

Registro Iberoamericano de Lesiones Esofagogástricas por Cáusticos (Estudio REiBECA)

Investigador Principal

Miguel Angel Montoro (Hospital San Jorge, Huesca. España)

Investigadores Colaboradores

Raúl Arraya (Hospital Militar de Santiago, Chile)

David Nicolás (Hospital Universitario de Canarias, España)

Dulce Momblan (Hospital Clinic Barcelona. España)

Joan Tosca (Hospital Clínico Universitario de Valencia. España)

Henry Cordova (Hospital Clinic Barcelona. España)

Ferran González-Huix (Clínica Girona. España)

Angeles Pérez-Aisa (Hospital del Sol, Marbella, Málaga, España)

Antoni M^a de Lacy (Hospital Clinic Barcelona)

Marco Arrese (Universidad Pontificia Católica de Chile)

Luis Carlos Sabbagh (Clínica Reina Sofía y Clínica Universitaria de Colombia)

Henry Cohen (Hospital de Clínicas de Montevideo. Uruguay)

Enrique Quintero (Hospital Universitario de Canarias, España)

Entidades Promotoras:

Asociación Española de Gastroenterología



Sociedad Chilena de Gastroenterología



Sociedad Española de Endoscopia Digestiva



Organización Panamericana de Gastroenterología



COMITÉ CIENTÍFICO.-

Su función será la de coordinar el desarrollo del estudio en España y países Latinoamericanos. Para ello redactará una Guía de Manejo Clínico de las Lesiones Esofagogástricas por Cáusticos, al objeto de homogeneizar al máximo posible el diagnóstico, tratamiento y el seguimiento de los pacientes en los centros participantes en mismo. Asimismo, contactará cada 4 meses con los coordinadores hospitalarios del estudio para informarles de su desarrollo a través de los informes estadísticos generados por la plataforma AEG-REDCap. Este Comité será responsable de recabar fondos para garantizar el mantenimiento de la base de datos, la monitorización periódica del estudio y la comunicación entre los investigadores del estudio. Finalmente, el Comité Científico velará por la adecuada explotación de los datos que genere el registro REiBECA. Las propuestas de estudios generadas por los investigadores deberán ser evaluadas y aprobadas por el Comité Científico, que facilitará posteriormente la descarga de los datos a los investigadores.

Composición del Comité Científico:

Nombre	Función específica	Procedencia
Ferran Gonzalez-huix	Consultor de referencia para el manejo endoscópico de las lesiones esofagogástricas por cáusticos en España.	Clínica Girona
Raúl Araya	Consultor de referencia para el manejo endoscópico de las lesiones esofagogástricas por cáusticos en Latinoamérica.	Hospital Militar de Santiago, Chile.
Antonio Maria de Lacy	Consultor de referencia para el manejo quirúrgico de las lesiones esofagogástricas por cáusticos en España.	Hospital Clinic, Barcelona. España
Marco Arrese	Ex-presidente de la Sociedad Chilena y promotor del estudio en Latinoamérica.	Universidad Pontificia Católica de Chile.
Juan Tosca	Experto en Lesiones esofagogástricas por cáusticos. Diseño estadístico del estudio.	Hospital Clínico Univ. de Valencia. España.
David Nicolás	Endoscopista experto. Responsable de la dirección y coordinación del registro de variables en la base de datos AEG-REDCap.	Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. España
Henry Cohen	Ex-presidente de la Organización Mundial de Gastroenterología. Promotor del estudio en Uruguay	Hospital de Clínicas de Montevideo. Uruguay

Ángeles P. Aisa,	Coordinadora del Grupo de Trabajo sobre Esófago, estómago y duodeno de la AEG.	Hospital del Sol, Marbella, Málaga, España
Miguel Montoro	Grupo Docentia AEG Coordinador Principal del Estudio.	Hospital San Jorge, Huesca. España.
Luis Carlos Sabbagh	Presidente de la OPGE. Facilitará la difusión y coordinación del estudio en países Latinoamericanos	Clínica Reina Sofía y Clínica Universitaria de Colombia
Enrique Quintero	Ex-presidente de AEG. Promotor del estudio en España.	Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

A. RESUMEN.-

Introducción: La ingesta de cáusticos accidental o voluntaria a menudo produce daño y consecuencias devastadoras e irreversibles sobre el esófago, estómago y duodeno, con una mortalidad que oscila entre el 1-4%. Se trata de una patología heterogénea en cuanto a sus manifestaciones clínicas, la intensidad y localización de las lesiones, que dependen fundamentalmente del tipo, volumen y tiempo de contacto del cáustico ingerido con la mucosa esofagogástrica. En Iberoamérica se desconoce la incidencia de esta patología. La información disponible sobre la presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la misma se basa en series retrospectivas de casos o en la opinión de expertos. Así, la evidencia científica sobre la eficacia de los diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos es escasa y controvertida.

Objetivo: generar un registro prospectivo de pacientes consecutivos con lesiones esofagogástricas inducidas por cáusticos, que permita recabar información válida sobre la incidencia e historia natural de la enfermedad, determinar los factores predictores de un curso clínico desfavorable y establecer recomendaciones terapéuticas basadas en los resultados del estudio.

