



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

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

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. ROXANA QUISBERT CRUZ

TUTOR:

DR. ERICK MANUEL TORO MONJARAZ



MÉXICO, D.F.

2016



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 CON ESOFAGITIS Y GASTROPATÍA
EROSIVA
RESULTADOS PRELIMINARES**



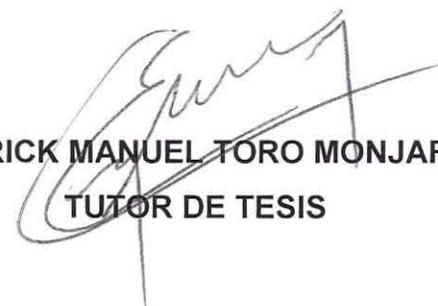
**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JAIME RAMIREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**



**DR. ERICK MANUEL TORO MONJARAZ
TUTOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaria de Relaciones Exteriores.

ÍNDICE.

1. Resumen	6
2. Antecedentes y fundamento	7
2.1. Mecanismos protectores de la mucosa	7
2.2. Mecanismos agresores de la mucosa	8
2.3. Otros Mecanismos	8
2.4. Úlceras gástricas y duodenales	8
2.5 Gastropatías	9
2.5.1 Gastropatía Erosiva	9
2.5.2 Gastropatía No Erosiva	10
2.5.3 Gastritis Específicas	10
2.6 Esofagitis	13
2.6.1 Esofagitis péptica	14
2.6.1.a Clasificación de Los Ángeles	15
2.6.2 Esofagitis No péptica	15
2.7. Tratamiento	16
2.7.1 Inhibidores de la bomba de protones	16
2.7.2 Agentes protectores de la mucosa : Sucralfato	17
2.7.3. Efectos adversos del sucralfato	18
2.8 Estudios relacionados al uso del sucralfato	19
2.9 Evaluación y tratamiento de constipación en niños	23
3. Definición del problema	24
4. Justificación del estudio.	25
5. Pregunta de Investigación	25
6. Objetivo	25
6.1. Objetivo Primario.	25
6.2. Objetivos Secundarios.	25
7. Hipótesis	26
7.1 Hipótesis primaria	26
7.2. Hipótesis secundarias	26
8. Análisis de los riesgos involucrados comparados de los métodos diagnósticos y tratamiento	26
9. Expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin tratamiento propuesto.	26
10. Diseño del Estudio.	27
10.1 Modelo de Estudio	27
10.2 Descripción de las medidas para disminuir sesgo	27
10.2.1 Proceso de asignación a los grupos de tratamiento	27
10.2.2 Cegamiento	27
11. Características de la población en estudio	28
12. Criterios de Selección.	28
12.1 Criterios de inclusión	28

12.2 Criterios de Exclusión	28
12.3 Criterios de eliminación	29
13. Procedimiento del Estudio	29
14. Descripción ejecutiva del desarrollo del estudio	32
15. Estudios de laboratorio y gabinete	33
16. Métodos y tiempo de muestreo	34
17. Justificación del grupo placebo	35
18. Descripción de tratamientos	35
19. Códigos, etiquetado, almacenamiento, retención y resguardo de muestras de medicamento.	35
20. Manejo de sobredosis	36
21. Los productos de investigación cumplen las buenas prácticas de fabricación	36
22. Retiro de pacientes del estudio	37
22.1 Razones para retiro de pacientes	37
22.2 Manejo de retiros	37
23. Reclutamiento de pacientes adicionales	37
24. Descontinuación del estudio entero (STOP TRIAL)	37
25. Variables del estudio	37
25.1 Variable primaria	37
25.2 Variable secundaria	38
25.3 Análisis e interpretación de las variables	38
26. Método de recolección de la información	38
27. Terapia de rescate	40
28. Terapias concomitantes y prohibidas	40
29. Muestras biológicas	40
30. Cálculo del tamaño de muestra	41
31. Nivel de significancia y potencialidad del estudio	41
32. Análisis estadístico	42
33. Procedimiento para reportar cualquier Desvío del plan estadístico.	42
34. Descripción de los sujetos que serán incluidos en el análisis	43
35. Procedimiento de monitoreo y auditorías durante el desarrollo del estudio	43
35.1 Eventos Adversos	43
35.2 Eventos adversos serios	44
35.3 Reporte de eventos adversos serios	45
36. Aspectos éticos y Logísticos para el desarrollo de las Buenas Prácticas clínicas	45
37. Resultados preliminares	46
38. Discusión	48
39. Conclusiones	49
40. Referencias Bibliográficas	50
Anexos	55

1. Resumen

El espectro clínico de la enfermedad ácido péptica en niños incluye esofagitis por reflujo, enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal, gastritis, duodenitis. El tratamiento incluye inhibidores de bomba de protones, antagonistas H₂, antiácidos y protectores de la mucosa como el sucralfato agente protector de la mucosa en tracto gastrointestinal. Si bien el uso del sucralfato como medida terapéutica en estos casos en pediatría se considera adecuado, no existen ensayos clínicos en niños. El presente ensayo clínico aleatorizado doble ciego es para evaluar la eficacia y seguridad de sucralfato en niños con esofagitis y gastropatía erosiva comparando 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 y conocer la frecuencia de las reacciones adversas. Se incluyen niños de 12 meses a 13 años con diagnóstico endoscópico de esofagitis A, B, C, D, y gastropatía erosiva leve, moderada y severa. El tamaño de muestra es de 78 pacientes divididos en dos grupos "A" que recibe IBP y grupo "B" que recibe IBP más sucralfato, seleccionados al azar con evaluaciones en 6 visitas para evaluar la eficacia y seguridad del medicamento mediante escalas de dolor abdominal y síntomas principales como pirosis, hematemesis, melenas, saciedad temprana y dolor retroesternal. Se toman además niveles de aluminio sérico para evaluar reacciones adversas relacionadas al uso del sucralfato. Criterios de Roma III para evaluar constipación crónica también relacionadas al uso de sucralfato. Los resultados descritos en este estudio hasta ahora que muestran tendencia a la mejoría de los síntomas así como a las lesiones endoscópicas son preliminares dado que no se ha concluido con el tamaño de muestra para que los resultados sean estadísticamente significativos

2. ANTECEDENTES Y FUNDAMENTO.

2. Marco Teórico

El espectro clínico de la enfermedad ácido péptica 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)

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:

2.1 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.

2.2. 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)

2.3 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.

2.4 Úlceras gástricas y duodenales:

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%). La incidencia de úlceras duodenales y gástricas en niños es baja, 1 en 2500 admisiones hospitalarias. (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. 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)

Los hallazgos endoscópicos 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.

2.5 Gastropatías:

El término gastropatía se refiere al conjunto de anomalías 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)

2.5.1 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. (8)

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.

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)

Los síntomas más comunes son dolor en epigastrio y hemorragia, aunque la mayoría de los pacientes suelen permanecer asintomáticos, un grupo menor puede expresar perforación o estenosis. (8)

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. (8)

2.5.2 Gastropatía no erosiva

En este tipo de gastropatías no existe componente inflamatorio pero si daño epitelial. 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)

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)

2.5.3 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.

