

Utilización del polietilenglicol con electrolitos en niños menores de 2 años. Dosificación, eficacia y tolerancia. Estudio de 35 pacientes

A. Bautista-Casasnovas¹, B. Martín-Martínez², R. de Vicente-Aguayo³, M.J. Domínguez-Otero³, I. Barros-Quintas³, E. Estévez-Martínez¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela (A Coruña).
²Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital de Terrassa. Terrassa (Barcelona). ³Servicio de Pediatría. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra)

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia, la tolerancia y la dosis óptima de polietilenglicol (PEG) 3350 con electrolitos (PEG+E) en el tratamiento del estreñimiento funcional en niños menores de 24 meses.

Pacientes y métodos: Revisamos las historias de niños con estreñimiento funcional (Roma III) tratados con PEG+E. Administramos el PEG mezclado en el biberón o con líquidos, medio sobre al día en menores de 12 meses y 1 sobre al día en mayores de 12 meses. Registramos la dosis inicial y de mantenimiento eficaz, el número de deposiciones/semana y la consistencia de las heces antes y después del tratamiento, la duración y los efectos secundarios.

Resultados: Identificamos 35 pacientes (19 niñas y 16 niños), con una media de edad de $13,64 \pm 6,10$ meses y un peso medio de $11,65 \pm 2,72$ kg. La duración media del tratamiento fue de $4,6 \pm 3,67$ meses. La dosis inicial fue de $0,43 \pm 0,26$ g/kg/día y la dosis de mantenimiento eficaz de $0,57 \pm 0,34$ g/kg/día. Observamos diferencias estadísticamente significativas en el número de deposiciones/semana y en la consistencia de las heces antes y después del tratamiento. El PEG resolvió el estreñimiento en 34 pacientes (97,14%) a las 12 semanas de tratamiento. Observamos efectos secundarios en 5 pacientes (14,2%), que se resolvieron al ajustar la dosis.

Conclusiones: La aceptación, el cumplimiento y la adherencia al tratamiento fueron muy buenos. La dosis efectiva media fue de 0,57 g/kg/día. La mejoría en el número de deposiciones por semana y en la consistencia de las heces fue muy significativa ($p < 0,001$). Los efectos secundarios se resolvieron al ajustar la dosis. El PEG+E es seguro, bien tolerado y altamente eficaz en el tratamiento del estreñimiento funcional en pacientes menores de 24 meses.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Polietilenglicol, estreñimiento funcional, seguridad, lactantes

Abstract

Title: Polyethylene glycol with electrolytes in patients younger than 2 years old. Dosage, efficacy and tolerance. Study in 35 patients

Aim: To evaluate the efficacy, tolerance and optimal dose of PEG 3350 with electrolytes for treatment of functional constipation in patients younger than 24 months.

Patients and methods: Reviewed the charts patients with functional constipation (Rome III criteria) treated with PEG orally. PEG was administered mixed in the bottle or diluted in fluids, using 1/2 sachet/day in younger than 12 months and 1 sachet/day in older than 12 months. Initial and effective maintenance dose, number of stools per week and stool consistency before and after treatment, duration and the side effects of treatment were recorded.

Results: Thirty-five patients (19 female and 16 male) were identified. Mean age was 13.64 ± 6.10 months, mean weight 11.65 ± 2.72 kg. Mean duration of treatment was 4.6 ± 3.67 months. Mean initial dose was 0.43 ± 0.26 g/kg/day and mean effective maintenance dose was 0.57 ± 0.34 g/kg/day. There was a significant difference in the number of stools per week and in the stool consistency score after treatment ($p < 0.001$). PEG relieved constipation in 97.14% of patients ($n = 34$) after 12 weeks of treatment. Adverse events included 5 patients (14.2%), resolved after adjusting the dose.