Material y Métodos: El estudio se llevara cabo en centros hospitalarios de España y Latinoamérica y será coordinado por un Comité Científico de Expertos. Se incluirán casos consecutivos (niños y adultos) que acudan a los Servicios de Urgencias de los centros participantes. Cada hospital tendrá un Grupo de Trabajo compuesto por un gastroenterólogo, un médico de Urgencias, un cirujano, un endoscopista, un médico de UVI y un pediatra, actuando uno de ellos como el coordinador responsable. El Comité Científico elaborará una Guía de Manejo de Lesiones Esofagogástricas por Cáusticos que servirá de referencia a los investigadores a fin de facilitar un abordaje estandarizado en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos evitando con ello los sesgos de un manejo heterogéneo de la condición clínica en estudio. Para el análisis de la historia natural de la enfermedad se estratificarán los pacientes según la Clasificación de Zargar en leves (grados 0-IIa), moderados (grados IIb-IIIa) y graves (Grados IIIb-IV) y se incluirán como mínimo 100 pacientes en cada categoría. Para el análisis multivariado (regresión logística) de los factores predictores de un curso clínico desfavorable se incluirán como mínimo 300 pacientes. El reclutamiento de pacientes se iniciará en Marzo de 2017. Se prevé realizar el primer análisis de incidencia de la enfermedad en Octubre de 2018, y el de historia natural de la

enfermedad en Octubre de 2021.

B. ANTECEDENTES DEL TEMA.-

La ingestión de cáusticos representa un grave problema médico-social por las consecuencias devastadoras e irreversibles que puede producir en el tracto digestivo superior (TDS). Se calcula una incidencia en torno a 38,7 casos/100.000 habitantes, con una mortalidad del 1-4% en los países occidentales. La población más expuesta son los niños, alcohólicos y pacientes con patología psiquiátrica.

La intensidad y localización de las lesiones inducidas por cáusticos depende de las propiedades corrosivas de la solución ingerida, del volumen ingerido, la concentración y forma física del agente deglutido, así como del tiempo que el cáustico permanece en contacto con la mucosa esofagogástrica. Los patrones de ingesta cáustica se agrupan en dos arquetipos extremos: (1) Ingestas accidentales o inintencionadas: suelen ser de escaso volumen y por lo general se trata de un álcali débil ingerido tras un cambio de envase en el ámbito doméstico; son más frecuentes y su curso suele ser más benigno; (2) Ingestas voluntarias, más voluminosas y con predominio de pH ácido. Acontecen con más frecuencia en población con antecedentes psiquiátricos o en el contexto de intentos de autolisis y comportan peor pronóstico relacionado con una mayor tasa de complicaciones.

La ingestión de cáusticos alcalinos provoca una necrosis por licuefacción que se extiende muy rápidamente a través de la mucosa, la submucosa, la musculatura del esófago y el estómago. En una segunda fase se produce la trombosis vascular. La lesión alcalina inicial puede ser transmural y dar lugar a perforación, mediastinitis y peritonitis. Finalmente, el tejido de granulación extenso, la actividad fibroblástica y la deposición de colágeno pueden producir una estenosis, que se manifiesta en forma de disfagia o de vómitos de retención. En la ingestión de agentes alcalinos, el esófago es el segmento más afectado; la neutralización por ácido gástrico limita los daños en el estómago y una minoría de pacientes presentan daño en el intestino delgado

Los agentes ácidos causan una necrosis coagulante, con trombosis de los vasos sanguíneos de la mucosa y una necrosis superficial más limitada. Los agentes ácidos son más propensos a dañar el estómago, particularmente el antro, más que el esófago, tienden a ser ingeridos en cantidades menores debido a su sabor ofensivo y dolor inmediato, por lo que se asocian con menos daño general que los agentes alcalinos.

La presentación clínica es muy variada e incluye desde casos asintomáticos hasta situaciones que comprometen la vida del enfermo. En la fase aguda puede aparecer dolor orofaríngeo, epigástrico, náuseas, vómitos, incluso hematemesis o disnea en los casos más graves. Un dolor retroesternal persistente o de intensidad relevante debe sugerir perforación del esófago. Igualmente conviene investigar síntomas propios de una respuesta inflamatoria sistémica y para algunos productos, hipocalcemia, acidosis metabólica, nefrotoxicidad o neurotoxicidad.

Los síntomas y signos clínicos tienen una escasa sensibilidad para predecir la intensidad de las lesiones, por lo que la endoscopia se ha convertido en el "patrón oro" para estadificar la naturaleza de las mismas y orientar el tratamiento. La gastroscopia se recomienda efectuarla dentro de las 24-48 h siguientes a la ingesta. Adelantarse a este intervalo conlleva el riesgo de subestimar el verdadero alcance de las lesiones, propiciando errores en la planificación del tratamiento. Es importante

PROYECTO REIBECA

Registro Iberoamericano de Lesiones Esofagogástricas por Cáusticos.

señalar que entre el 40% y el 80% de los pacientes que refieren una ingesta de cáusticos no tienen evidencia de lesión macroscópica en el examen endoscópico. A su vez, la endoscopia está contraindicada en presencia de inestabilidad hemodinámica, perforación, mediastinitis o insuficiencia respiratoria. La presencia de intenso edema de glotis también constituye una contraindicación formal para la gastroscopia.

