

REVISIÓN

Utilización del polietilenglicol como tratamiento en el estreñimiento funcional y la impactación fecal

Miguel Mínguez¹, Antonio López Higuera² y Javier Júdez³

¹Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Clínico de Valencia. Universidad de Valencia. Valencia. ²Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ³Gestión del Conocimiento. Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Madrid

RESUMEN

Objetivo: evaluar analítica y descriptivamente la evidencia publicada hasta la actualidad sobre el uso del polietilenglicol, solo o con electrolitos, en el tratamiento de pacientes con estreñimiento funcional.

Metodología: búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Cochrane hasta mayo de 2016 de todas las publicaciones que se ajustaran a los siguientes términos: *constipation and/or fecal impaction and (PEG or polyethylene or macrogol or movicol or idralax or miralax or transipeg or forlax or golytely or isocolan or mulytely) not colonoscopy*. Lectura crítica de los artículos seleccionados (únicamente en inglés o español) clasificando la descripción de los mismos en función de grupos de edad (adulto/edad pediátrica) y, dentro de ellos, en función de las características de los estudios (evaluación de eficacia frente a placebo, búsqueda de dosis, seguridad, comparación con otros laxantes, estudios observacionales y artículos de revisión monográficos para polietilenglicol o metaanálisis).

Resultados: se han seleccionado para análisis descriptivo 58 publicaciones; de ellas, 41 son ensayos clínicos, ocho son estudios observacionales y nueve son revisiones sistemáticas o metaanálisis. Doce ensayos clínicos evalúan la eficacia frente a placebo, ocho frente a lactulosa, seis estudio de dosis, cinco comparan entre sí el polietilenglicol con y sin electrolitos, dos comparan la eficacia con respecto a leche de magnesia y el resto de ensayos evalúan el polietilenglicol comparando con enemas (dos), ispágula (uno), tegaserod (uno), prucaloprida (uno), aceite de parafina (uno), combinaciones de fibras (uno) y *Descurainia sophia* (uno).

Conclusiones: los preparados con polietilenglicol, únicos o asociados a electrolitos, son más eficaces que el placebo en el tratamiento del estreñimiento funcional tanto en adultos como en edad pediátrica con gran seguridad y tolerancia. Constituyen el laxante osmótico más eficaz (superior a la lactulosa) y de primera línea para el tratamiento de esta afección a corto y largo plazo. En la impactación fecal son tan eficaces como los enemas, evitan la necesidad de ingreso hospitalario y son muy bien tolerados por los pacientes (fundamentalmente, en su presentación sin electrolitos).

Palabras clave: Estreñimiento funcional. Impactación fecal. Macrogol. Polietilenglicol. PEG.

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento funcional (EF), definido por los criterios de Roma (1) como un trastorno digestivo funcional de carácter crónico, supone un grave problema en la población adulta y la infantil, tanto por su prevalencia como por la disminución de la calidad de vida que comporta. Así mismo, supone un alto coste en gasto farmacéutico.

De igual forma, la impactación fecal, sobre todo en las edades extremas de la vida, puede suponer una situación que comprometa seriamente la salud del paciente, generando en ocasiones un riesgo vital.

Para tratar estas patologías se han utilizado múltiples recursos, algunos de ellos farmacológicos y otros que inciden directamente en los hábitos de vida del paciente. Sin duda, entre los primeros destaca como el más utilizado el uso de laxantes.

Los laxantes son sustancias utilizadas desde tiempos remotos para diferentes usos. Su función principal es provocar la eliminación de las heces y/o la limpieza del colon. Hoy en día su uso está indicado en diferentes situaciones: preparación del colon para la cirugía del mismo, determinadas patologías que requieren una limpieza del colon (por ejemplo, encefalopatía hepática), limpieza del colon para exploraciones radiológicas o endoscópicas y tratamiento del EF que no responde a medidas higiénico-dietéticas.

Existen laxantes de diferentes tipos: formadores de masa, emolientes, lubricantes, estimulantes o purgantes y osmóticos.