Cuadro clínico se caracteriza por presentar molestias epigástricas, pirosis, vómitos biliares, en la endoscopia se observa mucosa cubierta de bilis acompañada de eritema y edema que compromete el antro o todo el estómago. (8)

Las biopsias hepáticas se caracterizan por presentar hiperplasia epitelio foveolar expresada por alargamiento de la misma y depleción de mucina. (8)

El Citomegalovirus habitualmente está presente en pacientes inmunocomprometidos. La mucosa a la endoscopia puede ser edematosa y congestiva con erosiones o ulceraciones, histológicamente el hallazgo característico es la presencia de el “ojo de búho” dado por núcleos agrandados con inclusiones intranucleares en las células de la mucosa, endotelio vascular y tejido conectivo. (8)

La presencia de Herpes simple, H. varicella, H. zoster, ocurren por reactivación de una infección previa también asociada a pacientes inmunocomprometidos, endoscópicamente la mucosa gástrica tiene apariencia de empedrado por presencia de úlceras lineales y pequeñas placas elevadas ulceradas; histológicamente se aprecian numerosas células con núcleo eosinofílico en vidrio esmerilado con cuerpos de inclusión intranuclear rodeados por halos. (8)

Mycobacterium tuberculosis puede ir asociada a pacientes inmunocomprometidos. Endoscópicamente muestra úlceras, masas, obstrucción pilórica y puede observarse flujo de material caseoso, 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.

Las gastritis por Sífilis secundaria ocasionan erosiones de antro, úlceras serpiginosas o pliegues engrosados; en la biopsia se encuentra severa gastritis con denso infiltrado de células plasmáticas, algunos neutrófilos y linfocitos, hay además destrucción glandular, vasculitis y granulomas.

Entre las gastritis micóticas las más comunes son las ocasionadas por *Cándida* y por *Histoplasma*, generalmente asociada a inmunocomprometidos, en los que también se incluye más raramente la *Criptococosis*. 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)

La gastritis por enfermedad de Crohn es poco común, endoscópicamente la mucosa puede mostrar eritema y nódulos con o sin erosiones y úlceras las que pueden ser alongadas o serpiginosas; histológicamente muestran granulomas no caseosos, ulceraciones, inflamación crónica y fibrosis submucosa, siendo difícil distinguirla endoscópica e histológicamente de la *Sarcoidosis*, basándose el diagnóstico en otros hallazgos sistémicos. (9)

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 colagenosa 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.

Existen otras entidades que pueden presentar pliegues gástricos agrandados con las que se debe hacer diagnóstico diferencial, entre ellas se incluye el *Helicobacter pylori*, otras infecciones y neoplasias como carcinomas, linfomas y carcinoides.

Cabe mencionar que en la experiencia de la Unidad de Diagnóstico de Gastroenterología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, este tipo de gastropatías son poco frecuentes.

2.6 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)

2.6.1 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)

Mediante endoscopia, la esofagitis se caracteriza 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.

2.6.1. Clasificación de Los Ángeles (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)

2.6.2 Esofagitis no péptica

- Esofagitis química: secundaria a medicamentos, 90% por dicloxacilina, tetraciclina, clindamicina, eritromicina, lincomicina, rifanpicina, metronidazol, ciprofloxacino, cloruro de potasio, antiinflamatorios no esteroideos, quinidina, preparados de Hierro, ácido ascórbico, teofilina. En general produce sensación de compresión esofágica, alteración de la motilidad esofágica por estasis. A la endoscopia se evidencia úlceras bien definidas circunferenciales y/o longitudinales con hallazgo histológico de células inflamatorias, erosión y necrosis. (12)
- Esofagitis tóxica: secundaria a la ingestión de ácidos y álcalis y quimio y radioterapia.
- Esofagitis infecciosa:
Por *Candida albicans*, generalmente observada en pacientes con inmunodeficiencias ya sea primaria o secundaria. (3, 13)

Esofagitis por herpes simple; se presenta en pacientes con compromiso de la inmunidad celular, como manifestación primaria o secundaria, puede también presentarse con sangrado de tubo digestivo. El patógeno produce lesión del epitelio estratificado de la mucosa esofágica y relajación del EEI, produciendo disfagia, sialorrea, lesiones orales, lesiones en la mucosa oral y vómitos. (14)

Esofagitis por CMV, también en inmunocomprometidos y la transmisión es por fluidos, transfusión de sangre o leche materna y saliva. Puede producir infección primaria o secundaria. Se replica en ausencia de respuesta inmune descontrolada. Se presenta con dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso. A la endoscopia se encuentra Úlceras superficiales o profundas Circulares, serpiginosas, úlceras grandes de más de 1 cm, se debe obtener la muestra para estudio histopatológico de la base de la ulcera. (15)

- **Esofagitis inmunológica:** Secundaria a respuesta inmunológica por alérgenos, por ejemplo la alergia a las proteínas de la leche de vaca.
- **Esofagitis idiopática.** Sin causa aparente.

2.7. 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.

2.7.1 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 prodrógos 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 adenosintrifosfatasa 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. (18)

Además de estos fármacos, existen otros medicamentos como los antagonistas H_2 y los antiácidos, en los cuales si existen estudios en niños.

2.7.2 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 ($pH < 4$), 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 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).

2.7.3 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).

2.8 Estudios relacionados al uso del sucralfato.

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)

P. Schoenfel y col, realiza una revisión bibliografía sobre las complicaciones gastrointestinales posterior al uso de antiinflamatorios no esteroideos y las guías para su prevención y tratamiento donde se describe que la ingestión crónica de los antiinflamatorios no esteroideos tienen gran riesgo de complicaciones gastrointestinales desde la dispepsia hasta el sangrado gastrointestinal, obstrucción y perforación. El tratamiento para las lesiones causadas por AINES con inhibidor de la bomba de protones es más efectivo que el uso de antagonistas de los receptores H2. En cuanto a la prevención y tratamiento de la dispepsia, y pirosis asociada con el uso de AINES, entre los pacientes que ya utilizan los antagonistas de los receptores H2 o inhibidor de la bomba de protones, la presencia de dispepsia moderada a severa predice fuertemente úlceras endoscópicas o múltiples erosiones en la mucosa gástrica. 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). Con este estudio se puede ver que desde hace muchos años se conoce el beneficio

del sucralfato en la prevención y el tratamiento de los síntomas causados por lesiones en el tracto digestivo.

En una revisión sistemática sobre profilaxis de úlceras por estrés en cuidados intensivos Cook et al realizó estudio multicéntrico sobre antagonistas de los receptores H2 vs sucralfato o placebo, estudio ciego controlado aleatorizado, en 1200 pacientes de cuidados intensivos donde los pacientes que recibieron antagonistas de los receptores H2 tuvo una menor incidencia de hemorragia gastrointestinal que los que recibieron sucralfato en monoterapia. En otro ECA de Ben-Menachem et al., los antagonistas de los receptores H2, sucralfato y el placebo se compararon en 300 pacientes en la UCI donde no se evidenció diferencias en la incidencia de hemorragia gastrointestinal relacionada a estrés, necesidad de transfusión, duración de la estancia en UCI ni otros. Huang et al. resume la evidencia existente de antagonistas de los receptores H2 vs. Sucralfato reuniendo 10 ECA (n = 2092) e indica que no hay ninguna diferencia en la incidencia de hemorragia gastrointestinal entre ambos medicamentos. 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. 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).

Al igual que los adultos, los niños bajo estrés fisiológico pueden desarrollar un desequilibrio en los factores protectores (mucosa de capa, la motilidad) y factores agresores (ácido gástrico, sales biliares, enzimas) de la mucosa gástrica responsables de mantener un aparato digestivo saludable. La hipoxia en el tracto gastrointestinal interrumpe probablemente los factores defensivos, permitiendo de este modo el daño por factores agresivos en el epitelio gastrointestinal superior que puede progresar a úlceras de estrés y hemorragia de tubo digestivo superior.

