9 años se les solicitará además firmar la carta del asentimiento informado del menor, los pacientes con o sin tratamiento previo (hasta 5 días antes de su inclusión) y en caso de contar con tratamiento (al confirmar por endoscopia las lesiones por gastropatía y/o esofagitis erosiva que demuestre inadecuado control de la enfermedad), acepten suspenderlo y cambiarlo por el tratamiento de estudio.

Se les realizará una endoscopia que confirme el diagnostico de esofagitis y/o gastropatía erosiva, se incluirán a todos los pacientes que presenten cualquiera de estas o ambas patologías. Durante la endoscopia de la visita de screening se tomará biopsia gástrica, a la cual se le realizarán estudios de histopatología y test de ureasa, que en caso de ser negativo se continuará el protocolo, de lo contrario se excluirá del mismo, prescribiéndole el tratamiento adecuado. Se tomarán niveles séricos de aluminio previo a la toma del sucralfato y al finalizar el tratamiento.

### Grupos de tratamiento

Los pacientes serán aleatorizados en uno de los dos grupos de tratamiento: durante el estudio, en la visita basal a los pacientes se les hará entrega de un frasco de tratamiento para 14 días, en la visita 2 se les solicitará a los pacientes el frasco entregado en la visita basal y se dará otro frasco de tratamiento para 14 días; respecto de los sobres de esomeprazol, a cada paciente se le entregará la cantidad de sobres requerida por semana de tratamiento, es decir, en cada visita semanal.

Grupo de tratamiento	Nombre del medicamento	F.F.	Dosis	Dosis Max al Día	Vía de administración	No. de tomas al día	Duración del tratamiento
1	Sucralfato	Suspensión	60mg/kg/día	4 gr	Vía oral	4*	28 días
	Esomeprazol	Sobre con gránulos	1mg/kg/ día	40 mg	Vía oral	1**	28 días
2	Placebo	Suspensión	----	-----	Vía oral	4*	28 días
	Esomeprazol	Sobre con gránulos	1mg/kg/ día	40mg	Vía oral	1**	28 días

\* Dos horas antes de cada alimento principal y antes de acostarse

\*\*Media hora antes del desayuno

La duración del tratamiento será de 28 días, después del cual se realizará una endoscopia de control. Se citará a los pacientes de forma semanal para evaluar cada uno de los síntomas y evolución de la enfermedad. En caso de que hubiera persistencia o agravamiento en la intensidad de los síntomas, el paciente podrá recibir la terapia de rescate, quedando fuera del estudio. Una vez excluido del

estudio, se dará seguimiento de la atención médica en la consulta externa del servicio de gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría.

#### **Terapia de rescate.**

En caso del empeoramiento de los síntomas en el paciente, una vez transcurrido 5 días de tratamiento, se incrementará la dosis de esomeprazol a 2mg/kg/día.

#### **Descripción de las visitas**

El estudio consta de 7 visitas en total: una visita de screening, una visita basal, 4 visitas de seguimiento y una visita de cierre; las cuales, se llevarán a cabo en la consulta externa del departamento de gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría.

#### **Visita de screening (Día -7)**

En esta visita, se firmará el consentimiento informado y asentimiento del menor, este último en caso de que el paciente sea mayor de 9 años. Se realizará historia clínica con exploración física, aplicación de escala de bristol, criterios ROMA III para estreñimiento funcional y escala de dolor en niños, así como el cuestionario de síntomas, estudios de laboratorio: biometría hemática (BH), química sanguínea (QS), pruebas de función hepática (PFH), tiempos de coagulación, examen general de orina (EGO), determinación de aluminio sérico y estudios de gabinete: endoscopia con toma de biopsia para estudio de histopatología y test de ureasa. Al paciente se le indicará una dieta sin irritantes, condimentos, cítricos y/o gaseosas, que deberá seguir, se proporcionará a los padres del paciente una tarjeta con los datos de alarma y los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de requerir asistencia médica antes de la siguiente visita. Por último, en caso de contar con tratamiento farmacológico para las patologías en estudio, se solicitará a los padres del paciente la suspensión del mismo. Se programará cita en 7 días.