Zargar y cols., publicaron en 1991 un sistema para clasificar las lesiones inducidas por cáusticos. Su mérito fundamental radica en su potencial capacidad para establecer un pronóstico y orientar el tratamiento. Los grados I y IIA corresponden a quemaduras de primer y segundo grado que suelen cicatrizar sin secuelas. Sin embargo, se desarrollarán estenosis en el 70% al 100% de los pacientes con lesión de grado IIB, que causa ulceración circunferencial y en el grado III, en la que se añade lesión con necrosis evidente. La lesión de grado IV con perforación conlleva una mortalidad de hasta el 65% y requiere cirugía urgente.

El tratamiento primario de las estenosis esofágicas secundarias a la ingestión cáustica es la dilatación progresiva gradual e incremental hasta 15 mm o hasta que se obtenga el alivio de los síntomas. Existe alguna evidencia sugiriendo que la inyección endoscópica de triamcinolona es beneficiosa en el tratamiento de las estenosis cáusticas. La tasa de perforación tras la dilatación endoscópica en las estenosis cáusticas crónicas es de 0,5%. Entre el 10%-50% de los pacientes requieren intervención quirúrgica. La resección esofágica con anastomosis esofagogástrica, esofagoyeyunostomía o interposición de colon puede ser una opción en algunos pacientes. Se han descrito casos aislados tratados mediante la colocación de prótesis esofágicas temporales poco después de la ingestión cáustica, pero no hay evidencia suficiente para respaldar el uso profiláctico de las mismas o para la dilatación endoscópica temprana profiláctica, con la intención de prevenir las estenosis relacionadas con el cáustico. La ingesta de cáusticos alcalinos se asocia a un mayor riesgo de desarrollar carcinoma escamoso a largo plazo, que llega a ser de 1.000-3.000 veces superior que el de la población normal.

En Iberoamérica no se han publicado datos fidedignos sobre la incidencia o la prevalencia de lesiones inducidas por cáusticos, ni de la necesidad de hospitalización en estos pacientes. La información disponible sobre la presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico se basa en series retrospectivas de casos y, de hecho, su manejo clínico se sustenta fundamentalmente en la opinión de expertos. Aspectos relativos al manejo de estos pacientes, antes de su llegada a un centro de referencia, el momento idóneo para la realización de la endoscopia u otras pruebas de imagen, sistemas para clasificar la gravedad y estadificar las lesiones (todavía no validados), y otros como el hipotético beneficio en el empleo de antibióticos o corticoesteroides, o el empleo profiláctico de dilataciones endoscópicas, siguen siendo controvertidos. Igualmente ocurre con el momento, indicación y técnicas endoscópicas más apropiadas para el manejo de las estenosis cáusticas, o los procedimientos quirúrgicos idóneos para el tratamiento de los casos graves. Disponer de un registro prospectivo de toda esta información ayudará a homogenizar actitudes en el manejo clínico de estos pacientes, a la vez que permitirá diseñar estudios colaborativos de carácter multicéntrico que permitan recabar información de series largas de pacientes con el fin último de conocer mejor la historia natural de esta patología, así como las variables que predicen de un modo independiente un curso potencialmente desfavorable.

C. BIBLIOGRAFÍA MAS RELEVANTE.

1. Ananthakrishnan N, Parthasarathy G, Kate V. Acute corrosive injuries of the stomach: a single unit experience of thirty years. *ISRN Gastroenterol* 2011;2011:914013.
2. Anderson KD, Rouse MR, Randolph JGA. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of esophagus. *N Engl J Med* 1990; 6: 637- 40.
3. Bautista Casanovas, A, Estevez Martinez, E, Varela Cives, R, et al. A retrospective analysis of ingestion of caustic substances by children. Ten-year statistics in Galicia. *Eur J Pediatr.* 1997; 156:410–414.
4. Broor, SL, Raju, GS, Bore, PP, et al. Long-term results of endoscopic dilation for treatment of corrosive esophageal strictures. *Gut.* 1993; 34:1498–1501.
5. Boskovic A, Stankovic I. Predictability of gastroesophageal caustic injury from clinical findings: is endoscopy mandatory in children?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:499-503.
6. Cheng HT, Cheng CL, Lin CH, et al. Caustic ingestion in adults: the role of endoscopic classification in predicting outcome. *BCM Gastroenterol* 2008; 25: 31.
7. Chirica, M, Resche-Rigon, M, Bongrand, NM, et al. Surgery for caustic injuries of the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg.* 2012; 256:994–1001
8. Fulton JA, Hoffman RS. Steroids in second degree caustic burns of the esophagus: a systematic pooled analysis of fifty years of human data: 1956-2006. *Clin Toxicol* 2007; 45:402-408.
9. Fulton JA. Caustics. En Goldfrank's Toxicologic Emergencies: 10th Edition, MacGraw-Hill Education, 2015; 1315-1322.
10. Ginesta A, Estay R. Lesión esofágica por cáustico en paciente psiquiátrico. *Gastroenterol Latinoam* 2015; 26: 257-9.
11. Holm AN, de la Mora Levy JG, Gostout CJ, et al. Self-expanding plastic stents in treatment of benign esophageal conditions. *Gastrointest Endosc* 2008;67:20-25.
12. Kamijo Y. et al. Miniprobe ultrasonography for determining prognosis in corrosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:851-4
13. Kikendall, JW. Caustic ingestion injuries. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:847–857.
14. Kluger Y, Ishay OB, Sartelli M, et al. Caustic ingestion management: World Society of Emergency Surgery Preliminary Survey of expert opinion. *World J Emerg Surg* 2015;10:44.
15. Leape, LL, Ashcraft, KW, CarPELLI, DG, et al. Hazard to health: Liquid lye. *N Engl J Med.* 1971; 284:578–581.
16. Millar AJ, Cox SG. Caustic injury of the oesophagus. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:111-21
17. Montoro M, Arroyo MT. Esofagitis por cáusticos. En: Montoro MA, García Pagán JC, Castells A, Gomollón F, Mearín F, Panés J, Pérez Gisbert J, Santolaria S. Problemas comunes en la práctica clínica: gastroenterología y hepatología (2º edición). Jarpyo editores Madrid-Barcelona; 2012:221-8.
18. Montoro Huguet MA. Esophagogastric lesions caused by caustics. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:436-447.