La fisiopatología básica puede ser similar en niños y adultos; sin embargo, las diferencias en el tiempo de desarrollo de la úlcera, la ubicación de la úlcera, y el número de úlceras se han reportado. Por tanto la oxigenación adecuada con un flujo sanguíneo adecuado de la mucosa gastrointestinal es importante y el sucralfato dentro de su mecanismo de acción incrementa la secreción de prostaglandinas lo que favorece mejor flujo sanguíneo en la mucosa gástrica coadyuvando a la curación de las lesiones de la mucosa, las dosis son variables del uso de sucralfato, en la revisión realizada por Catherine M. y col se indica que el sucralfato oral se pueden emplear dosis de 40 hasta 80 mg / kg / día en cuatro dosis. Algunas dosis en función del peso, donde se puede emplear de 0,5 g cada 6 horas para pacientes que pesen menos de 10 kg y 1 g cada 6 horas para aquellos por encima de 10 kilos. Otro régimen basado en edad son 0,5 g 4 veces / día para pacientes menores de 6 años de edad y 1 g 4 veces / día para los mayores de 6 (23).

En el artículo de revisión sobre el tratamiento de gastritis en niños y adolescentes escrito por Czerwionka-Szaflarska se describe la actividad citoprotectora del sucralfato por la formación de un complejo que se adhiere la proteína de aluminio a la superficie inflamada de la mucosa afectada o a la úlcera, protegiéndola del ácido clorhídrico, y facilita la curación de las lesiones, adicionalmente incrementa la secreción endógena de prostaglandinas y estimula la secreción de bicarbonato por las células de la mucosa gástrica (29).

Se ha visto la eficacia del sucralfato en diferentes enfermedades del tracto gastrointestinal así por ejemplo la enfermedad por reflujo gastroesofágico que se presenta debido al reflujo del contenido gástrico en el esófago causando síntomas y complicaciones. El ácido gástrico provoca lesión del tejido en esófago y zonas extraesofágicas. Los objetivos del tratamiento en esta enfermedad son aliviar los síntomas, curar la esofagitis y prevenir complicaciones a largo plazo, por tanto las medidas terapéuticas están dirigidas a reducir el daño del reflujo disminuyendo el reflujo gastroesofágico, mejorando el aclaramiento y protegiendo la mucosa, disminuyendo la sensibilidad de la mucosa y mejorando la curación. La supresión del ácido con inhibidor de la bomba de protones si bien continúa siendo la piedra angular de la terapia, existen medicamentos prometedores para mejorar los resultados del tratamiento por ejemplo el sucralfato como protector de la mucosa y curación de las lesiones que por su mecanismo de adherencia al tejido inflamado, impide que el ácido y la pepsina penetren en la mucosa lesionada y cause mayor daño, estimulando los mecanismos de curación. Se ha estudiado la utilidad del sucralfato en la curación de la esofagitis erosiva y en pacientes con esofagitis leve no erosiva. Este fármaco es seguro durante el embarazo y ha sido encontrado para ser moderadamente eficaz como monoterapia (30).

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.

Un aspecto fundamental en el tratamiento de la enfermedad ácido péptica es la sintomatología que acompaña el cuadro clínico como es la saciedad temprana, pirosis, dolor retroesternal y dolor en epigastrio. 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).

3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La literatura médica en donde se aborda al paciente con esofagitis, gastropatía erosiva o enfermedad ulcerosa plantean 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 H₂ 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 estudios que evalúen la eficacia y seguridad del sucralfato en lesiones esofágicas y gástricas.

4. 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 y 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 menores de 13 años

5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de sucralfato en el tratamiento de la esofagitis y gastropatía erosiva en niños?

6.- OBJETIVOS.

6.1 Objetivo primario

Analizar la eficacia del sucralfato para el tratamiento de la gastropatía erosiva y la esofagitis en pacientes pediátricos.

6.2 Objetivos secundarios.

- 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

7.- HIPÓTESIS

7.1 Hipótesis primaria

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

7.2 Hipótesis Secundarias

- El tratamiento con sucralfato más inhibidor de la bomba de protones mejora las lesiones observadas por endoscopia en comparación a los pacientes tratados con solo IBP.
- Los pacientes que reciban el tratamiento combinado presentan mejoría de los síntomas en relación a los tratados con solo IBP.
- La frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con tratamiento de IBP más sucralfato es igual a los pacientes tratados con solo IBP.

8.- ANÁLISIS DE LOS RIESGOS INVOLUCRADOS COMPARADOS CON LOS RIESGOS DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO ESTABLECIDOS.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, artículo 17, este estudio tendría un riesgo mayor que el mínimo. Lo anterior se sustenta con la realización de los estudios de gabinete y laboratorio ya comentados, que confirman el diagnóstico de esofagitis o gastropatía erosiva.

9.- Expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin tratamiento propuesto.

Como se ha mencionado la esofagitis y/o gastropatía erosiva del tubo digestivo es una patología cuyo impacto social, psicológico y anímico en el paciente es notable y será directamente proporcional a la gravedad con la que se encuentre evolucionando. Dependiendo de la severidad de la sintomatología presentada, ésta puede llegar a ser incapacitante en el paciente y tener un impacto negativo en su calidad de vida. Por otra parte están las erosiones y la enfermedad ulcerosa del tubo digestivo que pueden tener complicaciones que pongan en riesgo la vida si no se tratan oportuna y adecuadamente como perforación intestinal y sangrado de tubo digestivo bajo anemizante.

10.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

10.1 Modelo de Estudio.

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

10.2 Descripción de las medidas para disminuir sesgo:

Dentro de las medidas que se tienen consideradas para disminuir el sesgo están la aleatorización al tratamiento y el cegado.

10.2.1 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.

10.2.2 Cegamiento.

El patrocinador, el investigador, el coordinador del estudio, sub-investigadores, sujetos, permanecerán cegados al tratamiento del paciente a través del curso del estudio. Ambos tratamientos serán fabricados por el patrocinador de forma que las formulaciones tengan el mismo aspecto físico y se entregarán en frascos idénticos

debidamente etiquetados.

11. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Los grupos de tratamiento estarán integrados por pacientes pediátricos de 12 meses a 13 años con diagnóstico endoscópico de gastropatía erosiva o esofagitis que hayan cumplido criterios de selección y cuyos padres hayan firmado el consentimiento informado. En caso de los niños mayores de 9 años, estos deberán haber firmado el asentimiento informado.

12. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

12.1 Criterios de inclusión.

- Cualquier sexo
- Pacientes entre 12 meses a 13 años
- Pacientes con diagnóstico endoscópico de esofagitis A,B, C y D de los Ángeles.
- Pacientes con diagnóstico endoscópico de Gastropatía erosiva
- Niños cuyos padres acepten el consentimiento informado para incluir a sus hijos en el estudio
- Niños mayores de 9 años que acepten firmar el asentimiento informado para participar en el estudio
- Pacientes con o sin tratamiento previo (hasta 5 días antes de su inclusión) y que acepten cambiarlo por el tratamiento de estudio

12.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica.
- Pacientes con infección por *Helicobacter pylori*.
- Pacientes con gastropatía secundaria a agentes infecciosos identificados durante el estudio histopatológico: Citomegalovirus, Herpes, Mycobacterium tuberculosis.
- Pacientes con hipersensibilidad al medicamento en estudio

- Pacientes que se encuentren participando en otro estudio simultáneamente
- Pacientes que radiquen fuera del Distrito Federal
- Pacientes con aluminio sérico elevado en la visita de screening inicial.

