



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SUBESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA PEDIATRICA**

**EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS ESTEROIDES EN
LAS QUEMADURAS ESOFAGICAS
POR CAUSTICOS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MEDICO SUBESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
JUAN MIGUEL CASTILLO BAIREZ**

**PROFESOR TITULAR:
DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ**

**TUTOR METODOLÓGICO:
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**

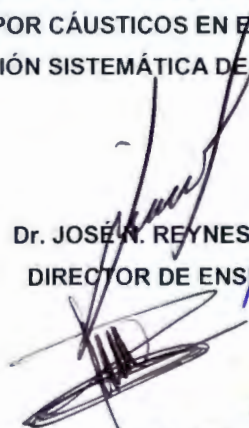


MÉXICO, D.F.

MARZO, 2009

TITULO

**EFICACIA TERAPÉUTICA DE LOS ESTEROIDES EN LAS QUEMADURAS
ESOFÁGICAS POR CÁUSTICOS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**


Dr. JOSÉ R. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ


TUTOR

DR. LORENZO FELIPE PÉREZ FERNÁNDEZ


ASESOR METODOLÓGICO

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA



AGRADECIMIENTOS

DIOS: Por tu infinito amor, guía y respaldo en toda mi vida. Me llevaste hasta acá y nunca me dejaste avergonzado. Gracias Señor, recibe tu la gloria y la honra.

A MI MADRE: Por todo el amor, apoyo, comprensión en todo momento. "me querías mirar, poco a poco crecer y alcanzar una nube". Este titulo es tuyo.

A MI PADRE: Por sus buenos consejos, amistad, y apoyo. Gracias padre.

A MI HERMANA: Por se solidaria, fiel amiga y consejera.

A MI ESPOSA: Por ser la mujer idónea. Porque si me dieran a elegir una vez más, te elegiría sin pensarlo, es que no hay nada que pensar.

A MI AMADO JUAN MIGUEL: que ha venido a darme una de las mayores alegrías en mi vida.

A MI MAESTRO DR. PÉREZ FERNÁNDEZ: Porque no solo me formo en lo académico, sino en muchas áreas de mi vida. Estoy muy consciente Doctor que sin usted nada sería igual, gracias por su tiempo, amistad y formación. "Porque la letra con sangre entra".

A DR. CUEVAS SCHACHT: Por su amistad y enseñanza endoscópica.

A MIS ADSCRITOS DRA. ALBA Y DR. TEJEDA: Gracias por recibirme como alumno, y ayudarme.

A MI TUTOR METODOLÓGICO DR. MORA: por todo su tiempo, y brindarme su amistad.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS: por recibirme muy bien, y por todos los gratos momentos que pasamos juntos.

ÍNDICE

Resumen estructurado.....	4-5
Antecedentes y marco teórico.....	6-11
Pregunta de investigación	11
Justificación.....	11
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos.....	12
Clasificación de la investigación	12
Criterios para la valoración de los estudios en esta revisión	12
Tipos de medidas de resultado.....	12-13
Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios.....	13
Materiales y métodos.....	13
Criterios de selección.....	13-14
Métodos de la revisión.....	14
Análisis cualitativo.....	14
Variables operacionalizadas.....	14-16
Hoja de recolección de datos.....	17
Descripción de los estudios.....	18-20
Calidad metodológica.....	20-21
Resultados.....	21-22
Discusión.....	23-25
Conclusiones.....	26
Ética.....	26
Conflictos de interés.....	26
Referencias.....	27-28

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes

La deglución accidental de agentes o sustancias cáusticas produce lesiones anatómicas y trastornos funcionales semejantes a las quemaduras, cuya severidad puede ocasionar la aparición de secuelas inflamatorias y fibrosas que provocan estenosis del esófago y que invalidan al paciente de manera permanente. La controversia sobre la utilización y el beneficio de los esteroides siempre ha existido. El empleo parenteral de cortisona en las horas siguientes a la instilación de cáusticos disminuye la formación de granulomas en el animal de experimentación, por lo que algunos recomiendan su uso. Otros autores describen que no mejora la morbilidad esofágica la utilización de esteroides. Siendo este el principal dilema en el tratamiento.

Objetivos

Determinar la eficacia terapéutica de los esteroides en pacientes pediátricos con antecedente de deglución de sustancia caustica en la disminución de la estenosis esofágica con base en los reportes informados en la literatura.

Clasificación de la investigación

Revisión sistemática de la literatura.

Criterios de selección

Todos los ensayos clínicos controlados aleatorios, cuasi aleatorios, cuya intervención haya sido la administración de esteroides en pacientes pediátricos que han ingerido cáusticos, definidos como hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona.

Tipos de participantes

Pacientes pediátricos (de 1mes a 17 años 11 meses) con antecedentes de ingesta de sustancia de reconocida acción caustica.

Calidad metodológica:

Los estudios fueron evaluados con el documento de CASP (Critical Appraisal Skills Programme) para ensayos clínicos y por la escala de Jadad para valoración de la calidad de un ensayo clínico.

Resultados principales

Inicialmente se identificaron 18 estudios. 16 estudios fueron excluidos y 2 estudios cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión.

(Anderson 1990; Bautista 1996). Estos estudios incluyeron un total de 96 pacientes. No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos.

Conclusiones de los autores

Implicaciones para la práctica

Los esteroides muestran un efecto importante en un ensayo clínico que considera todos los eventos clínicos relevantes a la variable de impacto, como se observa en el trabajo de Bautista y no en el trabajo de Anderson para disminuir la formación de estenosis esofágica secundaria a la deglución de cáusticos.

Es indispensable el uso de altas dosis de antibióticos para evitar las complicaciones propias de la lesión esofágica así como las infecciones sobre agregadas.

Las lesiones esofágicas grado III, provocan estenosis con mayor frecuencia que las otras.