Conclusions: Acceptance, compliance and adherence of families to treatment was very good. Average effective dose was 0.57 g/kg/day. There was a significant difference in the number of stools per week and in the stool consistency score before versus after treatment ($p < 0.001$). Adverse effects were resolved after adjusting the dose. PEG with electrolytes is safe, well tolerated and highly effective in the management of constipation for patients younger than 24 months.

©2013 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Polyethylene glycol, functional constipation, safety, infants

Fecha de recepción: 12/09/13. Fecha de aceptación: 16/09/13.

Correspondencia: A. Bautista-Casasnovas. Servicio de Cirugía Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario. Avda. Victoria Míguez, s/n. Choupana. 15702 Santiago de Compostela (A Coruña). Correo electrónico: adolfo.bautista@usc.es

Introducción

El estreñimiento es una de las causas más frecuentes de consulta en pediatría, tanto en atención primaria como en atención especializada y hospitalaria.

Su presentación clínica y su evolución son muy variables. Dado que en el 90-95% de los casos el estreñimiento es de tipo funcional y de origen multifactorial, requiere un tratamiento médico continuado, habitualmente prolongado, inocuo a largo plazo y, desde luego, eficaz¹.

El polietilenglicol (PEG) en solución es un agente laxante osmótico, no absorbible por el tracto gastrointestinal. En la actualidad es el producto farmacológico más utilizado para el tratamiento del estreñimiento funcional en pediatría. La razón de esta utilización reside en su eficacia y seguridad en el tratamiento tanto de la impacción fecal como del estreñimiento funcional².

Numerosas publicaciones han confirmado la seguridad del PEG en adultos y niños, pero existen pocas publicaciones internacionales sobre su dosificación y eficacia en niños menores de 2 años³⁻¹⁰.

El objetivo de este estudio era comprobar la tolerancia, la eficacia y la dosis de mantenimiento de PEG 3350 con electrolitos (PEG+E) en el tratamiento del estreñimiento funcional en niños españoles menores de 2 años.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo-prospectivo realizado en pacientes menores de 24 meses, con estreñimiento funcional según los criterios de Roma III¹¹, tratados con PEG+E (Movicol Pediátrico®, Norgine España). Las familias de los pacientes fueron informadas y aceptaron la utilización de dicho medicamento fuera de la indicación de la ficha técnica. El PEG+E fue administrado por vía oral, en una dosis diaria de medio sobre (3,28 g de PEG) en menores de 12 meses y 1 sobre (6,56 g de PEG) en niños de 12-24 meses, ajustando la dosis posteriormente según la consistencia de las heces. Se registró la edad, el peso, el número de deposiciones pretratamiento, la consistencia inicial de las heces, la dosis inicial de PEG+E, la dosis de mantenimiento eficaz, el número de deposiciones postratamiento, la consistencia final de las heces, la duración del tratamiento y el desarrollo de efectos secundarios en los pacientes. La consistencia de las heces se puntuó según la escala de Michail et al.³ de la siguiente manera: 1, muy dura; 2, dura; 3, blanda-maleable; 4, pastosa; 5, acuosa.

Los niños fueron evaluados en la visita inicial y en las semanas 1, 4, 8 y 12 de tratamiento, cada 4 semanas hasta el alta.

No se utilizó ningún otro tipo de tratamiento por vía oral o rectal en este grupo de niños.

El PEG+E fue administrado por vía oral. En los niños más pequeños se administró mezclado en el biberón, y en los mayores de 1 año se administró 1 sobre diluido en 65 mL de agua, zumo o leche, o en su defecto, diluido en una de las tomas de biberón, siempre de un volumen mayor de 65 mL.

TABLA 1

Edad de los pacientes al inicio del tratamiento

Edad (meses)	n	%
5-6	6	17,1
6-12	7	20
12-18	10	28,6
18-24	12	34,3

Se informó a las familias de los pacientes sobre los posibles ajustes de dosis, hasta conseguir heces blandas o pastosas.