12.3 Criterios de eliminación.

- Pacientes que no acudan a dos visitas programadas
- Pacientes que durante las 1ª semana de tratamiento persistan ó agraven su sintomatología que obligue a indicar otro tipo de medida terapéutica hasta el final del estudio.
- Pacientes que desarrollen una reacción adversa severa
- Pacientes que decidan voluntariamente retirar su consentimiento o asentimiento informado
- Pacientes que dejen de tomar el tratamiento con 3 días consecutivos
- Los pacientes que requieran terapia de rescate serán eliminados del estudio

13.- PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.

Se invitará a participar a todos los niños que por síntomas se sospeche en gastropatía erosiva o enfermedad ulcerosa péptica y cuyos padres firmen la carta de consentimiento informado y en niños mayores de 9 años se les solicitará además la carta de asentimiento.

Una vez realizada la endoscopia se incluirán todos los pacientes que presenten esofagitis o gastropatía erosiva. Se realizará estudio de Ureasa a biopsia gástrica en caso de ser negativo se continuará el protocolo de lo contrario se excluirá dando el tratamiento adecuado.

Se tomarán niveles séricos de aluminio previo a la toma del sucralfato y 28 días después.

Grupos de tratamiento

Los pacientes serán aleatorizados en uno de los dos grupos de tratamiento:

- Grupo 1: Sucralfato a dosis de 60mg/kg/día, dividido en 3 tomas (una hora antes de cada alimento) más Inhibidor de la bomba de protones a 1mg/kg/día.
- Grupo 2: Placebo en tres tomas (una hora antes de cada alimento) más inhibidor de la bomba de protones a 1mg/kg/día

La duración del tratamiento será de 28 días, después del cual se realizará una endoscopia de control.

Se citará al paciente en forma semanal para evaluar cada uno de los síntomas y evolución de la enfermedad. En caso de que hubiera persistencia en la intensidad de los síntomas, el paciente podrá recibir otros medicamentos, de acuerdo a los síntomas presentados y eliminara del estudio.

13.1 Descripción de las visitas

El estudio consta de 6 visitas en total: una visita de screening, una visita basal, 4 visitas de seguimiento y una visita de cierre.

Visita de screening (0- 7 días)

Firma del consentimiento informado y asentimiento. Evaluación del paciente con sospecha de la enfermedad mediante historia clínica, evaluación de la sintomatología, endoscopia y realización de exámenes de seguridad (BH, TP, TTP, INR, QS, EGO, PFH, determinación de aluminio sérico). Al paciente se le indicará la dieta sin irritantes, condimentos, cítricos, gaseosas que debe seguir, los datos de alarma y los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de necesitarlo antes de la siguiente visita. De contar con aluminio sérico elevado se excluirá del estudio.

Visita basal (día 0)

Se revisan los exámenes de laboratorio y resultado de endoscopia, se verifica que el paciente cumpla con los criterios de inclusión y exclusión. Se realizará selección aleatoria al paciente a uno de los dos grupos de tratamiento.

Visitas de Seguimiento

Visita 1 (7 días)

Exploración física con toma de signos vitales, se preguntará al paciente los síntomas: se interrogará sobre la presencia de reacciones adversas como el estreñimiento que será valorado por la escala de Bristol y criterios de Roma III se hará recordatorio de los datos de alarma así como los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de necesitarlo antes de la siguiente visita.

Visita 2 (14 días)

Exploración física con toma de signos vitales, se preguntará al paciente los síntomas: interrogará sobre la presencia de reacciones adversas como el estreñimiento que será valorado por la escala de Bristol y criterios de Roma III se hará recordatorio de los datos de alarma así como los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de necesitarlo antes de la siguiente visita.

Visita 3 (21 días)

Exploración física con toma de signos vitales, se preguntará al paciente los síntomas: interrogará sobre la presencia de reacciones adversas como el estreñimiento que será valorado por la escala de Bristol y criterios de Roma III se hará recordatorio de los datos de alarma así como los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de necesitarlo antes de la siguiente visita.

Visita 4 (28 días)

Exploración física con toma de signos vitales, se preguntará al paciente los síntomas: interrogará sobre la presencia de reacciones adversas como el estreñimiento que será valorado por la escala de Bristol y criterios de Roma III se hará recordatorio de los datos de alarma así como los teléfonos de contacto para comunicarse en caso de necesitarlo antes de la siguiente visita. Se efectuarán exámenes de seguridad: biometría hemática completa, examen general de orina,

química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, aluminio sérico de cada paciente y se realizará nueva endoscopia

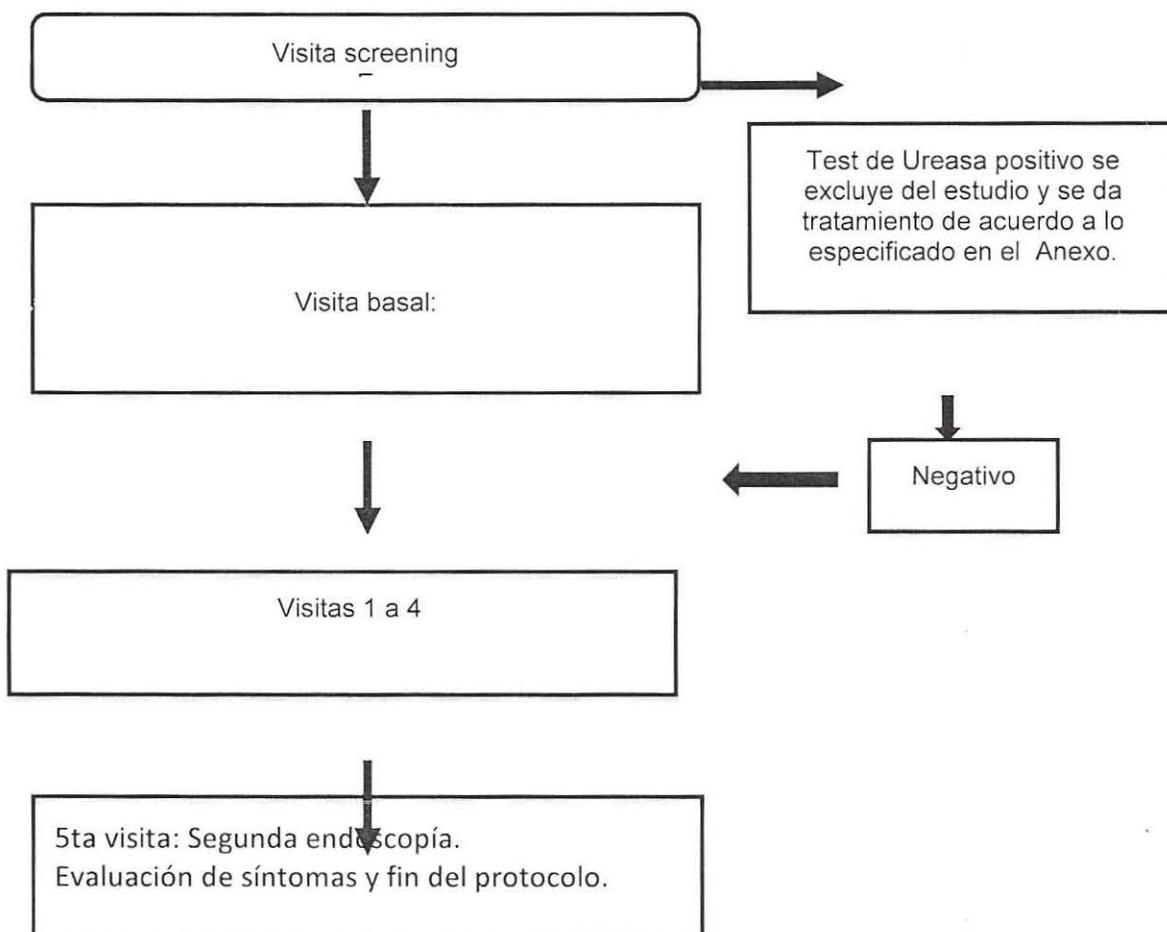
Visita 5 de cierre (35 días)

Revisión de exámenes de seguridad y endoscopia. Alta del paciente.