Implicaciones para la investigación

Es deseable que se realicen mas ensayos clínicos controlados aleatorios evaluando la eficacia y seguridad de los esteroides en pacientes con ingesta de cáusticos y que se comparen diferentes dosis.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La deglución accidental de agentes o sustancias cáusticas produce lesiones anatómicas y trastornos funcionales semejantes a las quemaduras, cuya severidad puede ocasionar la muerte del niño, o bien, la aparición de secuelas inflamatorias y fibrosas que provocan estenosis del esófago y que invalidan al paciente de manera permanente. El tratamiento de estas lesiones es altamente especializado, costoso, prolongado, y con resultados no siempre satisfactorios. El crecimiento, el desarrollo y la escolaridad suelen verse retrasados como consecuencia de múltiples hospitalizaciones y de la morbilidad propia del padecimiento. En otro aspecto, los padres del paciente experimentan sentimientos de culpa y se acusan entre si, lo cual afecta la estabilidad del núcleo familiar con la consecuente alteración en la esfera emocional y psicosocial del niño. Se trata por lo tanto de un accidente sumamente grave, que ocurre generalmente en el seno del hogar, con una frecuencia que suponemos elevada en nuestra población general, pero que en realidad se desconoce.

EPIDEMIOLOGIA

La Clasificación Internacional de las Enfermedades no incluye como entidad nosológica definida la deglución accidental de sustancias cáusticas. En su X revisión, capítulo XIX, se codifican los "traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa" (S00-T98) bajo los códigos 717 y 718. **(1)** Se menciona que los accidentes más frecuentes en infantes, preescolares y escolares son: atropellamiento por vehículo en movimiento, ahogamiento, sumersión y caídas accidentales, excepto en menores de un año donde el segundo lugar corresponde a intoxicaciones o envenenamiento. **(2-3)**

En áreas del norte de Europa la frecuencia anual alcanza unas cifras de 5/100.000 pacientes de menos de 16 años, siendo el 94% de ellos menores de 5 años.

En Estados Unidos anualmente se producen mas de 5000 casos de ingestión de sustancias causticas, de estos el 50 a 80% ocurren en la infancia.

En 12 años (1970-1982) Estados Unidos redujo en un 30% el número de ingestiones y un 35% la tasa de hospitalización. La causa residió en las restricciones en los permisos de fabricación y envasado de estos productos, así como el incremento de los cuidados por parte de los usuarios. **(4)**

En el programa de Acción Investigación en Salud (PAIS) la deglución o aspiración accidental de cuerpos extraños y de sustancias cáusticas no se considera un problema de salud pública puesto que no se cuenta con estadísticas nacionales que lo justifiquen, por lo tanto, no constituye una prioridad nacional de investigación. **(5)**

En el Instituto Nacional de Pediatría se atiende un promedio de 28 casos por año, sin que se hayan observado variaciones significativas en los últimos 30 años. Esta cifra representa el sexto lugar en frecuencia dentro de los ingresos al Departamento de Urgencias por causa accidental, envenenamientos y violencia, con una tasa de 25.5 por cada 1000 pacientes atendidos. **(6)**

Agente etiológico

Los agentes cáusticos son sustancias o elementos cuya naturaleza fisicoquímica determina que, al ponerse en contacto con los tejidos ocasionen lesiones semejantes a las quemaduras con inflamación aguda, formación de ampollas, escaras y necrosis que puede llegar a la perforación de las vísceras huecas. La fibrosis cicatricial, en su caso, destruye los órganos lesionados. Se trata generalmente de álcalis fuertes o de ácidos fuertes. **(7)**

Un ml NaOH o de HCl al 8 % produce lesiones graves de manera prácticamente instantánea, por esta razón, es inútil y peligroso el lavado gástrico con antidotos o neutralizantes. **(7)**

Existen valores de pH que se consideran críticos. El pH por encima del cual las sustancias alcalinas tienen capacidad de producir lesiones causticas es igual o superior a 12, mientras que las sustancias acidas pueden provocar lesión esofágica con pH inferior a 4. **(8)**

Los ácidos producen una necrosis por coagulación proteica, con pérdida de agua formándose una escara firme y protectora que dificulta en parte la penetración, salvo en concentraciones elevadas.

Los álcalis provocan una necrosis por licuefacción, con desnaturalización de las proteínas, saponificación de las grasas y trombosis capilares. La retención de agua que provoca aumenta la quemadura por hidratación. Estas reacciones favorecen la profundización de las lesiones. **(8)**

En nuestro medio el agente etiológico más frecuente es la sosa cáustica que se utiliza en el hogar en diversas presentaciones, como "destapacaños" o "quitamanchas" y para limpiar el "cochambre" en las cocinas. (7)

Estos productos se expenden sin reglamentación, en envases inadecuados y en botellas de refresco. El accidente sobreviene cuando los adultos, concretamente los padres, por ignorancia y por descuido dejan estos envases al alcance de los niños que degluten su contenido al confundirlo con refrescos o golosinas. En adolescentes y adultos es obligado investigar la posibilidad de intento suicida. Los detergentes o productos clorados de patente que se compran en envases sellados de fábrica no son cáusticos, sin embargo, los comerciantes agregan sosa cáustica en estos envases ofertando un producto altamente peligroso que hemos dado en llamar "artesanal". (7)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las primeras 48 horas se presenta edema, ulceración, hemorragia, perforación del esófago, mediastinitis, neumonía, sepsis, muerte.

En la primera semana inflamación aguda y necrosis. En la segunda y tercer semana proliferación de fibroblastos y en la cuarta semana se inicia la cicatrización y la estenosis del esófago.