Se presentan los datos de los resultados iniciales y finales del tratamiento usando la estadística descriptiva habitual: por recuento y porcentaje para las variables cualitativas y por la media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas. Para comparar las muestras utilizamos una prueba no paramétrica, y el test de Wilcoxon para contrastar datos pareados. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas con valores de $p < 0,001$.

Resultados

Entre marzo de 2010 y julio de 2011 se trataron con PEG 3350+E 35 pacientes (19 niñas y 16 niños) menores de 24 meses, con una edad media de $13,64 \pm 6,10$ meses (rango: 5-23) al inicio del tratamiento (6 de 5-6 meses; 7 de 6-12 meses; 10 de 12-18 meses; 12 de 18-24 meses) y un peso medio de $11,65 \pm 2,72$ kg (rango: 6,8-14,6) (tabla 1).

La dosis inicial media fue de $0,43 \pm 0,26$ g/kg/día (rango: 0,20-1,90), con la que se resolvió el problema de estreñimiento en 27 pacientes (77,1%) según el control realizado en la cuarta semana. En los 8 pacientes restantes (22,8%) fue necesario incrementar la dosis inicial, obteniéndose con ello una mejoría en otros 6 pacientes. En la octava semana, el 94,28% de los pacientes (33 niños) había resuelto el estreñimiento. Un paciente evolucionó favorablemente tras 12 semanas de tratamiento, y el otro, a pesar del manejo de la dosis y de haber descartado nuevamente una patología orgánica, persistió con criterios de estreñimiento, aunque presentó mejoría clínica. Por tanto, la tasa final de buena evolución llegaría hasta 34 de los 35 pacientes (97,14%).

La frecuencia media de deposiciones antes de la terapia era de $2,34 \pm 0,98$ por semana (rango: 1-4); 20 niños (57%) realizaban 2 o menos deposiciones por semana antes de iniciar el tratamiento.

Tras el tratamiento médico con PEG 3350+E la frecuencia media de las deposiciones fue de $7,31 \pm 1,60$ por semana (rango: 3-11; $p < 0,001$).

La puntuación media para la consistencia de las heces era antes del tratamiento de $1,57 \pm 0,54$ (rango: 1-3). Casi la mitad de los pacientes ($n = 16$; 45,7%) tenía una deposición muy dura (puntuación 1). Tras el tratamiento médico la puntuación media fue de $3,34 \pm 0,58$ ($p < 0,001$); 22 pacientes (62,8%) presentaron heces blandas-maleables y 11 (31,4%) heces pastosas tras el tratamiento con PEG+E (tabla 2).

TABLA 2	Resultados. Datos estadísticos		
		Media ± DE	Rango
	Edad (meses)	13,64 ± 6,10	5-23
	Peso (kg)	11,65 ± 2,72	6,8-14,6
	Duración del tratamiento	4,6 ± 3,67 meses	3 semanas-18 meses
		Media ± DE	Media ± DE
	Dosis inicial/mantenimiento (g/kg/día)	0,43 ± 0,26	0,57 ± 0,34
		Pretratamiento	Postratamiento
	Número de deposiciones/semana	2,34 ± 0,98	7,31 ± 1,60*
	Consistencia de las heces	1,57 ± 0,54	3,34 ± 0,58*

DE: desviación estándar. *p <0,001.

Los efectos secundarios fueron leves; 5 pacientes (14,2%) presentaron una diarrea transitoria que se resolvió tras ajustar la dosis, y en 2 (5,7%) de estos 5 niños los padres describieron además un incremento del meteorismo, que cedió tras las primeras semanas de tratamiento al ajustar la dosis.

La duración media del tratamiento fue de 4,6 ± 3,67 meses (rango: 3 semanas-18 meses); 8 pacientes superaron la edad de 2 años durante el tratamiento, realizando la evaluación final en ese momento.