19. Park KS. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of acid or alkaline substances. *Clin Endosc* 2014;47:301-307.
20. Poley, JW, Steyerberg, EW, Kuipers, EJ, et al. Ingestion of acid and alkaline agents: Outcome and prognostic value of early upper endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60:372–377.
21. Raúl Araya J, Miguel Montoro H, René Estay G et al. Clasificación de Zargar. *Gastroenterol Latinoam* 2016;27:126-129.
22. Rodríguez Vargas BO, Monge Salgado E, Montes Teves P. Caustics injuries in the upper gastrointestinal tract: clinical and endoscopic features. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016; 36:135-42.
23. Ryu HH et al. Caustic injury: can CT grading system enable prediction of esophageal stricture?. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:137-42
24. Triadafilopoulos G. Caustic esophageal injury in adults. UpToDate. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/caustic-esophageal-injury-in-adults> [2016].
25. Wightman RS, Read KB, Hoffman RS. Evidence-based management of caustic exposures in the emergency department. *Emerg Med Pract* 2016;18:1-20.
26. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 165-9.

D. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR.-

El presente estudio está promovido por el Grupo de Trabajo de Enfermedades del Esófago-Estómago-Duodeno de la AEG, que tiene una amplia experiencia en el desarrollo de estudios multicéntricos en España, que han resultado en publicaciones en las revistas más prestigiosas de la especialidad.

Concretamente el Dr. Miguel Angel Montoro, investigador del presente proyecto, tiene amplia experiencia en la coordinación de estudios multicéntricos, incluyendo registros de pacientes. Concretamente, ha liderado un proyecto multicéntrico relacionado con el registro prospectivo de pacientes con colitis isquémica (Estudio CIE), que ha tenido un impacto internacional relevante (*Scand J Gastroenterol*. 2011;46:236-46; *World J Gastroenterol* 2013;19:8042-6; *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:969-78). Este estudio, fruto del trabajo colaborativo de 24 hospitales, es citado frecuentemente en la Guía de práctica clínica editada recientemente por el American College of Gastroenterology (ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ; American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:18-44 y en revisiones publicadas por expertos. En relación con el tema del presente proyecto de investigación, el Dr. Montoro y el Dr. Raúl Araya, gastroenterólogo y endoscopista coordinador del estudio para Latinoamérica han realizado una revisión reciente sobre la utilidad y aplicabilidad de la clasificación de Zargar (*Gastroenterol Latinoam* 2016;27:126-129).

El resto de investigadores del estudio poseen amplia experiencia en la coordinación y desarrollo de estudios multicéntricos.

El Dr. Enrique Quintero, promotor del presente proyecto, colidera el estudio COLONPREV, un ensayo clínico que evalúa, en 55.000 personas, el efecto de dos

PROYECTO REiBECA

Registro Iberoamericano de Lesiones Esofagogástricas por Cáusticos.

estrategias para el cribado del cáncer colorrectal sobre la mortalidad a 10 años, estudio en el que participan 16 hospitales y 202 investigadores.

El Dr. Joan Tosca, accedió al título de doctor en Medicina por la Universidad de Valencia con el tema “Ingesta de cáusticos en adultos: evolución clínica y factores determinantes”, es, a su vez, el autor de la guía de manejo clínico de las LEGC propuesta para homogeneizar la práctica clínica de los investigadores implicados en este proyecto, así como del protocolo de manejo diagnóstico y terapéutico de las LEFG alojado en el proyecto PRODIGGEST de la AEG. Joan Tosca es un metodólogo de investigación acreditado por numerosos cursos de formación relacionados con búsquedas bibliográficas en internet, lectura crítica de artículos de la literatura científica, epidemiología y estadística, y manual de buenas prácticas clínicas.

El Dr. David Nicolás, es el autor y responsable del diseño de la base de datos donde se registrarán las variables del proyecto REiBECA en REDCap (Research Electronic Data Capture), tiene a su vez una amplia experiencia en el campo de la investigación clínico-epidemiológica siendo el autor o coautor de más de 80 publicaciones buena parte de ellas pertenecientes a estudios multicéntricos y colaborativos, contando, entre ellos, con prestigiosas aportaciones en el ámbito de trabajo del Grupo de Oncología de la AEG.

La Dra Ángeles P. Aisa coordina el Grupo de Trabajo sobre esófago-estómago-duodeno de la AEG, entorno de donde surge la iniciativa del estudio REiBECA y ha participado en numerosas Conferencias de Consenso en diferentes disciplinas relacionadas con esta área de trabajo (*H. pylori*, hemorragia digestiva, insuficiencia exocrina del páncreas), así como en diferentes estudios multicéntricos de carácter colaborativo en el mismo ámbito.