La severidad de las lesiones depende de la naturaleza físico – química del agente cáustico, de su concentración y del tiempo que permanece en contacto con los tejidos

La infección bacteriana que se agrega es un factor determinante en la formación de estenosis fibrosa. (7-8)

CUADRO CLÍNICO

El niño que deglute una sustancia cáustica presenta inmediatamente dolor, sensación de quemadura, incapacidad para deglutir, sialorrea, vomito, irritabilidad y llanto. Puede o no haber signos de aspiración del cáustico con tos y severa dificultad respiratoria. Los casos extremos que evolucionan con perforación del esófago, mediastinitis y empiema pleural presentan un estado sumamente grave de choque y de sepsis.

En la práctica clínica ocurre que el niño no siempre es llevado a consulta con la seguridad absoluta de que haya deglutido una sustancia cáustica. La semblanza clínica más frecuente es la de una madre que consulta porque encontró a su niño llorando frente a un recipiente que contenía una sustancia desconocida. Frecuentemente es imposible saber si el niño bebió o no de esa sustancia y, en todo caso, en que cantidad. El problema se complica más porque, si bien es cierto que en la mayoría de los casos la deglución del agente cáustico produce lesiones periorales, bucofaríngeas y esofágicas del tipo de las quemaduras, también es cierto que, algunos niños que presentan lesiones en la boca no tienen lesiones en el esófago, en tanto que, otros niños, que no presentan lesiones en la boca si tienen lesiones esofágicas.(9-10) El médico que prescribe antibióticos y esteroides porque su paciente presenta lesiones en la mucosa oral y asume que el esófago también se encuentra lesionado puede cometer el error de emplear, sin indicación precisa, medicamentos costosos, con efectos secundarios peligrosos y, peor aún, el médico que asume que el niño no deglutió sustancias cáusticas porque no presenta lesiones orofaríngeas, puede cometer el grave error de no diagnosticar el daño producido por el cáustico en las vías digestivas, perdiendo así la oportunidad de tratar al paciente cuando aún es posible modificar la evolución natural de las lesiones.

TRATAMIENTO

La ingesta de cáusticos es una verdadera urgencia en pediatría por lo cual su tratamiento se debe instaurar inmediatamente.

Se debe realizar una anamnesis y exploración física completa investigando el tipo de agente caustico, la concentración, la cantidad ingerida. Es importante retirar la ropa del niño y evaluar la piel y mucosas.

No se debe provocar el vomito, utilizar antidotos, o neutralizantes ya que no están indicados y no disminuyen la morbilidad asociada al caustico.

Es necesario indicar ayuno y realizar en todos los casos endoscopia 24 hrs posterior a la ingesta del caustico. La excepción a esta regla es la ingesta de cloro comercial ya que su concentración es baja y no produce quemaduras.

El empleo parenteral de cortisona en las horas siguientes a la instilación de cáusticos disminuye la formación de granulomas en el animal de experimentación.

(11) Disminuyen la deposición de colágeno y fibroblastos en el periodo de

cicatrización. La infección bacteriana que se agrega a las lesiones se considera un factor coadyuvante en la formación de cicatrices fibrosas. **(12-13-15)**

Esta información experimental y clínica permite asumir que, la toma de decisiones terapéuticas en las horas siguientes a la deglución de una sustancia cáustica determinara en gran medida el pronostico, esto es, la sobrevida del niño y su curación sin secuelas, o bien, la eventualidad mas frecuente que es la sobrevida del paciente con secuelas fibrosas cicatriciales y estenosis esofágica de grado variable. Sobre estas bases, los pioneros en el tratamiento de la esofagitis secundaria a la deglución de agentes cáusticos justificaron el empleo parenteral de antibióticos y esteroides durante la etapa aguda de la enfermedad. **(13-14-15)**

La controversia sobre la utilización y el beneficio de los esteroides siempre ha existido. Existen implicaciones éticas sobre dar o no dar esteroides sistémicos a estos pacientes. No esta descrito la utilización de otros medicamentos que sustituyan los beneficios de los esteroides en el tratamiento de las quemaduras por cáusticos disminuyendo la formación de estenosis esofágica.

Esta controversia ha sido aumentada por el reporte de Anderson y colegas.

Dicho estudio del tipo ensayo clínico aleatorio, se realizo en un periodo de 18 años, con 60 niños (con edad media de 2 años), con el antecedente de ingesta de cáusticos. Fueron asignados en forma aleatoria tanto para ser tratados con esteroides o sin esteroides.

Este reporte de un estudio clínico de 18 años confirma la necesidad de la realización de endoscopia para documentar el grado de esofagitis. Los autores describen que la severidad de la lesión inicial es el predictor más importante en la formación de estenosis esofágica. En forma interesante, ellos describen que el 40%(11 de 29) de los pacientes con quemadura esofágica moderada a severa que no recibieron esteroides desarrollaron estenosis en comparación con un 32% en aquellos pacientes en los que se utilizo esteroides. Asimismo 24%(7 de 29) en el grupo control necesito sustitución esofágica sin embargo solo un 13% (4 de 31) de los pacientes que recibió esteroides amerito sustitución esofágica. **(16)**

Algunos autores describen que los sesgos más importantes en el estudio de Anderson y colegas fueron la poca cantidad de pacientes para ser estadísticamente significativo y la dosis de esteroides que se utilizo (2mg/kg/día de prednisolona), ya

que se menciona que a mayores dosis se hubiese presentado mas beneficio en los pacientes. (15)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

P: En pacientes pediátricos con antecedente de ingesta de sustancia caustica

I: cual es la eficacia terapéutica de los esteroides (metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona) informado en la literatura

O: en la disminución de la estenosis esofágica.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Pediatría es uno de los principales centros de referencia en México de pacientes con deglución accidental de sustancia caustica.

La deglución de sustancias causticas sigue siendo un grave problema medico social y la prevención de estos accidentes es esencial para evitar las lesiones y secuelas esofágicas que están relacionadas con la lesión inicial y con los diferentes tipos de tratamiento utilizados.