Discusión

El estreñimiento es un síntoma muy común en las consultas pediátricas. Es también una de las principales causas del dolor abdominal recurrente. En pediatría de atención primaria cerca del 5% de los pacientes consultan por estreñimiento, y en las consultas de gastroenterología pediátrica se calcula que 1 de cada 4 pacientes acude a la consulta por este problema¹².

En el tratamiento del estreñimiento en niños se recomienda emplear laxantes en combinación con cambios en la dieta y la modificación de determinados hábitos y comportamientos.

El tratamiento debe tener en cuenta las preferencias y las necesidades individuales del paciente y su familia. Los laxantes se utilizarán en función de la edad, el peso corporal y la gravedad del estreñimiento, lo que ayudará a alcanzar un hábito intestinal normal en estos pacientes. Se recomiendan los laxantes osmóticos por su mayor eficacia, por la facilidad de uso a largo plazo sin problemas asociados y por su seguridad¹³. Los preferidos y más utilizados en el ámbito pediátrico son el PEG y la lactulosa.

Sobre la base de revisiones sistemáticas y un metaanálisis de 4 ensayos realizados, la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) de Gran Bretaña recomienda el PEG como primera línea de tratamiento¹⁴. El PEG favorece la desimpactación, mejora la consistencia y la frecuencia de las

deposiciones, reduce el dolor en la defecación y el esfuerzo necesario y tiene menos efectos secundarios que la lactulosa^{1,14}.

Para la desimpactación, la guía NICE también recomienda el uso de PEG 3350+E para todas las edades en un régimen de dosis crecientes como tratamiento de primera línea, y si tras 2 semanas no se alcanza la desimpactación, la guía recomienda la adición de un laxante estimulante senósido, picosulfato de sodio, bisacodilo o docusato de sodio¹⁴.

El PEG es fisiológicamente inerte y no se absorbe ni metaboliza en el intestino, lo que le confiere una acción ilimitada y dosis-dependiente: a mayor dosis, mayor efecto. Carece de efectos sobre la absorción o la secreción de electrolitos y glucosa, y no se han descrito hasta el momento casos de taquifilaxia. Su perfil de seguridad como laxante ha sido avalado por diferentes publicaciones¹⁵⁻¹⁷, incluso en estudios realizados a largo plazo con controles hematológicos¹⁸⁻²⁰.

En menores de 2 años la utilización del PEG conlleva en ocasiones cierto temor. Por una parte, existe la posible dificultad para administrarlo en pacientes que reciben gran parte de su dieta en forma de biberón y, por otra parte, hasta hace poco tiempo, la utilización del PEG no estaba indicada en pacientes de 6-24 meses de edad, con lo que su uso fuera de la ficha técnica conlleva un mayor tiempo de explicación e información a los padres sobre este punto específico.

Ya el NICE, en la guía clínica sobre estreñimiento citada anteriormente, recomienda administrar PEG+E en fórmula pediátrica para niños menores de 1 año, con dosis de medio a un sobre diario, tanto para la desimpactación como para el mantenimiento¹⁴. Por otra parte, varias publicaciones han avalado su uso en niños menores de 2 años por su efectividad, seguridad y buena tolerancia³⁻⁹.

Nosotros, que controlamos numerosos pacientes estreñidos tanto en el ámbito de la atención primaria como especializada, animados por los buenos resultados obtenidos en niños mayores y avalados por las publicaciones que mostraban su eficacia también en menores de 2 años, decidimos evaluar los resultados de dicho tratamiento en este grupo de edad.

En niños lactantes la utilización de PEG+E es de fácil cumplimiento terapéutico por parte de las familias. En una dosis de medio a un sobre al día, el PEG+E es cómodo de usar, bien mezclado en el biberón de los más pequeños, o bien en yogur, zumo o con cualquier otra bebida que se administre al niño.