Si nos ceñimos al último grupo, los laxantes osmóticos, su mecanismo de acción consiste en que son capaces de atraer agua a la luz intestinal por un mecanismo de osmolaridad o bien impedir la absorción del líquido con el que se administran disminuyendo la consistencia de las heces, aumentando su volumen, favoreciendo el peristaltismo intestinal y, con ello, el tránsito y la eliminación de las heces.

Recibido: 10-10-2016
Aceptado: 10-10-2016

Correspondencia: Javier Júdez. Gestión del Conocimiento. Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). C/ Sancho Dávila, 6. 28028 Madrid
e-mail: jjudez@sepd.es

Mínguez M, López Higuera A, Júdez J. Utilización del polietilenglicol como tratamiento en el estreñimiento funcional y la impactación fecal. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(12):790-806.

DOI: 10.17235/reed.2016.4571/2016

Dentro de los laxantes osmóticos existen, a su vez, diferentes tipos: el citrato sódico y los fosfatos (que se administran preferentemente por vía rectal), el lactitol, la lactulosa, las sales de magnesio, las sales de cloro y los polietilenglicoles (PEG).

Los PEG, objeto de esta revisión, son polímeros de un elevado peso molecular y solubles en agua, por lo que son capaces de formar puentes de hidrógeno en la proporción de 100 moléculas de agua por cada molécula de PEG. De esta forma, la hidratación resultante del contenido del colon facilita el tránsito del mismo y disminuye el dolor defecatorio de manera dosis-dependiente. El macrogol es la denominación común internacional (DCI o INN, por sus siglas en inglés) utilizada para referirse al PEG. El PEG (macrogol) puede utilizarse en dos presentaciones diferentes: PEG 3350 y PEG 4000. A su vez, el PEG 3350 existe en dos formas, el PEG 3350 puro y el PEG 3350 al que se añaden electrolitos (PEG + E) como bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y sulfato de sodio en concentraciones variables, con lo que se pretende evitar la posible deshidratación causada por un efecto diarreico severo. Se ha realizado una revisión de los artículos publicados sobre PEG que evalúan la eficacia del mismo en el tratamiento del EF en adultos, así como en edad pediátrica en niños con EF o impactación fecal, hasta mayo de 2016.

la iniciativa Cochrane. Los términos de búsqueda han sido: *constipation and/or fecal impaction and (PEG or polyethylene or macrogol or movicol or idralax or miralax or transipeg or forlax or golytely or isocolan or mulytely) not colonoscopy*. Se han seleccionado los estudios que han realizado un diagnóstico de estreñimiento basado en criterios de Roma I, II o III o, previamente a estos, en criterios clínicos que han excluido como causa enfermedades orgánicas (neurológicas, endocrinas, etc.), fármacos (opiáceos) o asociados a síndrome de intestino irritable. Así mismo, se han incluido exclusivamente estudios en pacientes en edad pediátrica que utilizaban criterios diagnósticos de estreñimiento funcional y/o de impactación fecal. Se ha excluido específicamente el uso de PEG para preparación del colon en cualquiera de los usos habituales (cirugía, endoscopia, radiología, etc.). Únicamente se han evaluado las publicaciones en inglés o español, excluyendo los resúmenes de congresos científicos. Dado que no se trata de un estudio analítico comparativo de resultados cuantitativos (metaanálisis), se han evaluado, además de los ensayos clínicos aleatorizados que compararan PEG con placebo o laxantes, estudios abiertos de eficacia del PEG observacionales prospectivos o retrospectivos, artículos de revisión y metaanálisis que analizan la eficacia del PEG en el tratamiento del estreñimiento funcional o de la impactación fecal en pediatría.