Existe una gran discrepancia y controversia sobre la utilización de esteroides en el tratamiento de estas lesiones. Considerándose implicaciones éticas sobre dar o no dar esteroides, siendo este el principal dilema en el tratamiento de pacientes con antecedente de deglución de sustancia caustica. Algunos autores apoyan su uso, iniciándolo lo más pronto posible, basados en ensayos experimentales en especies menores. Otros autores refieren que no modifica el curso evolutivo de la quemadura esofágica por lo cual no indican su utilización.

Sobre estas bases consideramos necesario realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia terapéutica de los esteroides para disminuir la formación de cicatrices que dan lugar a estenosis en pacientes pediátricos que ingirieron cáusticos e implementar los resultados de este estudio en nuestra institución, con el fin de lograr los mayores beneficios para nuestros pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia terapéutica de los esteroides en pacientes pediátricos con antecedente de deglución de sustancia caustica en la disminución de la estenosis esofágica con base en los reportes informados en la literatura.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el nivel de evidencia de las publicaciones.

Conocer la fuerza de recomendación de las publicaciones.

Identificar las dosis de esteroides usadas en quemaduras esofágicas por cáusticos en pacientes pediátricos.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Revisión sistemática de la literatura.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

TIPOS DE ESTUDIOS.

Ensayos clínicos controlados aleatorios, cuasi aleatorios cuya intervención haya sido la administración de esteroides en pacientes pediátricos que han ingerido cáusticos. Esteroides definidos como hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona.

Tipos de participantes

Pacientes pediátricos (de 1 mes a 17 años 11 meses) con antecedentes de ingesta de sustancia de reconocida acción caustica, definidos como sosa caustica (hidróxido de Na), hidróxido de K, sustancia acida, y sustancia indeterminada con acción caustica.

Tipos de intervención:

Utilización de esteroides en pacientes con antecedentes de ingesta de sustancia caustica comparado con no utilización de esteroides en dichos pacientes; comparación entre dos tipos de esteroide para el tratamiento de ingestión de sustancias causticas. Todos estos evaluando la efectividad de los esteroides en disminuir la formación de estenosis esofágica.

TIPOS DE MEDIDAS DE RESULTADOS

Medidas de resultado primarias

Eficacia clínica identificada como:

- 1) Identificar la ausencia de estenosis esofágica en sujetos con quemadura por cáusticos tratados con esteroides vs no tratados con esteroides.
- 2) Comparación entre dos tipos diferentes de esteroides utilizados en sujetos con quemaduras esofágicas por cáusticos para la disminución de la formación de estenosis esofágica.

Medidas de resultado secundarias.

- 1) Identificar disminución de cirugías de sustitución esofágica por víscera hueca en pacientes que recibieron esteroides vs los pacientes que no recibieron esteroides.
- 2) Identificar el porcentaje estenosis en los pacientes con quemaduras grado II y quemaduras grado III.
- 3) Seguridad identificada como cualquier efecto adverso relacionado con la administración de esteroides.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS MATERIALES Y MÉTODOS

MÉTODOS:

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios con términos MeSh "Esophagus/injuries" and "Burns, chemical" and "Steroids".

Se utilizó información presente en los centros de documentación e información bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos de internet:

Pubmed, Lilacs, Artemisa, Cochrane, Embase.

Los límites fueron: estudios en humanos, referentes a la utilización de esteroides en pacientes con antecedente de deglución de cáusticos, edad de 0 a 18 años. No se aplicó ninguna restricción de idioma, ni límite de tiempo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Artículos

Población pediátrica

Pacientes que ingirieron cáusticos (Hidróxido de Na, Hidróxido de K, sustancia ácida, sustancia indeterminada con acción caustica)

Utilización de esteroides (hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona). Si bien los esteroides en la actualidad se administran a una dosis estandarizada, ingresamos al estudio los reportes sin limitación por la dosis utilizada.

Ensayos clínicos controlados aleatorios, cuasi aleatorios.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Se realizó el cribaje del título y el resumen de cada cita identificada de acuerdo con la estrategia de búsqueda para valorar si era elegible.

Se obtuvo el texto completo de cada publicación.

Cada artículo se evaluó en forma independiente de acuerdo a los criterios de inclusión. Dos revisores (LFPP, JM CB) determinaron si era elegible o no. En caso de no tener acuerdo, el tercer revisor (IMM) definió la elegibilidad o no del artículo.

Se utilizó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido.

Se calificaron los artículos con base en el sistema CASP y escala de Jadad ambos para la evaluación de ensayos clínicos.

ANÁLISIS CUALITATIVO

VARIABLES OPERACIONALIZADAS

- Autor: persona(s) que escribieron el estudio.
- Año: año de publicación del estudio.
- Revista: medio escrito donde se publicó el artículo.
- Lugar: país donde se realizó el estudio.
- Diseño: tipo de estudio. (Ensayos clínicos aleatorios, cuasi aleatorios)
- Población: humanos, niños (de 0 a 18 años)
- n: Total de población reportada en cada artículo
- Caustico: sustancia cuya naturaleza fisicoquímica determina que, al ponerse en contacto con los tejidos ocasiona lesiones del tipo de las quemaduras con inflamación aguda, formación de ampollas, escaras y necrosis que puede llegar a la perforación de las vísceras huecas. Hidróxido de Na, hidróxido de K, sustancia ácida y sustancia cáustica de origen indeterminado.
- Diagnóstico endoscópico: diagnóstico obtenido a través del procedimiento de endoscopia; esofagitis grado 1, 2, 3, o perforación.