El Dr. Henry Córdova (Hospital Clinic de Barcelona), es un endoscopista con experiencia en endoscopia intervencionista, experto, a su vez, en CIRUGÍA ENDOSCÓPICA TRANSLUMINAL A TRAVÉS DE ORIFICIOS NATURALES (NOTES) y mediastinoscopia transesofágica. Junto con el Dr. Ferran Gonzalez-Huix-Lladó (Girona) y el Dr. Raul Araya (Chile), son los responsables del diseño de las variables relativas a la clasificación, estadificación y pronóstico de las lesiones detectadas por la panendoscopia oral tras la causticación.

El Dr. Ferran Gonzalez Huix-Lladó (Clinica Girona) es Presidente de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva, experto en endoscopia intervencionista avanzada y ha formado parte de estudios multicéntricos internacionales sobre la utilidad de las prótesis metálicas recubiertas autoexpandibles en el tratamiento y manejo de estenosis en el tracto gastrointestinal. Junto con los Drs Córdova (Clinic Barcelona) y Araya (Chile) constituyen el equipo de endoscopistas avanzados que han asesorado sobre las variable relativas al diagnóstico y manejo endoscópico de las LEGC.

El Dr. Raúl Araya, representa a la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva, ha participado en el Documento de Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de las lesiones premalignas gástricas publicado en la Rev Med Chil. 2014;142(9):1181-9, es experto en cápsula endoscópica (Rev Med Chil. 2010;138:303-8) y primer autor de una revisión sobre la clasificación de Zargar de las LEGC publicada en Gastroenterol Latinoam (2016;27:126-129).

Los Drs Antonio Maria de Lacy y Dulce Momblan (Clinic de Barcelona) constituyen el equipo de cirujanos responsables de definir las variables asociadas a las indicaciones,

resultados y desenlace de la cirugía en el tratamiento de las LEGC de curso desfavorable. Ambos aportan experiencia en el abordaje transtorácico y abdominal del esófago. El Dr. Lacy, reputado cirujano de reconocido prestigio internacional ha contribuido de forma notable a la difusión del conocimiento relacionado con el papel de la laparoscopia en la cirugía abdominal, especialmente en el campo de la cirugía colorrectal, y ha publicado estudios relacionados con la cirugía de tumores de la unión esofagogástrica asistida por laparoscopia, así como el papel de la cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES). La Dra Dulce Momblan, ha publicado igualmente su experiencia en la resección asistida por laparoscopia de tumores gástricos subepiteliales (Surg Endosc 2016;30:199-203).

En el **Anexo I** constan los hospitales e investigadores participantes en el estudio.

E. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.-

- **Hipótesis:** El registro prospectivo de información relativa a la presentación clínica y evolución de pacientes que han ingerido cáusticos de forma intencionada o fortuita contribuirá al mejor conocimiento de la historia natural de esta enfermedad y a establecer recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia científica.
- **Objetivo principal:**
Recabar de forma prospectiva la información de pacientes ingresados tras la ingestión de agentes corrosivos, con especial atención a su presentación clínica, métodos empleados para su diagnóstico, estadificación y tratamiento.
- **Objetivos secundarios:**
 - 1) Establecer la incidencia de lesiones esofagogástricas por cáusticos en Iberoamérica
 - 2) Conocer la historia natural de las formas leves, moderadas y graves de esta patología.
 - 3) Evaluar el valor predictivo de la clasificación de Zargar en el pronóstico de la enfermedad
 - 4) Evaluar la presentación clínica en función del volumen y naturaleza de la solución ingerida, así como del carácter fortuito o intencionado de la ingesta y población sobre la que incide (niños, adultos, alcohólicos, suicidas).
 - 5) Conocer el consumo de recursos y complicaciones acontecidas tras la causticación.
 - 6) Investigar factores que predicen una evolución desfavorable definida por la necesidad de cirugía o mortalidad.

F. MATERIAL Y MÉTODOS.-

- **DISEÑO.**
Estudio prospectivo, observacional, de carácter multicéntrico e internacional.
- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**
Serán considerados elegibles hombres y mujeres, sin límite de edad que acudan al hospital por ingesta reciente de un agente corrosivo con independencia

PROYECTO REiBECA

Registro Iberoamericano de Lesiones Esofagogástricas por Cáusticos.

de su forma física (sólido o líquido), pH (ácido o álcali) y de su carácter voluntario o fortuito. Son subsidiarios de registro cualquiera de los siguientes supuestos:

1. Pacientes en quienes se ha realizado una gastroscopia, salvo contraindicación formal (inestabilidad hemodinámica, mediastinitis y/o perforación), con el propósito de estratificar la gravedad, de acuerdo con la clasificación de Zargar.
2. Pacientes en quienes no ha sido necesaria la realización de una endoscopia diagnóstica por tratarse de pequeños volúmenes de un álcali débil ingeridos de forma fortuita (en estos casos tienen interés el registro de las circunstancias que acompañaron a la ingestión y el seguimiento del paciente).
3. Cualquier paciente que haya requerido ingreso en UVI por inestabilidad hemodinámica, sepsis y/o fallo multiorgánico.
4. Cualquier paciente que haya requerido cirugía urgente por perforación o hemorragia incontrolable.