#### **Visita basal (Día 0)**

Se realizará exploración física con toma de signos vitales, se evaluarán los criterios de inclusión y exclusión, se hará revisión de los exámenes de laboratorio y gabinete. En caso de confirmar la inclusión del paciente al estudio, se entregará el tratamiento asignado. Se hará recordatorio de los datos de alarma y los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de requerir asistencia médica antes de la siguiente visita. Se programará cita en 7 días.

**Visita 1 (Día 7)**

Se realizará exploración física con toma de signos vitales, se realizará la escala de bristol, los criterios de ROMA III para estreñimiento funcional, la escala de dolor en niños, así como el cuestionario de síntomas. Se determinará apego a tratamiento, se interrogará sobre la presencia de reacciones adversas, se hará recordatorio de los datos de alarma y los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de requerir asistencia médica antes de la siguiente visita. Se programará cita en 7 días.

**Visita 2 (Día 14)**

Se realizará exploración física con toma de signos vitales, se realizará la escala de bristol, los criterios de ROMA III para estreñimiento funcional, la escala de dolor en niños, así como el cuestionario de síntomas. Se determinará apego a tratamiento, se interrogará sobre la presencia de reacciones adversas; nuevamente se hará entrega de tratamiento asignado (retirando del paciente el frasco de tratamiento previo), se hará recordatorio de los datos de alarma y los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de requerir asistencia médica antes de la siguiente visita. Se programará cita en 7 días.

**Visita 3 (Día 21)**

Se realizará exploración física con toma de signos vitales, se realizará la escala de bristol, los criterios de ROMA III para estreñimiento funcional, la escala de dolor en niños, así como el cuestionario de síntomas. Se determinará apego a tratamiento, se interrogará sobre la presencia de reacciones adversas, se hará recordatorio de los datos de alarma y los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de requerir asistencia médica antes de la siguiente visita. Se programará cita en 7 días.

**Visita 4 (Día 28)**

Se realizará exploración física con toma de signos vitales, se realizará la escala de bristol, los criterios de ROMA III para estreñimiento funcional, la escala de dolor en niños, así como el cuestionario de síntomas. Se determinará apego a tratamiento, retirando del paciente el frasco de tratamiento actual. Se interrogará sobre la presencia de reacciones adversas, se solicitarán exámenes de laboratorio (BH, QS, PFH, EGO, aluminio sérico) y de gabinete (endoscopia ). Se programará cita en 7 días.

### **Visita 5 De cierre (Día 35)**

Se hará revisión de los resultados de los exámenes de laboratorio y gabinete. Se agradecerá al paciente su participación en el estudio.

### **VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

El análisis de las variables se realizará con apoyo del programa SPSS versión 21 (IBMR), en el cual se capturará la base de datos de los resultados obtenidos. Utilizando la prueba t de Student pareada se compararán los resultados de laboratorio (Hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas ) antes y después del tratamiento, concomitantemente se analizará descriptivamente los siete pacientes y sus características como sintomatología, hallazgos endoscópicos antes y después de recibir el tratamiento, por el número de pacientes con el cual contamos hasta el momento se mantiene el ciego del estudio.

### **IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Como se mencionó previamente el sucralfato es un medicamento usado en gastroenterología y su uso se ha extrapolado a la población pediátrica sin existir ensayos clínicos suficientes, además de esto es importante evaluar la forma farmacéutica en suspensión ya que seguramente tendrá mejor efecto que la presentación en comprimidos.

Con lo anterior expuesto y de acuerdo a la Ley General de Salud, artículo 17, fracción III, esta investigación es con riesgo mayor al mínimo, sin embargo se hacen las siguientes acotaciones al respecto, de acuerdo al artículo 14 de la propia Ley General de Salud, es importante mencionar que el conocimiento que se pretende producir no puede obtenerse por otro método idóneo por lo ya presentado en el marco teórico y será realizado por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del paciente además de que se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios que garantizan el bienestar del paciente a investigar. Contamos con los medios para prevenir o aliviar un problema grave que pueda presentarse en esta investigación, es decir, al realizar una endoscopia con toma de biopsia los riesgos son perforación y sangrado por lo que contamos con el personal adecuado y las herramientas para evitarlo y en caso de presentarse resolverlo.