- Esteroides: sustancia de origen lípido natural o sintético con una diversidad de actividad fisiológica muy amplia:
 - Hidrocortisona: fármaco del tipo de los esteroides.
 - Dexametasona: fármaco del tipo de los esteroides.
 - Metilprednisolona: fármaco del tipo de los esteroides.
- Dosis del fármaco: contenido de principio activo de un medicamento, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso, que se administrara de una sola vez.
 - Dosis de hidrocortisona
 - Dosis de dexametasona
 - Dosis de metilprednisolona
- Vía de administración del fármaco: camino que se elige para hacer llegar la sustancia hasta su punto final de destino:
 - Vía de administración hidrocortisona
 - Vía de administración dexametasona
 - Vía de administración metilprednisolona
- Tiempo de administración de los esteroides: periodo de tiempo por el cual se recibe el fármaco.
 - Tiempo de administración de hidrocortisona.
 - Tiempo de administración de dexametasona.
 - Tiempo de administración de metilprednisolona.
- Estenosis esofágica: estrechez o estrechamiento de la luz del esófago.
- Desarrollo de estenosis según lesión inicial.
 - Estenosis en pacientes con esofagitis grado 2.
 - Estenosis en pacientes con esofagitis grado 3.
- Sustitución esofágica: cirugía de sustitución de esófago no funcional, por otra viscera hueca.
- Efectos adversos del fármaco: síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la prescripción de un determinado tratamiento. Estudiaremos los efectos adversos de los esteroides. Existen diversos efectos adversos pero los que nos interesan son los siguientes:
 - Infecciones.
 - Disminución en el crecimiento.

- Síndrome de cushing.
- Hirsutismo.
- Epigastralgia
- Calidad de evidencia: el que asigne por la aplicación de CASP y Jadad.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA		
Eficacia terapéutica de los esteroides en las quemaduras esofágicas por cáusticos en el paciente pediátrico. Revisión sistemática de la literatura.		
A. Autor		
B. Año		
C. Revista		
D. Lugar:		
E. Diseño	1. Ensayo clínico aleatorio	2. Ensayo clínico cuasi aleatorio
F. n(población reportada)		
G. Caustico	1. Hidróxido de Na. 3. Sustancia ácida	2. Hidróxido de K. 4. Sustancia indeterminada
H. Diagnostico endoscópico	1. Esofagitis grado I 3. Esofagitis grado III	2. Esofagitis grado II 4. Perforación
I.. Esteroide	1. Hidrocortisona 3. Metilprednisolona	2. Dexametasona No esteroides
J. Dosis del fármaco	1. Dosis de hidrocortisona 3. Dosis de metilprednisolona	2. Dosis de dexametasona
K. Vía de administración del fármaco	1. Vía de administración de hidrocortisona 3. Vía de administración de metilprednisolona	2. Vía de administración de dexametasona
L. Tiempo de administración del fármaco.	1. Tiempo de administración de hidrocortisona 3. Tiempo de administración de metilprednisolona	2. Tiempo de administración de dexametasona
M. Estenosis esofágica	Con hidrocortisona [Si] [No] Con metilprednisolona [Si] [No]	Con Dexametasona [Si] [No] Sin Esteroides [Si] [No]
N. Desarrollo de estenosis esofágica según lesión inicial	Esofagitis grado II Estenosis [Si] [No]	Esofagitis grado III Estenosis [Si] [No]
N. Sustitución Esofágica	Con hidrocortisona [Si] [No] Con metilprednisolona [Si] [No]	Con Dexametasona [Si] [No] Sin esteroides [Si] [No]
O. 13. Efectos adversos	1. Infecciones	2. supresión de el crecimiento
3. Síndrome de cushing	4. Hirsutismo	5. Epigastralgia
P. CASP	1. capítulo A [Si] [No] 3. capítulo C [Si] [No]	2. Capítulo B [Si] [No]
Q. Puntaje escala de Jadad	1 2 3 4 5	

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 18 estudios como potencialmente elegibles. 16 estudios fueron excluidos y 2 fueron incluidos para la revisión.

Estudios excluidos

Brauneis 1990; Broto 1999; Karnak 1999; Knopp 1979; Lovejoy 1990; Mazigh 2007; Moazam 1982; Moore 1986; Range 1983; Rechlin 1986; Rosenberg 1996; Ulman 1998; Wason 1985 y Webb 1970 se excluyeron porque no eran ensayos controlados aleatorios o cuasi aleatorios.

Baskiri 2004 se excluyó porque no mencionan el tipo de esteroide ni su dosis, y el estudio trato sobre mantener libre y limpio el esófago para disminuir la reacción inflamatoria, disminuyendo así la estenosis.

Boukthir 2004, se excluyó porque es una cohorte, no un ensayo clínico.

Estudios incluidos

Se incluyeron 2 estudios en esta revisión. Todos los estudios fueron realizados en un solo centro. Los estudios incluidos fueron realizados por investigadores que trabajaban en hospitales pediátricos en España y Estados Unidos.

Se reclutaron un total de 96 pacientes pediátricos en los 2 ensayos incluidos. Anderson 1990 y Bautista 1995, incluyeron 60 y 36 pacientes respectivamente. Anderson 1990, considero los pacientes con todo tipo de esofagitis. Bautista solamente considero los pacientes con esofagitis grado II y III. El total de pacientes con quemaduras grado II fueron 38 y grado III fueron 39.

El caustico mas reportado fue el hidróxido de sodio en 86 pacientes, seguido de sustancia de acción caustica indeterminada en 5 pacientes y sustancia acida en 5.

El fármaco utilizado en el estudio de Anderson fue prednisolona. En el estudio de Bautista 1995, se utilizo metilprednisolona y dexametasona.

La vía de administración inicial del esteroide fue intravenosa en todos los casos, y al progresar en el tratamiento se traslado a vía oral.

El efecto adverso único que comentaron los autores fue infección, la cual se presento en un paciente. Fue un caso de absceso cerebral que evolucionó en forma satisfactoria con el tratamiento establecido. Cabe mencionar que todos los pacientes recibieron ampicilina en dosis de 50 a 200mg/kg/día por un periodo que vario de 10

a 21 días. El caso de absceso cerebral se presentó en el grupo de pacientes que recibieron la dosis de 50mg/kg/día de ampicilina.