Hemos revisado e incluido pacientes con un rango de edad de 5-23 meses (los 6 niños menores de 6 meses incluidos tenían ya más de 5 meses en el momento del estudio), resultando una media de edad de 13,64 ± 6,10 meses. Claramente, el grupo de pacientes de nuestro estudio es de mayor edad que el de Michail et al.³, en el que el rango de edad varía de las 7 semanas a los 17 meses; lo mismo sucedía en el grupo de Dupont et al.⁴, con una media de edad de 28 meses y un rango de 19,5-33,7 meses; asimismo, en el estudio de Loening-Baucke et al.⁹ la media de edad era de 17 meses y el rango de 2-24 meses. La mayor similitud de edad la encontramos en el estudio de Loening-Baucke⁹,

TABLA 3

Dosis iniciales y de mantenimiento en diferentes estudios

Autor	Tipo de PEG	Edad	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Michail et al. ³	3350	0-18 meses	0,88 g/kg/día	0,78 g/kg/día
Dupont et al. ⁴	4000	3-36 meses 3-12 meses 13-36 meses	4-8 g/día 4 g/día 8 g/día	
Dupont et al. ⁵	4000	Grupos I y II 6-12 meses 13-36 meses	0,5 g/kg/día	73% 0,5 g/kg/día
Voskuil et al. ⁶	3350 + E	6 meses-6 años 6-15 años	2,95 g/día 5,9 g/día	5,87 g/día 5,87 g/día
Loening-Baucke et al. ⁸	3350	2-24 meses	1 g/kg/día	0,8 g/kg/día
Loening-Baucke ⁹	3350	0-24 meses		1,0 ± 0,6 g/kg/día
Gremse et al. ²¹	3350	2-16 años	10 g/m ² /día	
Pashankar et al. ¹⁸	3350	2-16,9 años	0,75 g/kg/día	0,75 g/kg/día (0,2-1,8)
Estudio actual (Bautista et al.)	3350 + E	5-24 meses	0,44 g/kg/día	0,57 ± 0,34 g/kg/día

E: electrolitos; PEG: polietilenglicol.

que describe una media de edad de $13,7 \pm 7,1$ meses para el estreñimiento crónico en niños menores de 24 meses.

En cuanto a la duración del tratamiento, en nuestra serie el rango se situó entre 3 semanas y 18 meses. En la bibliografía consultada también fue muy variable: Loening-Baucke et al.⁸ señalan un rango de 1 semana-37 meses, mientras que en el trabajo de Michail et al.³ era de 3 semanas-21 meses. El estudio de Dupont et al.⁵ estuvo limitado a 3 meses. La duración del tratamiento parece ser menor en los niños más pequeños, aunque sin datos objetivables estadísticamente en nuestra serie.

La dosis/kg de peso no es realmente útil cuando queremos indicar la cantidad de PEG que debe recibir un niño, ya que, como bien sabemos, la dosis administrada es un sobre o medio sobre aproximadamente, dado que hemos indicado como tratamiento inicial una posología de medio sobre (3,28 g de PEG) en menores de 12 meses y 1 sobre (6,56 g PEG) en los de 12-24 meses. Por ello, las dosis de inicio y mantenimiento son el resultado de dividir la cantidad de PEG+E administrado por el peso del paciente en el momento de recibir el tratamiento. Aun así, la dosis inicial en nuestra serie fue de $0,43 \pm 0,26$ g/kg/día, bastante más baja que los 0,88 g/kg/día de Michail et al.³ y que los 1,1 g/kg/día de Loening-Baucke et al.⁸, aunque en su serie incluyen también niños de más edad. En el trabajo de Dupont et al.⁵, para los grupos I y II (de 0-12 meses y 13-36 meses) las dosis fueron de 3,75 g/día (rango: 2,5-5) y 6 g/día (rango: 4-7,43), respectivamente, «alrededor» de 0,50 g/kg/día según se describe en su publicación.