MÉTODOS

Revisión de la literatura

Las bases de datos empleadas para la búsqueda bibliográfica han sido MEDLINE, EMBASE y las pertenecientes a

Evaluación de las publicaciones y análisis

Los revisores, de forma independiente, han realizado la búsqueda en las bases de datos y se ha seguido el proceso reflejado en la figura 1, que ha llevado al análisis de 58 artículos (Tabla I). Dichos artículos han sido leídos críticamente,

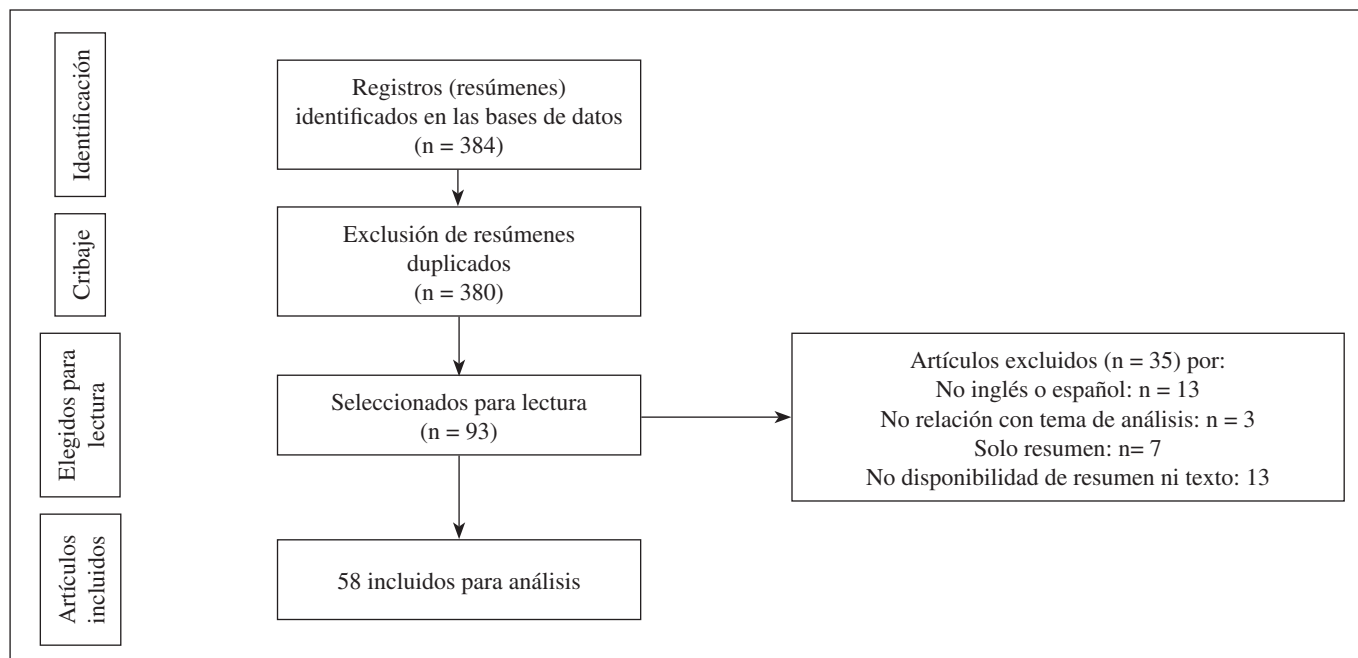


Fig. 1. Flujo de selección de estudios.

Tabla I. Características de los estudios seleccionados

Comparación	Número de estudios	Total pacientes	Pacientes con PEG	Pacientes comparador	Referencias
PEG o PEG + E/placebo*	12	1.099	799	551	(2-11,28,29)
PEG o PEG + E/lactulosa	8	761	402	396	(26,27,30-35)
PEG/PEG + E	5	532	269	263	(12,13,36,37,58)
PEG/leche de magnesia	2	168	85	83	(38,39)
PEG + E/ispágula	1	126	63	63	(14)
PEG/tegaserod	1	234	118	116	(15)
PEG + E/prucaloprida	1	236	120	116	(16)
PEG/aceite de parafina	1	158	80	78	(40)
PEG/ <i>Descurainia sophia</i>	1	120	60	60	(41)
PEG/enemas	2	169	83	86	(55,56)
PEG/fibras	1	100	50	50	(42)
PEG comparación dosis	6	604*	421	268	(6,10,12,43,44,57)
PEG o PEG + E observacional	8	599	599	-	(17-20,33,47,48,59)
Revisiones y metaanálisis	9				(21-25,51-54)

PE + E: PEG más electrolitos. Algunos estudios son cruzados, por lo que el número total no siempre es la suma de los estudios comparativos. *Uno de los estudios compara diferentes dosis frente a placebo.

evaluando el tipo de diseño del estudio, el número de sujetos incluidos, la intervención realizada por los autores, los instrumentos de medida y las variables incluidas en cada estudio.