Anderson 1990, realizó un ensayo clínico aleatorio en un periodo de 18 años en 60 niños con lesiones esofágicas por ingesta de sustancia caustica, con edad media de 24 meses, siendo asignados en forma aleatoria para ser tratados con prednisolona (2mg/kg/día intravenosa y luego prednisona hasta completar 3 semanas) o para no recibir ningún tratamiento con esteroide. Todos los pacientes fueron evaluados con esofagoscopia rígida en las primeras 24 horas posteriores a la ingesta de caustico.

El seguimiento fue con esofagoscopia y trago de baño en pacientes con quemaduras grado II y grado III. Valorando eficacia de los esteroides por el porcentaje de formación de estenosis esofágica y cirugía de sustitución esofágica en los pacientes tratados versus los no tratados. De 20 pacientes con esofagitis grado II, 1 paciente desarrolló estenosis (5%), comparado con los 21 pacientes con esofagitis grado III de los cuales 20 desarrollaron estenosis (95%).

Bautista 1996, realizó un estudio comparando la eficacia terapéutica de la prednisolona contra la dexametasona para el tratamiento de 36 niños con quemaduras esofágicas por deglución de sustancia caustica en un periodo de 10 años. No hubo un grupo control en los que no se utilizara esteroide. La edad media de los pacientes fue de 23.6 +/-7.4 meses. La esofagoscopia diagnóstica se realizó durante las primeras 12 horas posteriores a la ingesta del caustico. Los diagnósticos endoscópicos eran esofagitis grado II y grado III. Los pacientes fueron asignados en 2 grupos de 18 niños cada uno. Con la finalidad de obtener dos grupos similares, se dividieron en partes iguales según edad, sexo, caustico ingerido y severidad de la lesión. Un grupo recibió prednisolona a dosis de 2mg/kg/día y el otro grupo recibió dexametasona a dosis de 1mg/kg/día. Ambos tratamientos se iniciaron por vía intravenosa por 7 días y luego se continuaron por vía oral para completar un periodo de 21 días. Los criterios de eficacia que estos autores evaluaron fueron; a) la formación de estenosis y la severidad de esta a las 3 semanas posteriores a la ingesta, b) la disminución en la severidad de la quemadura a las 3 semanas posteriores a la ingesta del caustico y c) número de dilataciones requeridas después del primer año posterior a la ingesta. El seguimiento se realizó a través de estudio endoscópico y trago de baño a los 21 días posteriores a la ingesta. 4 pacientes de

los 18 con esofagitis grado II desarrollaron estenosis (22%) y 15 pacientes de los 18 con esofagitis grado III desarrollaron estenosis (83%).

CALIDAD METODOLÓGICA

Los estudios fueron evaluados con el documento de CASP (Critical Appraisal Skills Programme). Solamente el estudio de Anderson y Bautista fueron incluidos como Ensayos Clínicos. El estudio de Boukthir es un estudio de Cohorte que se ha catalogado como Ensayo Clínico sin serlo.

Llama la atención que mientras Anderson señala claramente que en su ensayo aleatorio la maniobra, esta fue una aleatorización simple, mientras que Bautista, no señala cual fue el método de aleatorización usado. Ninguno de los dos declara con un estimador puntual (Odds Ratio) el tamaño del efecto, ni los intervalos de confianza. Anderson comparó el uso de esteroide (prednisolona) contra un grupo control que no recibió esteroides y Bautista comparó prednisolona vs. dexametasona. Dado que ambos estudios presentan resultados que permiten considerar como aceptable la metodología los incluimos.

CASP de Ensayos Clínicos: Anderson y Bautista		
Preguntas CASP	Anderson	Bautista
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI	SI
2.- ¿Fue aleatoria la asignación a los tratamientos?	SI	NO SE
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes?	SI	SI
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?	SI	SI
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del estudio?	SI	SI
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de manera similar?	SI	SI
7.- ¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?	NO SE	NO SE
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?	NO SE	NO SE
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI	SI
10.- ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	NO	NO
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	NO	SI

En cuanto a la Escala de Jadad para valoración de la calidad de un ensayo clínico, los dos estudios considerados obtienen un puntaje de 3.

Escala de Jadad para valoración de la calidad de un ensayo clínico			
		Anderson	Bautista
Aleatorización	No= 0; Si= 1;	1	1
Doble Ciego	No= 0; Si= 1;	1	1
Descripción de Retiradas y pérdidas	No= 0; Si= 1;	0	0
Aleatorización Apropiada	No= 0; Si= 1;	0	0
Enmascaramiento Apropiado	No= 0; Si= 1;	1	1
	Total	3	3

La puntuación máxima que puede alcanzar un ensayo clínico aleatorio es de 5 puntos. Un ensayo clínico aleatorio es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

RESULTADOS

Dos estudios cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión. (Anderson 1990; Bautista 1996). Estos estudios incluyeron un total de 96 pacientes. No existió desacuerdo con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos.

Medidas de resultado primarias

Eficacia clínica:

1) Disminución en la formación de estenosis:

En el estudio de Anderson 1990, se evidenció la presencia de estenosis en 10 pacientes (32%) del grupo de 31 niños tratados con esteroides y en 11 de los 29 pacientes (38%) que no recibieron esteroides.

En el estudio de Bautista 1996, todos los pacientes fueron tratados con esteroides. 19 pacientes de un total de 36 pacientes desarrollaron estenosis (53%). En este estudio no existió un grupo control que no recibiera esteroides.

2) Comparación entre dos tipos diferentes de esteroides utilizados en sujetos con quemaduras esofágicas por cáusticos para la disminución de la formación de estenosis esofágica:

El único estudio que realizó comparación entre dos esteroides fue el de Bautista 1996. Comparando prednisolona versus dexametasona en un grupo de 36 niños, 2 grupos de 18 niños cada uno con similitud en edad, sexo, caustico y lesión esofágica inicial, se evidenció que de los 18 pacientes tratados con dexametasona 7 desarrollaron estenosis (39%) y de los 18 pacientes tratados con prednisolona 12 desarrollaron estenosis (67%).