Además al ser una investigación realizada en menores de edad, se solicitara carta de consentimiento informado de quién ejerza la patria potestad o la representación legal del menor, en la carta de consentimiento se hace hincapié en que de no aceptar los padres entrar al protocolo, el tratamiento y el seguimiento del paciente se realizará de la misma manera que a cualquier paciente.

Además del apego a la Ley General de Salud, este estudio se apega a los principios de la Declaración de Helsinki, de la declaración Universal sobre Bioética y Derechos humanos de la UNESCO y las pautas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos

#### X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Visita de Screening (Día -7)	Visita Basal (Día 0)	Visita 1 (Día 7)	Visita 2 (Día 14)	Visita 3 (Día 21)	Visita 4 (Día 28)	Visita 5 (Día 35)
Inicio de Estudio	x						
Inclusión de pacientes	x						
Firma de consentimiento y asentimiento informado	x						
Historia Clínica Completa	x						
Exploración física	x	x	x	x	x	x	
Aplicación de criterios ROMA III	x		x	x	x	x	
Aplicación de escala de Bristol y escala de dolor en niños	x		x	x	x	x	
Aplicación de cuestionario de síntomas	x		x	x	x	x	
Exámenes de laboratorio	x					x	
Endoscopia con biopsia	x						
Endoscopia						x	
Asignación de tratamiento		x					
Entrega de frasco de suspensión		x		x			
Entrega de sobres deesomeprazol		x	x	x	x		
Revisión de exámenes de laboratorio y gabinete		x					x
Evaluación de Reacciones adversas			x	x	x	x	
Cierre del estudio							x



## XI. Publicación de Resultados Preliminares

En vista de que el protocolo previamente realizado tuvo que ser suspendido por sometimiento a las autoridades correspondientes, COFEPRIS, se realizaron enmiendas y se sometió un nuevo protocolo, en el cual mantenemos el ciego, hasta el momento contamos con el registro de 7 pacientes y considerando que no hemos alcanzado el 50% de la muestra no se puede realizar el análisis interino que implicaría abrir el ciego lo cual crearía una desviación del protocolo de tal suerte que solo se hará un análisis descriptivo en la serie de pacientes.

- Examinamos los resultados preliminares de 7 pacientes de los cuales el 75% corresponde al sexo masculino y 25% al sexo femenino con edades comprendidas entre los 12.8 años a 3.4 años dando una edad promedio de 8.1 años.
- En relación a la sintomatología que presentaron los pacientes en la **visita uno**, previo a recibir el tratamiento fueron: dolor abdominal 7, pirosis 4, dolor torácico 5 y saciedad temprana 3. Presentando 3 pacientes hasta 4/10 síntomas y un paciente con 1 manifestación clínica, siendo el dolor abdominal el síntoma constante en todos los pacientes.
- Concomitantemente se determinó la intensidad de dolor con la aplicación de la escala subjetiva encontrando sobre 10 los siguientes valores en la visita 1 del protocolo: 5 en un paciente, 6 en tres pacientes, 7 en un paciente, 8 en un paciente, 9 en un paciente, en general con un valor promedio de 6.7.
- Un paciente en la segunda consulta realizada refirió incremento de la sintomatología por lo que requirió incremento de dosis de esomeprazol a 2mg/kg/d, en la siguiente visita al interrogatorio refirió evolución favorable con mejoría en la sintomatología clínica y escala de dolor, sin embargo se excluye de protocolo por ser una desviación al mismo.
- Con respecto a los diagnósticos endoscópicos iniciales pre-tratamiento se encontraron: esofagitis A de los Ángeles 2, esofagitis B de los Ángeles 1, pangastropatía erosiva 2, gastropatía erosiva leve 3, recordando que se puede llegar a tener más de un diagnóstico por paciente.
- Todos los pacientes cumplieron el tratamiento indicado, sin registrar eventos adversos al momento.
- Los síntomas referidos en la **visita final** del protocolo fueron 5 pacientes asintomáticos, y 2 pacientes con dolor abdominal. En relación a la escala subjetiva de dolor se refirieron por

parte de los pacientes los siguientes valores 0 en 5 pacientes, 5 en 1 pacientes y 6 en un paciente, al comparar con la escala de dolor previa los 2 pacientes presentaron disminución de la intensidad con un valor promedio de 5.5.