Grado	Descripción endoscópica
0	Ninguna
I	Edema e hiperemia de la mucosa
IIa	Exudados, erosiones y úlceras superficiales, hemorragias
IIb	Úlceras circunscritas, profundas o circunferenciales
IIIa	Pequeñas áreas aisladas de necrosis (la mucosa aparece decolorada, mostrando un aspecto gris marronáceo o incluso negruzco)
IIIb	Extensas áreas de necrosis
IV	Perforación

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- 1) Ausencia de gastroscopia diagnóstica, salvo en aquellas circunstancias en que exista una contraindicación formal o se haya tratado de la ingestión de un volumen reducido de un álcali débil.
- 2) Ausencia de registro del caso durante el ingreso hospitalario.

- **RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.**

El registro de pacientes se llevará a cabo de forma prospectiva tras el ingreso en el Servicio de Urgencias. Para ello, es necesario configurar un equipo de trabajo en cada hospital participante compuesto por **un gastroenterólogo, un pediatra, un médico de Urgencias, un intensivista, un endoscopista y un cirujano** experto, entre quienes se nombrará un coordinador escogido por el propio grupo.

- **Funciones del Coordinador hospitalario del equipo REiBECA:**

- a) Presentar el protocolo del estudio al resto de componentes del equipo REiBECA y establecer un circuito para la identificación del paciente desde el

PROYECTO REIBECA

Registro Iberoamericano de Lesiones Esofagogástricas por Cáusticos.

- ingreso en el Servicio de Urgencias, donde se cumplimentará la Hoja de Recogida de Datos Inicial del estudio (Anexo II);
- b) Presentar la Guía de Manejo Clínico (Anexo III) proporcionada por el Comité Científico del Estudio, al resto de los integrantes del equipo.
 - c) Procurar que la inclusión de nuevos casos se realice de forma consecutiva, a fin de evitar cualquier sesgo propiciado por la selección de aquellos con un espectro de gravedad más avanzada.
 - d) Verificar los criterios de inclusión/exclusión.
 - e) Registrar los datos del paciente en la plataforma *on line* REDcap-AEG (ver más adelante)
 - f) Coordinar el seguimiento posterior del paciente
- **TAMAÑO MUESTRAL.**

El tamaño de la muestra difiere en función de la naturaleza del/los objetivos (principal o secundario) del estudio. Para evaluar la historia natural de la enfermedad los pacientes se agruparán en tres categorías según el daño establecido por la clasificación de Zargar: 1) Leve (grados 0 a IIa); 2) Moderado (grado IIb y IIIa); y 3) Grave (IIIb y IV) y se incluirán en el registro al menos 100 casos de cada categoría. La predicción de un curso clínico desfavorable (necesidad de cirugía o mortalidad) se llevará a cabo mediante análisis de regresión logística, cumpliendo el requisito de incluir 10 casos por cada variable incluida en el modelo (fórmula de Freeman). Las variables dependientes serán el carácter fortuito o intencionado de la ingestión, pH de la solución ingerida (álcali o ácido), el volumen ingerido (<60 cc; 60-100 cc; 100-250 cc; >250 cc), el tipo de población sobre la que incide el accidente (niños, adultos, alcohólicos, suicidas), la localización, extensión y gravedad de las lesiones y los indicadores de gravedad clínica (fiebre, hipotensión, shock, leucocitosis $>16.500 \times \text{mm}^3$; hipoalbuminemia, insuficiencia renal, acidosis metabólica, peritonismo). Considerando un 10% de pérdidas se estima que será necesario incluir como mínimo 300 casos.

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizará un análisis descriptivo de los datos basales, obteniendo los siguientes parámetros estadísticos de cada variable: medidas de tendencia central (media aritmética), medidas de dispersión (desviación estándar, rango y varianza), valores máximo y mínimo de distribución de frecuencias (agrupando las variables cualitativas en función de las categorías existentes para cada una de ellas). En general, los valores serán expresados con la media y la desviación estándar. Todos los valores de la P serán bilaterales, y la significación estadística utilizada será de $p < 0,05$.

Las variables cualitativas se analizarán con el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según corresponda. En el caso de las variables cuantitativas, si cumplen las condiciones de normalidad y homocedasticidad (igualdad de varianzas) se utilizará el test de la t de Student para comparar las medias, y si no es así, la U de Mann-Whitney. En el caso de más de dos grupos se utilizará el test de Análisis de la Varianza (ANOVA) y de Kruskal-Wallis, respectivamente.

Para estudiar la evolución del paciente en el tiempo, se agruparán los pacientes en tres categorías como se especifica en el apartado anterior. Se compararán los datos de la variable resultado antes y después de algún acontecimiento relevante como la aparición de una estenosis o una complicación mayor que requiera de cirugía, mediante el test de McNemar (en el caso de variables cualitativas de dos o más categorías) o de la t de Student apareada (en el caso de variables cuantitativas) en el caso de que se cumplan las condiciones de normalidad y homocedasticidad, y el test de Wilcoxon en caso contrario. Para estimar la asociación entre variables continuas se estimará el coeficiente de correlación de Pearson cuando los datos sigan una distribución normal, y el de Spearman en caso contrario.

Para el análisis de los factores predictores de gravedad o mortalidad (descritos más arriba) se llevará a cabo una regresión logística.

- **DISEÑO Y COMPOSICIÓN DEL REGISTRO.**

La composición y naturaleza del registro se ha diseñado con la finalidad de recabar de forma sistematizada y ordenada toda la información necesaria para responder a los objetivos del proyecto, especialmente aquellos que contribuyan a un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, así como a la identificación de factores que predicen un curso desfavorable (necesidad de cirugía o mortalidad). Todas las variables serán agrupadas en 8 bloques de información y volcadas en la **plataforma on line AEG-REDcap**, una herramienta informática especializada en el diseño, desarrollo y gestión de proyectos colaborativos de carácter multicéntrico. A continuación se resumen los 9 bloques en los que se almacenarán las diferentes variables del estudio (Anexo IV).