Publicaciones en edad adulta (Tabla II)

Se han evaluado un total de 26 artículos: 17 ensayos clínicos (2-16), cuatro estudios observacionales (17-20), dos revisiones (21,22) y tres metaanálisis (23-25).

Todos los estudios comparativos con placebo (n = 10) fueron aleatorizados (11), en nueve se utilizó el doble ciego (2-7,9-11) y en cinco el diseño fue cruzado (2-4,6,9). La duración de los estudios fue muy variable (5 días-6 meses), siendo la mayoría de ellos menor de 12 semanas (n = 7). Los dos estudios comparando el PEG con la lactulosa fueron aleatorizados (26,27), ninguno doble ciego, y la duración de ambos fue de cuatro semanas. En el análisis de comparación entre PEG frente a PEG + E los dos estudios fueron aleatorizados, doble ciego y con una adecuada descripción de la metodología utilizada (12,13). En tres estudios se compara PEG con tegaserod (15), prucaloprida (16) e ispágula (14); los tres son aleatorizados, paralelos, con buena descripción de la metodología.

Edad pediátrica

Estreñimiento funcional (Tabla III)

Se han evaluado un total de 28 artículos, 17 ensayos clínicos (28-44), seis estudios observacionales, cuatro pros-

pectivos (45-48) y dos retrospectivos (49,50), así como dos revisiones (51,52) y tres metaanálisis (25,53,54). Únicamente se han evaluado dos ensayos clínicos frente a placebo (28,29) aleatorizados, uno doble ciego y cruzado (28). Seis ensayos han comparado PEG con lactulosa, cuatro de ellos doble ciego (31-33,35) con dosis, fórmulas y duración diferentes. Hay dos ensayos aleatorizados no ciegos que comparan PEG con leche de magnesia (38,39). Hay dos análisis comparativos entre PEG y PEG + E (36,37), uno de ellos ciego aleatorizado (36). Los estudios abiertos observacionales tienen una duración variable (0-37 meses) con métodos en los que destaca la variabilidad en las dosis (45-50). Se incluye un ensayo que compara la eficacia de PEG con aceite de parafina (40) y otro con *Descurainia sophia L.* (41), ninguno ciego.

Impactación fecal (Tabla IV)

Se han evaluado un total de seis artículos: tres ensayos clínicos (55-57) y tres estudios observacionales (uno prospectivo [33] y dos retrospectivos [58,59]).

ESTUDIOS DE EFICACIA EN LA POBLACIÓN ADULTA

Los trabajos analizados en este grupo de edad muestran una gran variabilidad en cuanto al diseño, metodología y tamaño de la muestra (Tabla II). Se han dividido los estudios en función de la existencia o no de fármaco de comparación.

Tabla II. Estudios con PEG/PEG + E en población adulta con estreñimiento funcional