- En lo referente a los hallazgos endoscópicos encontrados luego de cumplir el esquema terapéutico se reportó pangastropatía erosiva 1, gastropatía erosiva leve 2, esofagitis A de los Ángeles 2, reporte normal 3, recordando que un paciente puede tener más de un diagnóstico.
- A continuación, se realiza análisis con la prueba t - Student de los exámenes de laboratorio realizados en la visita 1 (pre-tratamiento) y visita 5 (post-tratamiento)

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Hb visita 1	12.8000	16.4000	14.757143	1.1816050
Hb visita 5	12.8000	16.4000	14.728571	1.1382945
HTO visita 1	38.7000	47.9000	43.857143	3.0631450
HTO visita 5	39.4	47.4	43.971	2.7091
LEUC visita 1	4200	8200	5985.71	1459.941
LEUC visita 5	4500	9800	6657.14	1883.133
NEUTRO visita 1	32.0	69.8	49.186	12.2346
NEUTRO visita 5	30.5	70.0	50.043	13.1667
LINF visita 1	29.3	50.0	39.343	7.7861
LINF visita 5	20.0	54.2	39.900	12.3813
PLAQ visita 1	252000	356000	299428.57	44444.187
PLAQ visita 5	231000	320000	278714.29	39664.066

- Se realizó prueba de Wilcoxon con cada uno de los parámetros correspondientes a exámenes de laboratorio encontrando los siguientes resultados: en relación a la Hb se reporta p: 0.581, HTO p: 0.612, leucocitos p: 0.606, neutrófilos p: 0.310, linfocitos p: 0.866, plaquetas p: 0.018, sin presentar significancia estadística en los valores correspondientes a Hb, HTO, leucocitos, neutrófilos y linfocitos, reportando una p significativa en relación a los valores de plaquetas.

## XII. Discusión

En el presente estudio se seleccionaron pacientes con cuadro clínico compatible con enfermedad ácido péptica la cual incluye enfermedades como esofagitis por reflujo, enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal, gastritis, duodenitis y enfermedades raras como el síndrome de Zollinger Ellison (1), en relación a la fisiopatología es el resultado de un desequilibrio de los mecanismos protectores y agresores de la mucosa gástrica.

Las recomendaciones terapéuticas en la población pediátrica incluyen medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores de histamina, antiácidos como el gel de aluminio y magnesio y finalmente los agentes protectores de la mucosa como el sucralfato. A su vez el sucralfato base de nuestras hipótesis planteadas es un medicamento no sistémico, es decir su forma de actuar es a nivel local, posee diferentes mecanismos de acción como son: unión directa a la mucosa dañada, efecto citoprotector y unión a sales biliares. (19,20,21)

Los estudios realizados en niños en donde se evalúa el sucralfato relacionado a enfermedad ácido péptica son escasos, encontrando solo uno realizado en población pediátrica en donde se evalúa su efecto en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (24). Los estudios del sucralfato se limitan a la población adulta, es por eso que en diversas guías incluyendo la de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN), establecen su uso con precauciones ya que no existe suficiente evidencia sobre su uso en niños, sobre todo por la potencial intoxicación con aluminio y magnesio. (25, 26)

Concomitantemente los resultados de ensayos controlados han demostrado una reducción de los síntomas en los dispépticos con omeprazol y en otros estudios no controlados también han mostrado que el sucralfato que puede reducir los síntomas dispépticos (27).

En el año 2010 un meta-análisis de antagonista de los receptores H2 vs. placebo realizado por Marik et al. encontró que los antagonistas de los receptores H2 reduce significativamente el riesgo de sangrado gastrointestinal en comparación con el placebo (n = 1.836) pero con nivel de estadístico de baja significancia.

En nuestro estudio siguiendo las recomendaciones bibliográficas se usó tratamiento a base de esomeprazol a todos los pacientes, permaneciendo el ciego en relación a los pacientes que recibieron sucralfato o placebo, en los resultados preliminares que tenemos disponibles se observa una evolución favorable luego del tratamiento en relación a las manifestaciones clínicas registradas pre y post- tratamiento, un paciente refirió incremento de la sintomatología en la visita número 2 por lo que se indicó incremento de dosis de esomeprazol posteriormente con evolución favorable, a pesar de referir mejoría clínica en 2 pacientes al realizar el procedimiento endoscópico se mantuvieron las alteraciones previamente descritas.