Evaluación de la seguridad de las maniobras.

- En forma basal y al terminar el tratamiento se efectuará biometría hemática completa, examen general de orina, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, aluminio sérico de cada paciente.

14. DESCRIPCIÓN EJECUTIVA DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO.



15.- ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

1.- Biometría Hemática.

Para determinar el conteo de las células de la sangre, eritrocitos (glóbulos rojos), leucocitos (glóbulos blancos) y plaquetas como una herramienta dentro de la evaluación general de salud.

2.- Química Sanguínea.

Los niveles de creatinina dentro de rangos normales se consideran evidencia de función renal normal.

En el caso de la glucosa, ocurre algo semejante respecto a la capacidad normal de manejo de glucosa y por tanto la no presencia de alteraciones metabólicas como diabetes, finalmente en el caso de la albúmina, niveles normales contribuyen a definir la función renal y hepática adecuada.

3.- Pruebas de función hepática (TGO, TGP, FA).

Debido a que ambos productos se metabolizan por vías hepáticas, la pruebas se pretenden realizar para evaluar la función hepática y monitorizar que los tratamientos no la alteren.

4. Tiempos de Coagulación (TP%, TP seg, INR, TTP)

Para evaluar tiempos de coagulación tanto en porcentaje de actividad y en segundos como el índice normalizado internacional y el tiempo de tromboplastina parcial que indican función adecuada de las dos vías de coagulación sanguínea requisito necesario para el ingreso a endoscopia digestiva alta.

5.- Examen General de Orina.

El cumplimiento de resultados dentro los parámetros definidos como normales ayudará a discriminar la eventual presencia de signos iniciales de una

enfermedad, tal como diabetes o enfermedad renal, para verificar la eventual presencia de sangre en la orina, y para diagnosticar la posible presencia de infecciones urinarias.

6.- Aluminio sérico.

Examen de laboratorio que servirá como evidencia objetiva del estado basal de la concentración sérica de aluminio, para ser contrastada con la concentración final del mismo una vez tomado el tratamiento.

7.- Endoscopía con toma de biopsia

Es un examen de gabinete cuya utilidad es visualizar la mucosa gástrica y practicar biopsia para estudio histológico. En una valoración general de la mucosa gástrica, se pueden describir términos como: Puntos hemorrágicos.

Algunos signos de inflamación aguda de la mucosa gástrica, que son detectados a simple vista son: Pliegues engrosados.

Al tomar biopsia, se puede detectar: erosión, úlceras, hipertrofia de la mucosa gástrica, hiperplasia de la mucosa gástrica, gastritis crónica atrófica y gastritis hemorrágica.

8.- Test de Ureasa en biopsia gástrica

Su utilidad es comprobar o descartar la existencia de una infección de la bacteria *Helicobacter Pylori* en el estómago. El resultado positivo explicaría la génesis de la enfermedad erosiva y/o ulcerosa en el paciente.

16- MÉTODOS Y TIEMPO DE MUESTREO

Debido a que este estudio no es un perfil farmacocinético, este punto no aplica, los exámenes de laboratorios se tomarán en dos ocasiones, en forma basal (para avalar el ingreso del paciente al estudio) y al final del tratamiento (en forma de

control). Los estudios serán tomados y procesados en el área de Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Pediatría por personal capacitado.

17.- JUSTIFICACIÓN DEL GRUPO PLACEBO (GRUPO CONTROL)

Debido a que ha sido ampliamente demostrada la utilidad del uso de placebo en los ensayos clínicos, se consideró importante que en este proyecto se usará un grupo con placebo más inhibidor de la bomba de protones para confirmar la eficacia del tratamiento asociado del sucralfato más inhibidor de la bomba de protones.

18. Descripción de Tratamientos

Nombre del medicamento	Forma farmacéutica	Dosis	Vía de administración	No. de administraciones /día	Duración del tratamiento
Sucralfato	Suspensión	60 mg/kg/día	Vía oral	3*	28 días
Placebo	Suspensión	----	Vía oral	3*	28 días

*Una hora antes de cada alimento

19. CÓDIGOS, ETIQUETADO, ALMACENAMIENTO, RETENCIÓN Y RESGUARDO DE MUESTRAS DE MEDICAMENTO.

Esto se llevará a cabo de acuerdo a los lineamientos de la **NOM-072-SSA1-1993**, la cual, para este tipo de estudios define que los medicamentos a comparar deben de definir en el etiquetado del medicamento, la cantidad contenida, número de lote y fecha de caducidad.

Finalmente como complemento a lo definido por la NOM, se incluirá la temperatura y humedad a la cual se resguardará el medicamento en un lugar con acceso restringido y con control de temperatura.

20. MANEJO DE SOBREDOSIS

Hasta el momento no se tienen datos de sobredosificación, el producto no se absorbe y se elimina por el tubo digestivo.

21. LOS PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN CUMPLEN LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.

Los productos de estudio serán fabricados por el laboratorio patrocinador siguiendo las buenas prácticas de fabricación que se encuentra avalado por el certificado correspondiente emitido por la COFEPRIS.

22. RETIRO DE PACIENTES DEL ESTUDIO.

Cada sujeto enrolado en el estudio tendrá el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento sin ningún perjuicio. El investigador podrá discontinuar la participación de cualquier paciente en el estudio si así lo considera adecuado con base a: la no respuesta al tratamiento en estudio, un evento adverso o por violación en el cumplimiento del protocolo. El investigador estará involucrado en todas las decisiones relacionadas con las terminaciones prematuras y contactará con el patrocinador previo a la terminación de cada caso individual.

Cuando los pacientes abandonen el tratamiento por cualquier razón, el médico/investigador deberá de describir la razón de la terminación en el CRF y expediente médico.

Las desviaciones del protocolo no resultarán necesariamente en el retiro del paciente del estudio pero serán cuidadosamente documentadas.

En el caso de un retiro temprano, el investigador deberá describir la causa del retiro del estudio. La información detallada sobre la razón del retiro será indicada en el formato de reporte de caso.

22.1 Razones para retiro de pacientes

Existen varias situaciones por las cuales se retirará el paciente del estudio.

En caso de que una vez iniciado el tratamiento, independientemente del grupo asignado, el paciente empeore sus síntomas y en consecuencia utilizar otros medicamentos.

En caso de que el paciente por cualquier causa requiera la suspensión de medicamentos

En caso de que los padres no deseen continuar en el estudio.

Si el paciente presenta un efecto adverso relacionado al tratamiento y que a juicio del investigador lo considere necesario.

22.2 Manejo de Retiros

En el caso de un retiro temprano, el investigador deberá describir la causa del retiro del estudio. La información detallada sobre la razón del retiro será indicada en el formato de reporte de caso apropiado.

23. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES ADICIONALES

En el cálculo del tamaño de muestra se estima un 10% de pérdidas, por lo que el reclutamiento de pacientes adicionales no se contempla.

24. DESCONTINUACIÓN DEL ESTUDIO (STOP TRIAL)

Si a juicio del investigador y al monitoreo de seguridad la continuación de la exposición al tratamiento en estudio representa un riesgo significativo para los pacientes, el estudio será terminado.