Autores/ref./año	Tratamiento/n/dosis día	Comparador/n	Duración	Diseño	Resultados
Andorsky and Goldner 1990 (2)	PEG + E/16/8-16 oz	Placebo/16	2 x 5 días	Doble ciego/cruzado, aleatorizado	Mayor número deposiciones/semana PEG frente a placebo, 7,75 ± 4,55 frente a 4,88 ± 2,62 p < 0,01
Baldonado et al. 1991 (3)	PEG 3350 + E/34/30 g	Placebo/34	2 x 8 días	Doble ciego/cruzado, aleatorizado	Mayor número deposiciones/semana PEG frente a placebo, 5,53 frente a 12,13 p < 0,01
Klauser et al. 1995 (4)	PEG 4000/8/60 g	Placebo/8	2 x 6 semanas	Doble ciego/cruzado, aleatorizado	Mayor número deposiciones/semana PEG frente a placebo, 3 frente a 11 p < 0,01
Corazzari et al. 1996 (5)	PEG + E/25/29,2 g	Placebo/23	8 semanas	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado	Mayor número deposiciones/semana PEG frente a placebo, 4,8 ± 2,3 frente a 2,8 ± 1,6 p < 0,002
Di Palma et al. 1999 (6)	PEG 3350/85 6 g 12 g 17 g 34 g	Placebo/50/35	3 x 10 días	Doble ciego/cruzado, aleatorizado	Mayor número deposiciones/semana PEG frente a placebo, 3,2-5,6 frente a 3,2-4,1
Corazzari et al. 2000 (7)	PEG + E/33/29,2 g	Placebo/37	20 semanas	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado	Mayor número deposiciones/semana PEG frente a placebo, 7,4 frente a 5,4
Di Palma et al. 2000 (8)	PEG 3350/80/17 g	Placebo/71	2 semanas	Multicéntrico, ciego, aleatorizado	Mayor número deposiciones/semana PEG frente a placebo, 4,5 frente a 2,7 p < 0,01
Cleveland et al. 2001 (9)	PEG 3350/23/17 g	Placebo/23	2 x 2 semanas	Doble ciego cruzado, aleatorizado	Mayor número deposiciones/semana PEG frente a placebo, 7,0 frente a 3,6 p < 0,0001
Di Palma et al. 2002 (10)	PEG 3350/18 diferentes dosis 6: 51 g 6: 68 g 6: 85 g	Placebo/6	Una toma, control durante 2 días	Doble ciego, aleatorizado	Menor tiempo en presentar la primera y segunda defecación satisfactoria La dosis de 68 g resultó ser la más eficaz y satisfactoria en la primera (14,8 ± 9,05) y segunda deposición (19,2 ± 11,3)
Di Palma et al. 2007 (11)	PEG 3350/204/17 g	Placebo/100	6 meses	Multicéntrico doble ciego, aleatorizado	Mayor % de pacientes con más de 3 deposiciones/semana en PEG frente a placebo (52% frente a 11%)
Attar et al. 1999 (26)	PEG 3350 + E/60/13-39 g	Lactulosa/55	4 semanas	Multicéntrico, aleatorizado	Número de deposiciones/día PEG 1,3 ± 0,7/LC 0,9 ± 0,6 p < 0,005
Bouhnik et al. 2004 (27)	PEG 4000/32/10-30 g	Lactulosa/33	4 semanas	Multicéntrico, aleatorizado, grupos paralelos	Número de deposiciones/semana PEG 8,8/LC 7,8
Chaussade y Minic. 2003 (12)	PEG + E/137 AD: 11,8 g/69 BD: 5,9 g/65	PEG/132 AD: 20 g/67 BD: 10 g/65	4 semanas	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos	Todos los grupos mejoran respecto a basal, sin DS entre ellos
Seinela et al. 2009 (13)	PEG + E/32/6-24 g	PEG/30	4 semanas	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos	Los dos grupos mejoran respecto a basal, sin DS entre ellos

(Continúa en la siguiente página)

Tabla II (Cont.). Estudios con PEG/PEG + E en población adulta con estreñimiento funcional