Sucralfato vs. antiácidos. En 1996, Cook et al. Realizó una revisión de ECA existentes de profilaxis en úlceras por estrés en pacientes críticos (n = 7.218). Encontrando que los pacientes que reciben antiácidos, en comparación con sucralfato, no tenía un reducción significativa estadísticamente desde el punto de vista clínico de sangrado gastrointestinal por úlceras. En esta revisión se puede concluir que, si bien existen estudios de comparación de la eficacia del sucralfato versus otros medicamentos tales como los antagonistas de los receptores H2, o los antiácidos, no se muestra resultados favorables del uso de sucralfato en monoterapia en cuanto a la disminución el sangrado intestinal causado por lesiones de la mucosa gástrica, por tanto el uso en monoterapia del sucralfato en este tipo de pacientes no ser muy beneficioso (28).

Si bien los datos preliminares nos indican mejoría clínica en los pacientes estudiados hasta el momento, sin registrarse eventos adversos durante el tratamiento, al mantener el ciego no podemos llegar a conclusiones definitivas, por lo que continuaremos con la realización del presente protocolo lo que nos permitirá aportar bibliografía en población pediátrica que permita ampliar horizontes en la terapéutica a emplear en pacientes con enfermedad ácido péptica.

### **XIII. Conclusiones**

Hasta el momento si bien se mantiene el ciego del estudio sin poder definir que pacientes recibieron tratamiento con esomeprazol y sucralfato o con esomeprazol y placebo, en general se puede observar evolución favorable luego de cumplir el esquema de tratamiento encontrando en relación al interrogatorio de manifestaciones clínicas 5 pacientes que refieren estar asintomáticos al

momento de la última consulta realizada, el resto de pacientes que si bien mantenía dolor abdominal al comparar con la escala de dolor subjetivo se obtuvieron calificaciones más bajas en comparación con la valoración realizada en el día uno de la consulta, un paciente requirió dosis de rescate y debe ser retirado del estudio en las evaluaciones posteriores presentó buena respuesta clínica. Con respecto a los hallazgos endoscópicos se reportaron estudios normales en 4 pacientes al final del estudio, en los pacientes restantes si bien hubo mejoría clínica se mantuvieron los hallazgos endoscópicos alterados.

#### **XIV. Recomendaciones**

Hasta el momento en los resultados preliminares obtenidos se observa adecuada evolución clínica de los pacientes con el tratamiento administrado, reportando un paciente que requirió incremento de dosis de esomeprazol posteriormente con adecuada evolución, en 2 pacientes que refirieron mejoría clínica endoscópicamente mantuvieron alteración en los hallazgos encontrados, no hubo registro de eventos adversos, hacemos un análisis descriptivo de los hallazgos encontrados por lo que estadísticamente no son significativos, continuaremos con la realización de este proyecto con la finalidad de realizar un análisis interino y posteriormente al termino del mismo validar las hipótesis planteadas.

## XV. Anexos

### ANEXO 1: CRITERIOS DE ROMA III PARA ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL (32,33)

En ausencia de enfermedad orgánica, igual o más de dos de los siguientes:

- **Para niños menores de 4 años**
  1. Igual o menos de 2 evacuaciones por semana
  2. Al menos 1 episodio de incontinencia por semana después del control de esfínteres
  3. Historia de retención fecal excesiva
  4. Historia de evacuaciones duras o dolorosas
  5. Masa fecal abundante o voluminosa en el recto
  6. Antecedentes de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

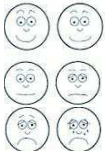
Los síntomas acompañantes pueden incluir: irritabilidad, disminución del apetito, y/o saciedad temprana, los cueles desaparecen inmediatamente después de la evacuación abundante.