Medidas de resultado secundarias.

1) Identificar disminución de cirugías de sustitución esofágica por víscera hueca en pacientes que recibieron esteroides vs los pacientes que no recibieron esteroides.

El estudio de Anderson 1990, 4 pacientes de 31 niños tratados con esteroides requirieron sustitución esofágica por víscera hueca (13%) y 7 pacientes del grupo control requirieron sustitución esofágica (24%).

El estudio de Bautista 1996 no menciona la realización de cirugías de sustitución esofágica en sus pacientes.

2) Identificar el porcentaje estenosis en los pacientes con quemaduras grado II y quemaduras grado III.

El porcentaje de estenosis en pacientes con esofagitis grado II en el total de casos de los 2 estudios fue de 13% contra el 90% en los pacientes con esofagitis grado III.

3) Seguridad identificada como cualquier efecto adverso relacionado con la administración de esteroides.

El único efecto adverso que mencionan los autores fue la infección, mencionándose solo un caso del total de 96 niños de los 2 estudios. El caso correspondió al trabajo de Anderson con un paciente que desarrolló absceso cerebral.

DISCUSIÓN

La deglución accidental de sustancias causticas, a pesar de los esfuerzos de prevención, constituye todavía un verdadero problema de salud publica en ciertos países. En México sigue siendo particularmente frecuente, representando una de las indicaciones principales de realizar esofagoscopia electiva dentro de las primeras 24 horas del ingreso de los pacientes en los servicio de Cirugía de Tórax.

El grupo mas afectado en los estudios incluidos en esta revisión fueron los niños con edad media de 24 meses, lo cual es concluyente con toda la literatura reportada.

Las lesiones esofágicas por cáusticos pueden llevar a la muerte o la aparición de secuelas inflamatorias y fibrosas que provocan estenosis del esófago y que invalidan al paciente de manera permanente (7). En esta revisión, ningún paciente es reportado como fallecido.

La estenosis esofágica constituye la complicación mas frecuente por quemaduras esofágicas por cáusticos, siendo el porcentaje de 43% en algunas series (17). En este caso Anderson reporta 21 sujetos con estenosis en ambas ramas de tratamiento, siendo un 35% y Bautista reporta 19 pacientes 53%, el total de la muestra reporta 40 sujetos de 96 (42%), sin embargo, Anderson incluyó en su estudio sujetos con esofagitis grado I, II y III, en tanto que Bautista solo incluyó pacientes con esofagitis grado II y III. En el estudio de Anderson, la aleatorización como la reporta, fue simple y no balanceada y los sujetos con esofagitis grado I (19 sujetos), quedaron asignados 13 en el grupo control (no tratamiento) y 6 en el grupo de tratamiento (prednisolona).

La terapéutica de las esofagitis severas por deglución accidental de cáusticos no esta estandarizada (17). El tratamiento con esteroides, aunque ampliamente discutido, es recomendado por numerosos autores por su acción antiinflamatoria y antigranulomatosa. Los esteroides inhiben la síntesis de colágeno y la formación de fibroblastos por un efecto antimitótico en la profase. El efecto de los esteroides en la prevención de la formación de estenosis esofágicas se ha estudiado en forma experimental. Bautista (18) demostró la superioridad del tratamiento con

dexametasona en conejos. Indujo quemaduras esofágicas por sustancias cáusticas en conejos, tratados con dexametasona, prednisolona y un grupo que no recibió ningún fármaco. Se desarrollo estenosis en un 40% en conejos tratados con dexametasona, en comparación con el 70% del grupo en el que se utilizo prednisona y 80% en el grupo en el cual no se utilizo ningún fármaco. En la clínica los esteroides han sido utilizados por muchos autores en las esofagitis causticas graves, con resultados inciertos. En esta revisión el porcentaje de estenosis en quemaduras esofágicas grado III fue de 90%, estableciendo claramente que las estenosis por esofagitis grado III no parecen sensibles a la terapéutica y casi siempre evolucionan hacia la estenosis esofágica.

En nuestra revisión solo encontramos un ensayo clínico, en el cual se administró esteroide a un grupo de pacientes y el grupo control no recibiera esteroides. Debido a las implicaciones éticas de no administrar esteroides en estos pacientes no se han encontrado más estudios. Si recordamos el primer código internacional de ética para la investigación en seres humanos, el código de Núremberg fue una respuesta a las investigaciones que abusaban de los pacientes. Independientemente del consentimiento voluntario de las personas y de estudios previos en animales entre otros, debemos tener en cuenta que nunca el mayor objetivo de la ciencia, podrá estar por encima de ningún paciente y que como médicos nos vemos obligados a luchar y conseguir el mayor beneficio para nuestros pacientes tanto en la clínica como en la investigación.

En los estudios que incluimos en esta revisión no se reportan medidas de efecto terapéutico tales como OR y RR e Intervalos de confianza, por lo que no pudimos realizar meta-análisis y no construimos las tablas para la obtención de estos datos por el riesgo de generar suposiciones o inconsistencia en nuestros resultados.

El porcentaje de estenosis reportada por Anderson 1990, en los pacientes que recibieron esteroides fue de 32% y del grupo que no recibió esteroides fue de 38%, por lo que la autora concluyo que los esteroides no eran de valor significativo y que la formación de estenosis esofágica dependía de la lesión esofágica inicial. 19 de los niños estudiados por Anderson, tenían esofagitis grado I, 6 en el grupo que

recibió esteroides y 13 en el grupo control y no considero al menos en el análisis estadístico la estratificación por grado de esofagitis para librar este probable modificador de efecto, pues los pacientes con esofagitis grado I, rara vez desarrollan estenosis, habiendo un sesgo importante en la apreciación de los resultados.