25. VARIABLES DEL ESTUDIO.

25.1 Variables primarias:

Eficacia del sucralfato en lesiones endoscópicas: Resolución completa de las lesiones esofágicas y gástricas observadas por endoscopia.

25.2 Variables secundarias:

- Dolor abdominal; Mejoría del dolor abdominal generalizado y/o localizado en el epigastrio o nasogástrico según la escala de dolor publicada por Gancedo. (ver anexo 2)
- 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
- Estreñimiento; Ausencia de síntomas de estreñimiento, dato clínico medido por los criterios de Roma III en menores y mayores de 4 años además de la escala de Bristol con puntuación más de 2 y menos de 5 definida como evacuación normal. Ver anexo. Criterios de Roma III Para Estreñimiento Funcional (ver anexo 1 y 3)

25.3 Análisis e interpretación de las variables:

Ver anexo 4. Análisis e Interpretación de variables

26. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

26.1 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.

26.2 Formatos de Reporte de Caso. (FRC)

Los formatos de reporte de caso serán usados para la transmisión de información colectada durante el estudio a la compañía patrocinadora y a las autoridades regulatorias, según sea aplicable. Los formatos de reporte de caso deberán de ser completados para cada sujeto enrolado en este estudio. Todos los formatos de reporte de caso deberán de ser legibles y realizados con bolígrafos de tinta azul o negra. Cualquier corrección necesaria será realizada dibujando una línea diagonal sobre la parte incorrecta y descrita en la revisión, y deberá de ser fechada y firmada por el investigador y su representante. Los datos originales no deberán de ser borrados, cubiertos con tinta o liquido corrector. Si la razón de la corrección no es obvia, se deberá incluir una breve descripción (erg., error de transcripción) que acompañe el cambio. Toda la información escrita en los formatos de reporte de caso deberá de estar también reflejada en los documentos fuente del sujeto.

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

Los formatos de reporte de caso serán revisados periódicamente. Un vez que los formatos de reporte de caso sean removidos del sitio, todos los cambios deberán de ser realizados *vía* el formato de cambio apropiado.

26.3 Certificación de la Calidad de los Datos.

Se realizará una reunión de investigación previa al inicio del estudio para familiarizar a los investigadores y el personal clave para el estudio con el protocolo y para asegurar el uso de la terminología estándar.

Las visitas pre-estudio o de iniciación serán realizadas previo al inicio del estudio. El propósito de estas visitas será el de evaluar la habilidad de los sitios de estudio para conducir el ensayo clínico, y para revisar el protocolo y los procedimientos relacionados con el estudio de manera personal con las personas implicadas en el estudio.

El patrocinador monitoreará la conducción del ensayo clínico. El investigador proveerá acceso directo a los documentos fuente para el monitoreo relacionado con el estudio, auditorías, revisiones por el Comité de Ética y las inspecciones regulatorias.

27. TERAPIA DE RESCATE.

En el caso de que los síntomas del paciente empeoren se incrementará la dosis de omeprazol a 2mg/kg/día a las 48 horas posterior a la endoscopia y si persisten los síntomas y no evidenciamos mejoría se asociará al tratamiento cisaprida a dosis de 0.25mg/kg/dosis cada 8 horas.

28. TERAPIAS CONCOMITANTES Y PROHIBIDAS.

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.

29. MUESTRAS BIOLÓGICAS.

Las muestras biológicas serán tomadas dentro del laboratorio clínico del hospital donde serán procesadas por personal debidamente entrenado. Cada muestra será

etiquetada con la fecha, nombre del paciente y la clave interna del protocolo de investigación. Las muestras de sangre que se tomarán no serán usadas para líneas celulares o inmortales

30. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA.

Para el tamaño de la muestra se ocuparon los parámetros publicados por SimonB⁽²⁴⁾, sobre la eficacia de sucralfato comparado con placebo para el reflujo gastroesofágico no erosivo en pacientes pediátricos. Utilizando el método para encontrar diferencias de dos proporciones.

Asumiendo:

	P(sucralfato)	P(Placebo)	Alfa	poder
SIMON*	0.71	0.29	0.05	0.90

n= 33 por grupo, siendo 2 grupos 66 más 10% por posibles pérdidas en el seguimiento 78 niños. (39 por grupo)

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 paciente.

31. NIVEL DE SIGNIFICANCIA Y POTENCIALIDAD DEL ESTUDIO.

En el análisis inferencial se utilizará como nivel de significancia (error de tipo I), valores menores o igual a 0.05

Con respecto a la potencia del análisis, con base al tamaño de la muestra la potencia del análisis es de 90%

32. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se reportará estadística descriptiva para las variables categóricas se reportaran en forma de frecuencias y proporciones y en el caso de las variables categóricas se reportaran en con medidas de resumen y de distribución.

Se realizarán pruebas bivariadas de χ^2 con las principales variables clínicas del estudio, (dolor abdominal, hematemesis, melena, pirosis, saciedad temprana, dolor torácico) comparando su frecuencia antes y después del tratamiento.

Utilizando la prueba t de Student pareada se compararán los resultados de laboratorio (Hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, ureasa) antes y después del tratamiento.

Se utilizará la prueba t de Student para muestras independientes para realizar la comparación entre tratamientos.

Se ensamblará un modelo de regresión logística teniendo como variable dependiente el tratamiento (2 grupos) ajustando por edad, sexo, patología de base, variables clínicas y de laboratorio, teniendo dos criterios para la inclusión de dichas variables. La plausibilidad biológica y la significancia estadística.

Se realizará un análisis interino "Interim" al 50% del tamaño de la muestra. Además de ello a los pacientes que se eliminen por cualquier motivo de los ya mencionados se analizarán como intención a tratar.

33. PROCEDIMIENTO PARA REPORTAR CUALQUIER DESVIACIÓN DEL PLAN ESTADÍSTICO ORIGINAL.

Cualquier modificación al plan estadístico en cuanto al planteamiento de procedimientos estadísticos para demostrar la hipótesis del estudio, así como, consideraciones para el manejo de datos registrados en el FRC, quedará documentado en el plan de manejo de datos, el cual quedará finalizado antes del cierre de la captura de bases de datos.

34. DESCRIPCIÓN DE LOS SUJETOS QUE SERÁN INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS.

Todos los datos disponibles de todos los participantes que recibieron al menos una toma del producto en estudio se incluirán en un análisis de intención de tratar (ITT). Se realizará el análisis de eficacia con la población “per protocol”

35. PROCEDIMIENTO DE MONITOREO Y AUDITORIAS DURANTE EL DESARROLLO DEL ESTUDIO.

Se tendrá un plan de seguimiento por parte del monitor clínico en conjunto con el investigador principal, en donde se harán visitas al centro de investigación cuya frecuencia estará de acuerdo a la velocidad de enrolamiento de pacientes al estudio.

En cada visita se llevará a cabo la revisión del archivo maestro de sitio, expedientes clínicos, FRC, que los pacientes cuenten con consentimiento informado debidamente llenado así como cumplir criterios de selección. Así como corroborar las condiciones de instalaciones del centro de investigación, resguardo del medicamento y material de apoyo empleado en el proyecto de investigación.

En cada visita se elaborará por el monitor un reporte que incluya el número de los casos revisados, los pacientes terminados, los pacientes eliminados, los hallazgos de la visita de monitoreo y las medidas correctivas que apliquen.

35.1 Eventos Adversos.

El Investigador Principal será responsable del monitoreo de la seguridad de los pacientes enrolados en el estudio. Todos los eventos adversos (EA) que ocurran posterior a cualquier administración del producto en estudio serán seguidos hasta el final del estudio o hasta su resolución. Los EA serán evaluados por el investigador y reportados en el Formato de Reporte de Caso (FRC).