- **Para niños mayores de 4 años**
  1. Dos o menos evacuaciones en el inodoro por semana
  2. Al menos un episodio por semana de incontinencia fecal
  3. Antecedente de postura retencionista o retención voluntaria de heces
  4. Historia de evacuaciones duras o dolorosas
  5. Masa fecal abundante o voluminosa en recto
  6. Antecedente de heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro

Los criterios deben manifestarse por lo menos una vez a la semana, dos meses previos al diagnóstico

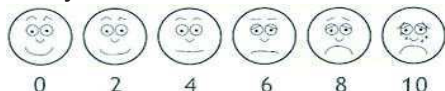




## ANEXO 2: ESCALAS DE DOLOR EN NIÑOS (34)

De acuerdo a la edad del paciente se utilizarán las escalas mencionadas.

1 mes a 3 años: escalas fisiológico-conductuales		
PARAMETRO	VALORACIÓN	PUNTOS
TAS basal	<20% 20 a 30% >30%	0 1 2
Llanto	Ausente Consolable con palabras No consolable	0 1 2
Actividad motora espontanea	Dormido-jugando-tranquilo Moderada controlable Intensa-incontrolable	0 1 2
Expresión facial		0 1 2
2 a 3 años Evaluación verbal	No expresa dolor Incomodo-duele sin localizar Se queja y localiza dolor	0 1 2
<2 años Lenguaje corporal	Dormido-postura normal Hipertonía-miembros agarrotados Protege o toca zona dolorosa	0 1 2

Puntaje: 0 sin dolor; 1-2 leve; 3-5 moderado; 6-8 Intenso; 9-10 Insoportable

**CONTINUA... ANEXO 2: ESCALAS DE DOLOR EN NIÑOS (34)**

>3 años: escala subjetiva	
Edad	Escala
3-7 años	<p>Dibujos faciales</p>  <p>0 2 4 6 8 10</p> <p>Sin dolor <span style="float: right;">Dolor insoportable</span></p>
7-12 años	<p>Numérica:</p>  <p>Analogía visual: Min  Max</p> <p>Verbal: Sin dolor-dolor leve Dolor moderado- dolor intenso Dolor insoportable</p>
>12 años	<p>Numérica:</p>  <p>Analogía visual: Min  Max</p> <p>Verbal: Sin dolor-dolor leve Dolor moderado- dolor intenso Dolor insoportable</p>

Puntaje: 0 sin dolor; 1-2 leve; 3-5 moderado; 6-8 Intenso; 9-10 Insoportable



### ANEXO 3: ESCALA DE HECES DE BRISTOL (35)

Tipo 1		pedazos duros separados, como nueces (difícil de excretar)
Tipo 2		Con forma de salchicha, pero llena de bultos
Tipo 3		Como una salchicha pero con rajaduras en la superficie
Tipo 4		Como una viborita, suave y blanda
Tipo 5		Pedazos blandos con bordes claros (se excretan fácilmente)
Tipo 6		Pedazos blandos con bordes deshechos
Tipo 7		Aguado, sin trozos sólidos. <b>Enteramente líquido</b>

#### ANEXO 4: Cuestionario de síntomas

<b>Dolor abdominal</b>	<b>Sí - 1</b>
	<b>No - 0</b>
<b>Hematemesis</b>	Sí - 1
	No - 0
<b>Melena</b>	Sí - 1
	No - 0
<b>Pirosis</b>	Sí - 1
	No - 0
<b>Saciedad temprana</b>	Sí - 1
	No - 0
<b>Dolor torácico</b>	Sí - 1
	No - 0
	Total de síntomas presentes