Autores/ref./año	Tratamiento/n/dosis día	Comparador/n	Duración	Diseño	Resultados
Di Palma et al. 2007 (11)	PEG/18/17 g	Tegaserod/16	4 semanas	Multicéntrico, aleatorizado abierto, grupos paralelos	Número de deposiciones/semana PEG 10,4/TG 8,5 p < 0,01
Cinca et al. 2013 (16)	PEG + E/120/26 g	Prucaloprida/16	4 semanas	Doble ciego, enmascarado, aleatorizado, grupos paralelos	Número de deposiciones/semana PEG 3,2/PR 2,2 p < 0,01
Wang et al. 2004 (14)	PEG + E/63/27,6 g	Ispágula/63	2 semanas	Abierto, aleatorizado, grupos paralelos	Número de deposiciones/semana PEG 8,5/IPG 5,72 p < 0,005
Culbert et al. 1998 (17)	PEG + E/16/110 g/día	Ninguno	3 días	Unicéntrico, prospectivo, observacional	Eficacia desimpacción en estreñidos funcionales graves a los tres días de tratamiento 81,3%
Tran y Di Palma 2005 (19)	PEG/50/17 g	Ninguno	2 semanas de tratamiento y 4 semanas sin tratamiento	Unicéntrico, abierto	Eficacia de PEG en conseguir más de 3 deposiciones/semana en el 83,4% a los 14 días A los 30 días sin PEG el 61,7% de pacientes precisaron laxantes
Chen et al. 2005 (18)	PEG + E/56/110,4 g/día	Ninguno	3 días	Multicéntrico, prospectivo, observacional	Eficacia desimpacción en estreñidos funcionales graves a los tres días de tratamiento 89,3% (IC 95%: 75,3-94,4%)
Di Palma et al. 2007 (20)	PEG 3350/311/17 g	Ninguno	12 meses	Multicéntrico, prospectivo observacional	Eficacia y seguridad No se detectan alteraciones en electrolitos en sangre No taquiflaxia Diarrea, heces blandas y náuseas, efectos secundarios más frecuentes

PEG: polietilenglicol; N: número de pacientes; LC: lactulosa; E: electrolitos; D: dosis; DS: diferencias significativas; TG: tegaserod; PR: prucaloprida; AD: alta dosis; BD: baja dosis; IC: intervalo de confianza.

Tabla III. Estudios con PEG/PEG + E, en población pediátrica con estreñimiento crónico funcional

Autores/ref./año	Tratamiento/n/dosis	Comparador/n	Duración	Diseño	Resultados
Thomson et al. 2007 (28)	PEG + E/51 Dosis variable por edad y días entre 6,9 g y 62,1 g	Placebo/51	2 semanas	Doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, cruzado	Número deposiciones/semana Mayor número de deposiciones PEG + E 3,12 ± 2,05 frente a placebo 1,45 ± 1,20 p < 0,001 (semana 2)
Nurko et al. 2008 (29)	PEG/79; 3 grupos y 3 dosis (0,2, 0,4, 0,8 g/kg/día)	Placebo/24	2 semanas	Doble ciego, multicéntrico, aleatorizado controlado, evaluación dosis	Número deposiciones semana Mayor número de deposiciones en diferentes dosis PEG respecto placebo semana 2
Savino et al. 2012 (36)	PEG + E/42/según edad 6,9-27,6 g/día	PEG/49/0,7g/kg/día	2 meses	Ciego aleatorizado controlado	Número deposiciones semana PEG frente a PEG + E 9,2 frente a 7,8 p < 0,025
Llerena et al. 2015 (37)	PEG + E/32 Impactación fecal: 1,5-2 g/kg/día Estreñimiento: 0,4-1 g/kg/día	PEG/30 Impactación fecal: 1,5-2 g/kg/día Estreñimiento: 0,4-1 g/kg/día	3 meses	Abierto, observacional, grupos paralelos	Número deposiciones semana PEG + E 5,45 ± 7 frente a 4,67 ± 4 p = 0,28
Gremse et al. 2002 (30)	PEG/37/1,3/kg/día	Lactulosa	2 semanas	Prospectivo, abierto, cruzado	Número deposiciones semana PEG 14,8 ± 1,4 frente a lactulosa 13,5 ± 1,5 P NDS
Voskuij et al. 2004 (31)	PEG/46 6 meses-6 años: 2,95 g/día > 6 años: 6 g/día	Lactulosa/45	2 meses	Doble ciego, aleatorizado, grupos paralelos	Número deposiciones semana Mejoría en ambos vs basal p < 0,01 Mejoría en el % de eficacia en el grupo de PEG frente a lactulosa (56% vs 29%)
Dupont et al. 2005 (32)	PEG/51 4-8 g/día	Lactulosa/45	3 meses	Doble ciego, multicéntrico, enmascarado, aleatorizado	Número deposiciones semana Mejoría en ambos
Candy et al. 2006 (33)	PEG + E/27 Dosis tras desimpactación: 12,51 ± 5,65	Lactulosa/26	3 meses	Doble ciego, aleatorizado	Número deposiciones semana PEG + E 9,4 frente a lactulosa 5,9 p < 0,007
Wang et al. 2012 (34)	PEG 4000/105	Lactulosa/111	2 semanas	Ciego, aleatorizado	Media deposiciones semana PEG 7 frente a lactulosa 6 DS
Treepongkaruna et al. 2014 (35)	PEG 4000/44 8 g/día	Lactulosa/44	4 semanas	Doble ciego, aleatorizado	Número deposiciones día PEG 1,1 ± 0,55 frente a lactulosa 0,8 ± 0,41
Loening-Baucke y Pashankar 2006 (38)	PEG/39 0,7 g/kg/día	Leche de magnesio/40	12 meses	Aleatorizado abierto	Eficacia, seguridad y tolerancia Número deposiciones semana No diferencias entre tratamientos, mejor tolerancia PEG
Ratanamongkol et al. 2009 (39)	PEG 4000/46 0,5 g/kg/día	Leche de magnesio/43	4 semanas	Aleatorizado, controlado	Porcentaje de pacientes que mejoran con PEG (91%) frente a LM (65%) es superior y mejor tolerado p < 0,003