La dosis de mantenimiento en nuestra serie fue de $0,57 \pm 0,34$ g/kg/día, frente a los 0,78 g/kg/día (rango: 0,26-1,26) de Michail et al.³, los 0,5 de Dupont et al.⁵ y los 0,8 de Loening-Baucke et al.⁸. En la tabla 3 se exponen las dosis iniciales y de mantenimiento en diferentes estudios.

Con la dosis inicial, en nuestra serie, más de las tres cuartas partes de los pacientes (77,1%) resolvieron el estreñimiento ya en

el control clínico realizado a las 4 semanas de terapia. En los 8 niños que no habían mejorado completamente se incrementó la dosis inicial, y en el control realizado a las 8 semanas del inicio del tratamiento 6 pacientes más habían resuelto el problema, con lo que la tasa de curación alcanzó el 94,28% de los niños (n= 33). De los 2 pacientes no respondedores, tras un nuevo incremento de la dosis, uno presentó mejoría clínica en la semana 12 y el otro continuó con criterios de estreñimiento, aunque con mejoría en cuanto a la consistencia de las heces. Por tanto, podemos considerar que a las 12 semanas del inicio del tratamiento el objetivo terapéutico se había conseguido en 34 de 35 niños (97,14%), lo que confirma que a mayor dosis de PEG+E, se presenta una mayor cantidad de agua en las heces, heces más blandas y un mayor número de deposiciones.

Si sabemos que la frecuencia de las deposiciones, o el número de deposiciones por semana, no es por sí sola y necesariamente una medida de la eficacia clínica, también debemos valorar las otras variables, como la dificultad en la deposición y la consistencia de las heces, que sí son realmente evaluables en escala numérica, sobre todo en niños mayores².

La frecuencia de las deposiciones en nuestra serie pasó de $2,34 \pm 0,98$ a $7,31 \pm 1,60$ deposiciones/semana, con una diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0,001$), al igual que sucedió en la serie de Michail et al.³.

Lo mismo sucedió con la puntuación para la consistencia de las heces, que pasó de $1,57 \pm 0,54$ antes del tratamiento a $3,34 \pm 0,58$ tras el tratamiento con PEG, con valores estadísticamente significativos, lo cual revela la efectividad del PEG+E para ablandar la consistencia fecal, incrementado la cantidad de agua en las heces, facilitando su lubricación y, secundariamente, incrementando el número de deposiciones por semana, como hemos comentado anteriormente.

En ninguno de los niños de nuestra serie fue necesario retirar el tratamiento médico con PEG+E; 5 de ellos (14,2%) presentaron

efectos adversos en forma de diarrea, y 2 de estos 5 niños experimentaron también un incremento del meteorismo, pero ambos efectos adversos desaparecieron tras ajustar la dosis a la baja. Esta incidencia de efectos secundarios es un poco menor que la descrita por Pashankar et al.¹⁸, que refieren un 19% de efectos secundarios (el 10% diarrea, el 6% flatulencia, el 2% dolor abdominal, y el 1% sed y fatiga), similares a los 5 efectos secundarios que describen Michail et al.³ (4 diarreas y 1 flatulencia) en 28 pacientes (17,8%), y claramente mayor que en la serie de Loening-Baucke et al.⁸, en la que sólo 1 de los 75 niños (1,3%) presentó diarrea, sin flatulencia, dolor abdominal ni otros síntomas acompañantes. En el estudio realizado por Candy et al.²², la tasa de efectos adversos alcanza el 64%, y los autores sólo indican que se trataba de trastornos gastrointestinales resueltos durante el estudio. De las series revisadas y nuestra propia experiencia cabe destacar que el ajuste de la dosis conlleva, en la mayoría de los casos, la desaparición de los efectos secundarios, con lo que globalmente la tolerancia al PEG ha sido muy buena.

Actualmente ya existe una gran experiencia en la utilización de PEG, con o sin electrolitos, en la literatura nacional e internacional, sin efectos adversos sistémicos ni alteraciones sobre el equilibrio hidroelectrolítico^{2-11,17,20,22,23}.