## **XVI. Referencias Bibliográficas.**

1. - Gottrand F, Faure C. Acid Peptic Disease. En: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL. Editores. Pediatric Gastrointestinal disease. 4th ed. Canada Hamilton Ontario: BC Decker; 2004.p. 2080-2093.
2. - Blecker U, Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. Eur.J. Pediatr.1999; 158(7):541-6
3. - Saeed SA, Boyle JT. Other diseases of the esophagus. En: Wyllie R, Hyams JS, Kay M. editores. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.p. 255-260.
4. - Hall JE, Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 12thed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
- 5.- Nagita A, Amemoto K, Yoden A, Aoki S, Sakaguchi M, Ashida K et al. Diurnal variation in intragastric pH in children with and without peptic ulcers. Pediatr Res. 1996; 40(4):528-32.
6. - Drumm B, Rhoads JM, Stringer DA, Sherman PM, Ellis LE, Durie PR. Peptic ulcer disease in children: etiology, clinical findings, and clinical course. Pediatrics. 1988; 82(3-2): 410-4.
7. - Kuusela AL, Mäki M, Ruuska T, Laippala P. Stress-induced gastric findings in critically ill newborn infants: frequency and risk factors. Intensive Care Med. 2000; 26(10): 1501-6.
- 8.- De la Torre A. Gastritis y gastropatías. En: Cordova JA, De la Torre A. editores. Procedimientos Endoscópicos en Gastroenterología. 2° ed.México: Panamericana; 2009.p. 377-84.
- 9.- Valdivia M. Gastritis y gastropatía. Rev. de Gastroenterología del Perú. 2011; 31: 38-48
- 10.- Espín BJ, Coronel C, Allieri M, Ramírez F. Argüelles F. Manifestaciones clínicas de la esofagitis péptica en el niño. An Esp Pediatr 1996;44:573-6.
11. - Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galniche JP et al. Endoscopic assessment

of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45(2): 172-80

12. - Kikendal JK. Pill-Induced Esophagitis. *Gastroenterology & Hepatology* 2007; (3): 275-6.

13. - Asayama N, Nagata N, Shimbo T, Nishimura S, Igari T, Akiyama J y col. Relationship between clinical factors and severity of esophageal candidiasis according to Kodosi's classification. *Dis Esophagus*. 2014;27(3):214-9

14.- Ramanathan J1, Rammouni M, Baran J Jr, Khatib R. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview. *AMJ Gastroenterol*. 2000; 95(9): 2171-6.

15. - Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent. doi:10.1186/1743-422X-5-47

16. - Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(8):963-78.

17.- Cienfuegos A. Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones. *Rev Col Gastroenterol*. 2010; 25(1): 94-8

18. - Gregory L. Kearns, Harland S. Winter. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics: Relevant Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37;(1): 52-9.

19. - Rees WD. Prevention of peptic ulcer relapse by sucralfate: mechanisms of action. *Scand J Gastroenterol Suppl* I. 1992;191:4-6.

20. - Szabo S. The mode of action of sucralfate: the 1 x 1 x 1 mechanism of action. *Scand J Gastroenterol Suppl* I. 1991;185:7-12.

21. - Korman MG, Bolin TD, Szabo S, Hunt RH, Marks IN, Glise H. Sucralfate: the Bangkok review. *J Gastroenterolgy Hepatogy* I. 1994;(4):412-5.

22. - Ochi K. Chemistre of Sucralfate. En: Hollander D, Tytgat GNJ. editors. Sucralfate: From basic science to the bedside. New York; Chugai Pharmaceutical: 1995. Cap 5.p.47-57
23. – Catherine M. Crill D, Emily B. Upper Gastrointestinal Tract Bleeding in Critically Ill Pediatric Patients. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):162-80.
- 24.- Argüelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of refluxesophagitis in children. *Am J Med.* 1989 Jun 9;86(6A):73-6.
- 25.- Carroll MW, Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. *Paediatr Drugs.* 2012 Apr 1;14(2):79-89.
- 26.- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;4):498-547.
- 27.- Schoenfeld P, Kimmey B, Scheimanà J, Bjorkmans D, Laine L. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1273-85.
- 28.- Krag M, Perner A, Wetterslev J, Møller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review, *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 835–47
- 29.- Czerwionka-Szaflarska M, Bata G. Gastritis in children and teenagers pathogenesis, diagnosis and treatment. *Case Rep Clin Pract Rev.*2001;2(4): 317-25.
- 30.- Dutta U, Moayyedi P. Management of reflux-related symptoms. *Research Clinical Gastroenterology.* 2013;(27) 387-400.

31.- Bianchi G. Rationale and efficacy of medical therapy for gastroesophageal reflux disease, *disease of Internal Medicine* 1993; 234: 387-96.

32.- Tabbers M, DiLorenzo D, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S. y col. Benninga. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN. *JPGN* 2014;58: 258-74

33.- NASPGHAN. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:e1-e13

34. - Gancedo C. Malmierca F, Hernandez C, Reinoso F. Curso de Formación Continuada en Dolor en Pediatría. 2º tomo. Madrid: Arboleda; 2008.p. 1-16

35.- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.*1997;32;920-4.