(Continúa en la siguiente página)

Tabla III (Cont.). Estudios con PEG/PEG + E, en población pediátrica con estreñimiento crónico funcional

Autores/ref./año	Tratamiento/Dosis	Comparador/h	Duración	Diseño	Resultados
Rafati et al. 2011 (40)	PEG/80/1-1,5 g/kg/día	Aceite de parafina (AP)/78	4 meses	Prospectivo, aleatorizado	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Ambos tratamientos igualmente efectivos respecto a basal Pre PEG 1,6 ± 0,8 PEG 7,0 ± 3,8 Pre AP 1,4 ± 0,5 AP 6,3 ± 3,1 Más efectos secundarios en AP
Nimrauzi et al. 2015 (41)	PEG/53/0,4 g/kg/día	Descurainia sophia L. (D. sophia)/56	8 semanas	Prospectivo, aleatorizado	Mejoría respecto al basal en número deposiciones/semana Ambos tratamientos igualmente efectivos respecto a basal PrePEG y pre D. sophia, sin DS entre ambos laxantes
Quitadamo et al. 2012 (42)	PEG + E/50/0,5 g/kg/día	Combinación (fibra de acacia y de ispágula con fructosa)/50	2 meses	Aleatorizado, controlado grupos paralelos	Número deposiciones semana No diferencias entre tratamientos PEG + E 1,9 ± 0,6 frente a FAIF 1,7 ± 0,6 p=0,427
Pashankar y Bishop 2001 (45)	PEG/24 Dosis inicial 1 g/kg/día incrementando hasta conseguir dos deposiciones día	Ninguno	2 meses	Observacional, prospectivo	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Pre-PEG 2,3 ± 0,4 frente a PEG 16,9 ± 1,6 p < 0,0001 La dosis media efectiva fue de 0,84 g/kg/d (rango, 0,27-1,42 g/kg/día)
Pashankar et al. 2003 (46)	PEG/43 EF/31 EF y encopresis 0,8 g/kg/día	Ninguno	3-30 meses	Observacional, prospectivo	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Pre-PEG 3 ± 0,5 frente a PEG 12,5 ± 1,5 p < 0,001
Loening-Baucke et al. 2004 (49)	PEG corto plazo (CP)/71 largo plazo(LP)/47 1 g/kg/día	Ninguno	1-4 meses 6-37 meses	Observacional retrospectivo	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Pre PEG 4,2 ± 3,9 frente a PEG (CP) 11,2 ± 6,8 p < 0,01 PEG (LP) 8,7 ± 3,3 p < 0,05
Michail et al. 2004 (50)	PEG/28 Dosis media inicial 0,88 g/kg/día (rango, 0,26-2,14 g/kg/día) Dosis de mantenimiento efectiva 0,78 g/kg/día (rango, 0,26-1,26 g/kg/día)	Ninguno	0-21 meses	Observacional retrospectivo	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Pre PEG 2,2 ± 1 frente a PEG (CP) 8,4 ± 2,5 p < 0,001