Los EA serios (EAS), como se definen a continuación, serán reportados al patrocinador dentro de las primeras 24 horas a partir del momento en que el investigador los conozca. Todos los eventos adversos que resulten en la

descontinuación del producto de estudio serán reportados, independientemente de que estos sean serios o no.

Un evento adverso es cualquier acontecimiento médico indeseable en un sujeto que recibe el producto en estudio, independientemente de la evaluación de causalidad. Por esto, un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable (incluyendo los hallazgos anormales de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso del producto en estudio, sea o no relacionado al producto en estudio. Todos los eventos adversos, incluyendo los problemas observados, quejas o síntomas serán reportados en el Formato de Reporte de Caso. Cada evento adverso será evaluado en cuanto a su duración, intensidad y relación casual con el producto en estudio o con otros factores.

Los sujetos serán instruidos para reportar cualquier EA que experimenten al Investigador. Los investigadores deberán de evaluar los EA en cada visita. Los EA que ocurran durante el ensayo clínico, incluyendo el periodo de seguimiento deberán de ser registrados en el FRC apropiado para los EA. Para capturar la información de seguridad potencialmente relevante durante el ensayo clínico se hará especial énfasis en que los investigadores capturen precisamente lo relacionado al EA en la FRC. Los valores de laboratorio serán colectados en la FRC de laboratorio. No se introducirán cambios de la línea base de los valores de laboratorio en el FRC de EA.

35.2 Eventos adversos serios.

Un evento adverso serio (EAS) es cualquier EA que:

- Resulta en la muerte
- Requiera soporte vital inmediato
- Requiera o prolonga la hospitalización
- Resulta en una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Es un evento medico significativo por cualquier razón.

35.3 Reporte de Eventos Adversos Serios. (EAS)

Todos los EAS deberán de ser reportados.

36. ASPECTOS ÉTICOS Y LOGÍSTICOS PARA EL DESARROLLO DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.

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.

37. RESULTADOS PRELIMINARES

- Hasta el momento se han analizado 10 casos, 4 fueron del sexo femenino y 6 del sexo masculino, la edad promedio es de 9.25 con una DE de 6.15.
- Los síntomas que presentaron los sujetos al inicio del estudio en la primera visita antes del inicio del tratamiento fueron: dolor abdominal 10 pacientes (100%),pirosis 7 pacientes (70% pacientes), 3 hematemesis, 3 melena, 2 saciedad temprana y ninguno presentó dolor retroesternal.
- Los hallazgos endoscópicos al inicio del tratamiento fueron esofagitis grado C en 4 pacientes, gastropatía erosiva moderada en otros 4 pacientes, gastropatía erosiva leve en 1 y gastropatía erosiva severa en 1.
- Los exámenes de laboratorio se resumen en la siguiente tabla donde no se evidencia alteraciones.

	Media	Desv. típ.
Edad	9.250	6.1571
Hematocrito0	40.560	7.3761
Plaquetas0	221.70000	39.556008
Glucosa0	74.50	14.293
Creatinina0	.4050	.21319
Bilirrubina_total0	.7480	.17694
Bilirrubina_directa0	.3450	.25928
Bilirrubina_indirecta0	.5570	.24313
AST_0	32.50	16.893
ALT_0	22.60	9.891
FA_0	148.60	61.061
GGT_0	14.50	8.114

Hemoglobina0	13.710	2.4937
DHL_0	236.50	171.643
Proteinas_totales0	6.640	.5461
Albumina0	3.220	.5287
TP_0	12.230	.9707
INR_0	1.0090	.07534
Aluminio0		
Proteina_urinaria0	.00	.000
Densidad_urinaria0	1.01110	.006100
Eritrocitos_urinarios0	.00	.000
Nitritos0	.00	.000
N válido (según lista)		

- En cuanto al tratamiento 5 pacientes recibieron IBP más placebo y 5 sucralfato más IBP durante un mes.
- Los síntomas que presentaron los pacientes al final del tratamiento fueron 4 pacientes dolor abdominal, 2pirosis y ninguno volvió a presentar hematemesis, melena, saciedad temprana.
- El seguimiento se realizó con la evaluación de la escala del dolor donde 4 pacientes de 5 del grupo que recibió IBP más placebo presentó dolor abdominal al final del tratamiento, ningún paciente de los 5 del grupo que recibió IBP más sucralfato presento dolor al final del tratamiento.
- Los hallazgos endoscópicos al final del tratamiento en el grupo que recibió IBP más placebo de los 5 pacientes 2 presentaron esofagitis grado B, gastropatía erosiva leve 1 paciente, gastropatía erosiva moderada 1 y ninguno presento gastropatía erosiva severa. En el grupo que recibió tratamiento con IBP más sucralfato de los 5 pacientes 1 presentó gastropatía erosiva leve, 2 pacientes sin esofagitis, 2 sin gastropatía.
- En cuanto a las reacciones secundarias relacionadas al uso de sucralfato, en general en el total de pacientes no presentocriterios de constipación ni intoxicación por aluminio.
- En cuanto a los síntomas al inicio y al final del tratamiento de 10 pacientes que presentaron dolor abdominal al inicio del tratamiento 4 continuaban con

dolor al final del tratamiento, de 7 pacientes que presentaron pirosis 2 continuaron con pirosis al final del tratamiento, en cambio de los 3 pacientes que presentaron hematemesis, 3 melena y dos saciedad temprana al inicio del tratamiento se vio que al final ninguno presentó estos síntomas sin embargo sin resultados estadísticamente significativos.

- De la escala de dolor abdominal evaluada para el seguimiento 4 pacientes de 5 tratados con IBP continuaron con dolor abdominal en cambio en el grupo que recibió sucralfato más IBP ninguno presentó dolor abdominal al final del tratamiento. Sin embargo no es estadísticamente significativo
- De los hallazgos endoscópicos el grupo tratado con IBP más placebo de 5 pacientes 4 continuaban con algún grado de lesión esofágica o gástrica a la endoscopia al final del tratamiento en cambio en el grupo tratado con IBP más sucralfato 4 pacientes presentaron remisión de las lesiones al final del tratamiento y solo un paciente presentó mejoría parcial. Sin embargo estos resultados no son estadísticamente significativos

38. DISCUSIÓN

El espectro clínico de la enfermedad ácido péptica en niños incluye la esofagitis por reflujo, enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal, gastritis y duodenitis causando inflamación de la mucosa que lleva desde la erosión hasta la ulceración (1). Dentro del tratamiento para estas lesiones se han planteado como opciones terapéuticas en la literatura el uso de inhibidores de la bomba de protones dado el mecanismo de acción de este que es suprimir la liberación de ácido el mismo que es un mecanismo agresor de la mucosa gástrica. (16). Así también se describe el beneficio del sucralfato como agente protector de la mucosa por su mecanismo de acción al adherirse a las lesiones de la mucosa (20,21). Sin embargo los estudios publicados solo son en adultos y no así en niños y estos resultados han mostrado mejora importante de los síntomas desde el primer momento del tratamiento en relación a los IBP y/o H₂ que presentan un efecto más tardío. En los resultados preliminares de este estudio se observa que hay tendencia de la mejoría de los síntomas principales como es el dolor abdominal y la pirosis al final del tratamiento en el grupo que recibió sucralfato más IBP, así mismo también se observó mejoría

de las lesiones esofágicas y/o gástricas en relación a la primera endoscopia que fue mayor en los pacientes tratados con sucralfato más IBP en contraste con el grupo tratado solo con IBP.