Bautista 1996, reporta un 67% de estenosis en pacientes tratados con prednisona y 39% en los tratados con dexametasona. Ambos esteroides son similares en su acción terapéutica. Sin embargo la dexametasona es de acción más lenta y más potente que la prednisona, en términos de acción antiinflamatoria, 1mg de dexametasona es equivalente aproximadamente a 5 mg de prednisona (19). Este estudio no comparo dosis equivalentes de ambos fármacos, aunque si es evidente que dexametasona evito en mayor porcentaje la formación de estenosis.

Anderson 1990, reporta 13% de cirugía de sustitución esofágica en pacientes que recibieron esteroides contra el 24% del grupo que no recibió. Cabe mencionar siempre el sesgo de la presencia de pacientes con esofagitis grado I en un porcentaje de 45% en grupo control y de un 19% en grupo que recibió esteroide.

Tanto Bautista como Anderson usaron la mitad de la dosis anti-inflamatoria del esteroide. Bautista protegió a sus pacientes con una mejor dosis de antibiótico.

La presencia de estenosis esofágica en pacientes con esofagitis grado II fue del 5%, y en esofagitis grado III fue del 95% en el estudio de Anderson. Bautista 1996, reporta un porcentaje de 22% en los pacientes con esofagitis grado II, y un 83% en los pacientes con esofagitis grado III. Del total de pacientes de los 2 estudios; 13 % de estenosis se presento en las esofagitis grado II y 90% en las esofagitis grado III.

Solo se mencionan un caso de infección, como efecto adverso. Todos los pacientes de los 2 estudios recibieron ampicilina en una dosis que variaba de 50 a 200mg/kg/día, ya que no existe controversia ni duda sobre la utilización de antibióticos en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Implicaciones para la práctica

Los esteroides muestran un efecto importante en un ensayo clínico que considera todos los eventos clínicos relevantes a la variable de impacto, como se observa en el trabajo de Bautista y no en el trabajo de Anderson para disminuir la formación de estenosis esofágica secundaria a la deglución de cáusticos.

Hasta ahora con la información documentada, la dexametasona es mas eficaz que la prednisolona en la formación de estenosis esofágica en el trabajo reseñado, sin embargo ambos autores en los dos ensayos clínicos usaron bajas dosis de prednisolona.

Es indispensable el uso de altas dosis de antibióticos para evitar las complicaciones propias de la lesión esofágica así como las infecciones sobre agregadas.

Las lesiones esofágicas grado III, provocan estenosis en la totalidad de los casos. En los pacientes clasificados como grado III que no desarrollaron estenosis los autores (Anderson y col.) admiten un posible error en la evaluación subjetiva del grado de estenosis.

Implicaciones para la investigación

Es deseable que se realicen mas ensayos clínicos evaluando la eficacia y seguridad de los esteroides y que se comparen diferentes dosis.

ÉTICA

El estudio es una revisión sistemática de la literatura por lo cual no consideramos ninguna implicación ética.

CONFLICTOS DE INTERÉS.

Los autores de esta revisión declaramos que no recibimos apoyo económico ni en especie de ningún laboratorio relacionado con los esteroides en estudio, por lo que no tenemos conflicto de interés.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima Revisión. Estados Unidos 1995; 1.CIE-10.
2. México. La Salud en las Américas, edición de 1998. Volumen II. <http://www.paho.org/Spanish/HIA1998/México.pdf>.
3. Litovitz TL, Klein-Schwarz W, Rodgers G, et al. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance Systems. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 391-452.
4. Bautista A, Estévez E, Varela Cives, Villanueva A, Tojo R, Cadranel S. A Retrospective analysis of ingestión of caustic substances by children. Ten-Year Statistics in Galicia. *Europ J Pediatr* 1997; 156: 410-414.
5. Secretaria de Salud. Programa de Acción: Investigación en Salud. Primera edición. México 2001.
6. Fuente: Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Archivo Clínico y bioestadística. Causas de accidentes, envenenamientos y violencias. Informe anual 2004.
7. Pérez-Fernández L, Cuevas Schacht F, Smith S A. Guía para estudio y tratamiento del niño que probablemente ingirió una sustancia cáustica. Análisis de 493 casos consecutivos. *Acta Pediátrica de México* 1993; 14:206-217.
8. Asociación Española de Pediatría. Protocolos AEP Gastroenterología.2007; 15: 141-152.
9. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, Chicone L, Lovejoy FH. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* 1983; 71: 767.
10. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic Ingestion: controversies and management-a review of 214 cases. *Laryngoscope* 1980; 90: 98.
11. Spain DM, Molomut N, Haber A. The effect of cortisone on the formation of granulation tissue in mice. *Am J Pathol* 1950; 26: 710-1. 2.
12. Haller JA, Bachman K. The comparative effect of current therapy on experimental caustic burns of the esophagus. *Pediatrics* 1964; 34: 236-245.
13. Webb WR, Koutras P, Ecker RR, SuGG WL. An evaluation of steroids and antibiotics in caustic burns of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1970; 9:95-99.

14. Midlekamp JN, Ferguson TB, Roper CL. The management and problems of caustic burns in children. *J thorac cardivasc Surg* 1969; 57: 533-536.
15. Hollinger, Rodney P. Lusk, Christopher G. Green. *Pediatric laryngology and bronchoesophagology. Caustic ingestion, esophageal injury and stricture* 1997; 295-304.
16. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990; 323:637.
17. Mazigh Mrad S, Boukthir S. Les oesophagites caustiques severes. Les doses elevees de solumedrol sont-elles efficaces pour prevenir les estenoses caustiques? *Le tunisie medicale* 2007; 85: 15-19.
18. Bautista A, Tojo R, Varela R, Estevez E. Effects of prednisolone and dexamethasone on alkali burns of the esophagus in rabbit. *J Pediatr Surg* 1996; 198-203.
19. Kehrl JH, Fauci SA. The clinical use of glucocorticoids. *Ann Allergy* 1983; 50: 2-10.