En resumen, el PEG+E ha demostrado ser muy eficaz para el tratamiento del estreñimiento funcional en niños menores de 2 años, con una dosis de mantenimiento de 0,57 g/kg/día, incrementando de forma estadísticamente significativa tanto el número de deposiciones por semana como la consistencia de las heces. El cumplimiento del tratamiento con PEG+E en niños lactantes es fácil para las familias. Se alcanzó la resolución del estreñimiento en el 94,28% de los niños a las 8 semanas y en el 97% a las 12 semanas, con una muy buena tolerancia, ya que los efectos adversos fueron escasos y reversibles con el ajuste de la dosis.

El PEG+E debe considerarse un tratamiento muy eficaz y bien tolerado, al conseguir un resultado satisfactorio en la gran mayoría de los niños menores de 2 años. ■

Bibliografía

1. Auth MK, Vora R, Farrelly P, Baillie C. Childhood constipation. *BMJ*. 2012; 345: e7309 [doi: 10.1136/bmj.e7309].
2. Savino F, Viola S, Erasmo M, Di Nardo G, Oliva S, Cucchiara S. Efficacy and tolerability of peg-only laxative on faecal impaction and chronic constipation in children. A controlled double blind randomized study vs a standard peg-electrolyte laxative. *BMC Pediatr*. 2012; 12: 178 [doi: 10.1186/1471-2431-12-178].
3. Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, Mezoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:197-199.
4. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, Morali A, Joye JP, Fiorini JM, et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: 625-633.
5. Dupont C, Leluyer B, Amar F, Kalach N, Benhamou PH, Mouterde O, et al. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42: 178-185.
6. Voskuil W, De Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Mäkel W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. *Gut*. 2004; 53: 1.590-1.594.
7. Loening-Baucke V. Polyethylene glycol without electrolytes for children with constipation and encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 372-377.
8. Loening-Baucke V, Pashankar DS, Krishna R. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for the treatment of functional constipation in infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 536-539.
9. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005; 146: 359-363.
10. Youssef NN. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr*. 2002; 141: 410-414.
11. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiou J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1.519-1.526.
12. Sánchez Ruiz F, Gilbert JJ, Bedate Calderón P, Espín Jaime B. Estreñimiento y encopresis. En: Asociación Española de Pediatría, ed. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Majadahonda-Madrid: Ergon, 2010; 53-65.
13. Bautista-Casasnovas A, Argüelles Martín F, Peña Quintana L, Polanco Allué I, Sánchez Ruiz F, Varea Calderón V. Recomendaciones para el tratamiento del estreñimiento funcional. *An Pediatr*. 2011; 74: 51.e1-e7.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Constipation in children and young people. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. CG99. 2010, updated 2012. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/constipationin-children-and-young-people-cg99>
15. Bell EA, Wall GC. Pediatric constipation therapy using guidelines and polyethylene glycol 3350. *Ann Pharmacother*. 2004; 38: 686-693.
16. Arora R, Srinivasan R. Is polyethylene glycol safe and effective for chronic constipation in children? *Arch Dis Child*. 2005; 90: 643-646.
17. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. *J Pediatr*. 2001; 139: 428-432.
18. Pashankar DS, Loening-Baucke V, Bishop WP. Safety of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 661-664.
19. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006; 118: 528-535.
20. Infante Pina D, Miserachs Barba M, Segarra Canton O, Álvarez Beltrán M, Redecillas Ferreiro S, Vilalta Casas R, et al. Seguridad y eficacia del polietilenglicol 3350 con electrolitos en el tratamiento del estreñimiento funcional en niños. *An Pediatr*. 2011; 75: 89-95.
21. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002; 41: 225-229.
22. Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethylene glycol plus electrolytes (PGE+E) followed by a double-blind comparison of PEG+E versus lactulose as maintenance therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43: 65-70.
23. Candy D, Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 156-160.