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. Hasta ahora los resultados preliminares del estudio no muestran efectos adversos como la constipación y/o intoxicación por aluminio en los pacientes que ocuparon el sucralfato más IBP.

Cabe mencionar que a pesar de que los resultados preliminares hasta ahora muestran aparentemente el beneficio y la seguridad del uso de sucralfato en niños en esofagitis y gastropatía erosiva por la tendencia a la mejoría de los síntomas principales, mejoría endoscópica de las lesiones de la mucosa y ausencia de reacciones adversas, estadísticamente no es significativa debido a que se requiere completar el total de la muestra de estudio para evaluar todos estos aspectos.

39. CONCLUSIONES

Los resultados preliminares del estudio muestran tendencia a la mejoría de los síntomas y lesiones esofágicas y gástricas en el grupo tratado con IBP más sucralfato, así como ausencia de reacciones adversas sin embargo estadísticamente no significativos por lo que recomendamos continuar con el estudio para evaluar estadísticamente la eficacia y seguridad del uso de sucralfato en niños con lesiones por esofagitis y/o gastritis erosiva.

40. 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 EspPediatr 1996;44:573-6.

11 - Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche 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. 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. 1991;185:7-12.

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

22. - Ochi K. Chemistry 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 reflux esophagitis 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, Di Lorenzo D, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. 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.

36.- Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S y col. H pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J PediatrGastroenterolNutr*. 2011 Aug;53(2):230-43.

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**

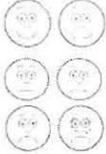
1. Dos o menos evacuaciones en el inodoro por semana
2. Al menos un episodio por semana de incontinencia fecal
3. Antecedente de postura retencionista o retención voluntaria de heces
4. Historia de evacuaciones duras o dolorosas
5. Masa fecal abundante o voluminosa en recto
6. Antecedente de heces de 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)

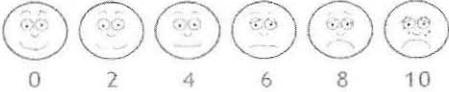
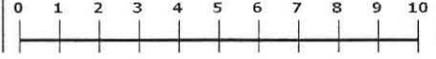
De acuerdo a la edad del paciente se utilizarán las escalas mencionadas.

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

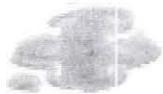
Puntaje: 0 sin dolor; 1-2 leve; 3-5 moderado; 8-6 Intenso; 9-10 Insoportable

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 Dolor insoportable</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. Enteramente líquido

ANEXO 4: VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala
Edad	Edad en años en la que el paciente en la que se incluye en el estudio	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Género al que pertenece el paciente	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Síntomas y signos en el paciente			
Dolor abdominal	Síntoma relacionado a la enfermedad ácido-péptica generalmente	Cualitativa nominal	0 = sin dolor; 1-2 = leve; 3-5 = moderado; 6-8 = intenso; 9-10 =

	localizado en epigastrio o mesogastrio		insoportable (Ver anexo 2)
Hematemesis	Síntoma caracterizado por la expulsión de sangre fresca o digerida (pozos de café) por la boca	Cualitativa nominal	Sí No
Melena	Síntoma caracterizado por la presencia de evacuaciones negras indicativa de hemorragia de tubo digestivo superior	Cualitativa nominal	Sí No
Pirosis	Síntoma caracterizado por dolor o ardor retroesternal, relacionado a reflujo	Cualitativa nominal	Sí No
Saciedad temprana	Síntoma relacionado a enfermedad ácido-péptica que se caracteriza por la disminución en la cantidad de alimentos ingeridos	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No
Dolor torácico	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)
Estreñimiento	Se utilizaran los criterios de Roma III para identificar a los pacientes que presenten estreñimiento.	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Escala de Bristol para evaluar características de las evacuaciones	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			

Esofagitis	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	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Grado D: Una (o más) lesiones de la mucosa, que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica.</p>
Gastropatía erosiva	Hallazgo endoscópico caracterizado por eritema, erosión o de la mucosa gástrica	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Pruebas de laboratorio			
Niveles de aluminio	Niveles de aluminio medidos en sangre	Cuantitativa continua	mg/dl

	del paciente antes del inicio del tratamiento		
Test rápido de ureasa en biopsia		Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo

ANEXO 5: TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PYLORI (36)
ESQUEMA DE ERRADICACIÓN.
TRATAMIENTO POR 14 DÍAS.

Inhibidor de bomba de protones 1mgkgdia. Amoxicilina 50mgkgdia Claritromicina 30mgkgdia

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos generales del paciente

Fecha actual:

Nombre del Paciente:

Fecha de nacimiento:

Edad actual:

Número de expediente:

Grupo asignado:

Peso:

Talla:

Visita de screening

Fecha:

Peso:

Talla:

Sintomatología visita de screening

Dolor abdominal	Sí No
Hematemesis	Sí No
Melena	Sí No
Pirosis	Sí No
Saciedad temprana	Sí No
Dolor torácico	Sí No

Visita 0

Fecha:

Peso:

Talla:

Exámenes de laboratorio Visita 0

Hb/Hto		
Plaquetas		
TP/INR/TTPa		
Creatinina		
BT/BD/BI		
AST/ALT/DHL		
FA/GGT		
PT/ALB		
Aluminio sérico		
EGO	Normal	<input type="checkbox"/>
Hallazgos endoscópicos	Patológico	<input type="checkbox"/>

Esofagitis:
Elija solo una opción:

Grado A:

Grado B:

Grado C:

Grado D:

Visita N° 1

Fecha:

Peso:

Talla:

Sintomatología visita N°1

Dolor abdominal	Sí No
Hematemesis	Sí No
Melena	Sí No
Pirosis	Sí No
Saciedad temprana	Sí No
Dolor torácico	Sí No

Visita N° 2

Fecha:

Peso:

Gastropatía erosiva:

Presente

Ausente

Marque con un círculo el tipo

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. Enteramente líquido

Sintomatología 2ª visita

Dolor abdominal	Sí No
Hematemesis	Sí No
Melena	Sí No
Pirosis	Sí No
Saciedad temprana	Sí No
Dolor torácico	Sí No

Marque con un círculo el tipo

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. Enteramente líquido

Visita N°3

Fecha:

Peso:

Talla:

Sintomatología 3ª visita

Marque con un círculo el tipo

Dolor abdominal	Sí No
Hematemesis	Sí No
Melena	Sí No
Pirosis	Sí No
Saciedad temprana	Sí No
Dolor torácico	Sí No

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. Enteramente líquido

Visita N° 4

Fecha:

Peso:

Talla:

Sintomatología 4ª visita

Marque con un círculo

Dolor abdominal	Sí No
Hematemesis	Sí No
Melena	Sí No
Pirosis	Sí No
Saciedad temprana	Sí No
Dolor torácico	Sí No

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. Enteramente líquido

Visita N° 5

Fecha:

Peso:

Talla:

Exámenes de laboratorio

Dolor abdominal	Sí No
Hematemesis	Sí No
Melena	Sí No
Pirosis	Sí No
Saciedad temprana	Sí No
Dolor torácico	Sí No

Hb/Hto		
Plaquetas		
TP/INR/TTPa		
Creatinina		
BT/BD/BI		
AST/ALT/DHL		
FA/GGT		
PT/ALB		
Aluminio sérico		
EGO	Normal <input type="checkbox"/>	Patológico <input type="checkbox"/>

Hallazgos endoscópicos

Esofagitis:

Elija solo una opción:

Grado A:

Grado B:

Grado C:

Grado D:

Fecha de alta del paciente:

Observaciones:.....

Gastropatía erosiva:

Presente

Ausente