- I. **Datos demográficos:** edad, sexo y país de procedencia del caso.
- II. **Características de la solución ingerida:** Se registrarán las propiedades corrosivas del agente ingerido, incluyendo su pH (ácido o álcali), volumen, concentración y forma (sólida o líquida), así como información relativa a cualquier re-exposición del esófago al agente ingerido propiciada por el vómito espontáneo o inducido.

- III. ***Carácter intencionado o fortuito de la ingestión.***
- IV. ***Población sobre la que incide el accidente:*** Se registrará el tipo de población afectada por la causticación (niños, adultos, alcohólicos, suicidas o psicóticos).
- V. ***Presentación clínica:*** En este apartado se registrará toda la información relativa a los síntomas y signos recogidos en la anamnesis y exploración física, así como los parámetros de laboratorio, con especial atención a cualquier signo de alarma, signos de respuesta inflamatoria sistémica, alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico o ácido-base, deterioro nutricional y/o alteraciones hemocoagulativas.
- VI. ***Diagnóstico y estadificación:*** En este bloque se recogerá toda la información proporcionada por las exploraciones llevadas a cabo, incluyendo los hallazgos del examen O.R.L, la gastroscopia (gravedad según la clasificación de Zargar), la TC toraco-abdominal y la ecoendoscopia (según la disponibilidad del centro), a fin de definir la profundidad de las lesiones y estadificar el caso, de acuerdo a las indicaciones y recomendaciones establecidas en la Guía de Manejo de las lesiones esofagogástricas por cáusticos (Anexo III).
- VII. ***Resultados de la causticación:*** En este apartado se registrará toda la información relativa al curso evolutivo del paciente incluyendo la gravedad del daño, conjunto de órganos afectados y la presencia de complicaciones gastrointestinales o sistémicas (Anexo IV). Asimismo, se registrará el consumo de recursos, tales como necesidad de antibióticos, hemotransfusión, cirugía, ingreso en UCI, cualquier procedimiento de terapéutica endoscópica, días de estancia hospitalaria, secuelas tardías (estenosis, carcinoma) y mortalidad.
- VIII. ***Manejo del paciente:*** En este bloque se recogerá la información relativa al manejo clínico del paciente, incluyendo la actitud adoptada antes o durante el traslado, medidas instauradas en la sala de emergencias, destino del paciente tras su evaluación inicial, profesionales del ámbito médico o quirúrgico que han intervenido en los cuidados del paciente, y manejo clínico tras su internamiento en una sala de hospitalización, incluyendo la descripción de cualquier intervención médica (especialmente la necesidad de soporte nutricional y antibióticos), endoscópica (en particular la prevención o tratamiento de la estenosis) o quirúrgica, pormenorizando en el último caso, tanto la indicación como la técnica empleada, complicaciones y desenlace (Anexo IV).
- IX. ***Seguimiento:*** Este último bloque recogerá el estado evolutivo del paciente para valorar el estado clínico tras la ingesta y detectar el desarrollo de las complicaciones a largo plazo: estenosis, trastorno motor o carcinoma epidermoide de esófago. Para ello, se realizarán revisiones en consulta externa, donde se recogerán datos clínicos, endoscópicos o de otras pruebas diagnósticas, datos referentes a posibles tratamientos endoscópicos ó quirúrgicos y calidad de vida del paciente.
 - a. **Pacientes clasificados como Zargar 0, I y IIa**

No necesitan seguimiento porque curan sin complicaciones ni secuelas a largo plazo. No obstante, podrían necesitar seguimiento específico si han presentado algún otro tipo de complicación derivada de la ingesta.

b. Pacientes clasificados como Zargar \geq IIb

Estos pacientes requieren seguimiento al menos dos veces en consultas externas porque la instauración de la estenosis, en su fase cicatricial, se demora en ocasiones hasta las seis-ocho semanas.

La primera visita se debe realizar al mes de haber ingerido el cáustico. En esta visita se debe realizar de forma sistemática a todos los pacientes:

Analítica que incluya hemograma, coagulación, Na, K, CL, Ca, glucemia, función renal, perfil hepático (GOT, GPT, GGT, bilirrubina), albúmina, y PCR.

Endoscopia digestiva alta

De forma individualizada en la visita de seguimiento se debe valorar la realización de TAC de control, tránsito esófago-gastro-duodenal, etc.

La segunda visita se debe realizar a los tres meses de haber ingerido el cáustico. Se debe interrogar por el estado nutricional (ganancia de peso...) y por la tolerancia oral de los alimentos sólidos, semilíquidos y líquidos. En función de la clínica actual del paciente y de las alteraciones en la primera visita se debe valorar la realización de una analítica general o endoscopia digestiva alta.

G. DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CALENDARIO PREVISTO

El registro ha sido diseñado para permitir la inclusión consecutiva de casos procedentes de diversos hospitales y áreas geográficas de España y Latinoamérica por un período no inferior a 3 años, sin un límite definido en cuanto a su cierre, dado que el crecimiento progresivo de la muestra aportará valor al análisis estadístico de los diferentes proyectos que se vinculen de forma sucesiva al proyecto. La apertura del registro se prevé para el mes de Marzo de 2017. Se prevé realizar el primer análisis de incidencia de la enfermedad en Octubre de 2018, y el de historia natural de la enfermedad en Octubre de 2021.

H. LOGISTICA DEL ESTUDIO, DISPONIBILIDADES INSTRUMENTALES Y DE INSTALACIONES.

Los hospitales que participen en el reclutamiento de casos deben disponer de las siguientes Unidades o Servicios:

- ✓ Servicio de Urgencia o Emergencia hospitalaria.
- ✓ Laboratorio de Hematología, Bioquímica y Microbiología.
- ✓ Servicio de O.R.L.
- ✓ Servicio de Gastroenterología.
- ✓ Unidad o Sección de Endoscopias Digestivas

- ✓ Servicio de Cuidados Intensivos.
- ✓ Servicio Cirugía Pediátrica y General con capacidad para ofrecer procedimientos de cirugía avanzada del esófago en niños.
- ✓ Servicio de Anatomía Patológica.

En su defecto y especialmente para el caso de hospitales en cuya cartera de Servicios no puedan ofrecerse procedimientos de terapéutica endoscópica avanzada o cirugía especializada para el tratamiento de complicaciones esofágicas graves, el hospital receptor de pacientes con accidentes por causticación deberá contar con un protocolo que garantice la derivación del caso a un centro especializado, tras las medidas de reanimación iniciales. En tal caso, se compromete a facilitar al Centro de Referencia toda la información relativa a las características del agente corrosivo ingerido, presentación clínica y manejo clínico inicial, de acuerdo con las mismas recomendaciones especificadas en el Anexo III.

I. CONSIDERACIONES ÉTICAS.-

Este estudio se realizará respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión de la Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial (versión revisada de Seúl, 2008), el Convenio de Oviedo (1997) y Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (BPC de la ICH, 1996) y con los requisitos reguladores vigentes.

Antes de comenzar el estudio, el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) deberá aprobar o dar su opinión favorable al protocolo y a todas sus enmiendas.

Los datos obtenidos de los pacientes serán confidenciales y anonimizados. De acuerdo con la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente, Los pacientes serán identificados por un código numérico, consignando todos sus datos debidamente codificados en cada documento del estudio.

El propósito fundamental de este estudio es la apertura y cumplimentación de un registro de pacientes que acuden voluntariamente a un centro hospitalario para solicitar atención médica tras la ingesta fortuita o intencionada de cáusticos. Ello implica que el enfermo será sometido a una evaluación diagnóstica y terapéutica de acuerdo con las recomendaciones vigentes y opiniones de expertos, que serán facilitadas por los promotores a todos los investigadores, de acuerdo con el estado actual del conocimiento en esta materia (*Caustic esophageal injury in adults, UpToDate Copyright, 2016*). Se pretende con ello facilitar la debida cohesión y homogeneidad en los sistemas de clasificación y estadificación de las lesiones, así como en la estratificación de la gravedad y el manejo clínico, endoscópico y quirúrgico, de las lesiones, según los casos.

Por lo tanto, la participación en este proyecto no implica la realización de pruebas que no sean las necesarias a realizar en este tipo de pacientes según práctica clínica habitual [anamnesis y exploración física, analítica elemental con biomarcadores pertinentes para evaluar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, evaluación nutricional básica, estado del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base; Rx Tórax y abdomen, y examen endoscópico del tracto digestivo superior, así como TC toraco-abdominal y ultrasonografía endoscópica en los

casos establecidos en el protocolo, ajustados a las necesidades clínicas de los pacientes y la disponibilidad de los centros. En los casos graves puede ser necesaria la cirugía].

Todo el recorrido del paciente, incluyendo los procedimientos llevados a cabo para clasificar, estadificar y determinar la extensión, localización y gravedad de las lesiones, así como de sus complicaciones quedarán almacenados en la base de datos AEG-REDcap.

El protocolo será llevado a cabo de acuerdo con los requisitos que marca la Legislación Vigente (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y Real Decreto 1617 de 2011). Los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes del estudio son las consideraciones más importantes a tener en cuenta y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

Finalmente, el personal del estudio implicado en la realización de este estudio estará cualificado por su educación, formación y experiencia para realizar sus tareas correspondientes de acuerdo con las preceptivas recomendaciones y compromiso con la buena práctica clínica (Anexo II).

J. EXPLOTACIÓN DE DATOS.

La información almacenada en el Registro REiBECA, permitirá el desarrollo de estudios clínicos de índole epidemiológica y observacional, con la finalidad de mejorar el conocimiento sobre la prevalencia e historia natural de esta condición clínica, así como de sus complicaciones, factores predictivos de mal pronóstico y desenlace. Cualquiera de los investigadores vinculados al proyecto, tendrá la facultad de plantear una propuesta concreta definiendo bien los objetivos y finalidad del estudio que desea promover. Una vez evaluado el proyecto y aprobado por el Comité Científico responsable del diseño y desarrollo del Registro; los datos requeridos por el investigador que promueve la iniciativa, serán facilitados por los administradores de AEGREDcap, con el compromiso por parte del investigador responsable de respetar las autorías de los trabajos en orden a los acuerdos que se establezcan por los responsables del Registro y los Organismos y Sociedades a quienes representan, en aras de recompensar la labor realizada por la globalidad de los centros participantes y sus respectivos investigadores.