(Continúa en la siguiente página)

Tabla III (Cont.). Estudios con PEG/PEG + E, en población pediátrica con estreñimiento crónico funcional

Autores/ref./año	Tratamiento/n/dosis	Comparador/n	Duración	Diseño	Resultados
Dupont et al. 2006 (32)	PEG 4000/4 grupos por edad (n = 96) 4 grupos de edad; cada grupo se divide en dosis sencilla o doble: 2,5 g o 5 g 4 g o 8 g 8 g o 16 g 16 g o 32 g	PEG 4000 / diferentes dosis	3 meses	Aleatorizado (dosis), prospectivo	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Pre PEG 2-3 vs PEG (CP) 9-11 p < 0,0001 Mejor dosis sencilla (0,5 g/kg/día)
Hardikar et al. 2007 (47)	PEG + E/68/dosis por edad 2-6 años: 6,563 g tres dosis/día 7-11 años: 6,563 g 4 dosis/día	Ninguno	12 semanas	Abierto, prospectivo, unicéntrico, observacional	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Pre PEG + E 1,4 ± 0,55 frente a PEG + E 7,1 ± 3,45 p < 0,0001
Infante Pina et al. 2011 (48)	PEG + E/15 Dosis media 0,44 g/kg/día	Ninguno	4 semanas	Prospectivo, observacional	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Pre PEG + E 2,46 ± 0,71 frente a PEG + E 5,29 ± 1,68 p < 0,001
Dziechciarz et al. 2015 (44)	PEG /45 0,3 g/kg/día	PEG/45 0,7 g/kg/día	6 semanas	Prospectivo, abierto, aleatorizado	Mejoría respecto al basal en número deposiciones semana Ambas dosis igualmente efectivas respecto a prePEG

PEG: polietilenglicol; N: número de pacientes; LC: lactulosa; E: electrolitos; D: dosis; DS: diferencias significativas; NDS: no diferencias significativas; LM: leche de magesia; FALF: fibra de acacia con ispágula y fructosa; AP: aceite de parafina.

Tabla IV. Estudios con PEG/PEG + E, en población pediátrica con impactación fecal

<i>Autores/ref./año</i>	<i>Tratamiento/n/dosis</i>	<i>Comparador/n</i>	<i>Duración</i>	<i>Diseño</i>	<i>Resultados</i>
Youssef et al. 2002 (57)	PEG/40/dosis diferentes: 0,25, 0,5, 1, 1,5 g/kg/día	PEG diferentes dosis	3 días	Prospectivo, doble ciego aleatorizado	Eficacia en resolución de la desimpactación: PEG (AD) 95% frente a PEG (BD) 55% p = 0,005
Candy et al. 2006 (33)	PEG + E/63 Dosis: 2-4 años: 13,8-55,2 g 5-11 años: 27,6-82,8 g	Ninguno	Resolución desimpactación en 7 días	Prospectivo, abierto	Eficacia en resolución de la desimpactación: 92%
Bekkali et al. 2009 (55)	PEG/44/1,5 g/kg/día 6 días	Enemas/46	6 días	Prospectivo, aleatorizado, abierto	Eficacia en resolución de la desimpactación: PEG 68% frente a enemas 80% p = 0,25
Miller et al. 2012 (56)	PEG/39	Enemas/40	3 días	Prospectivo, aleatorizado, abierto	Eficacia en resolución de la desimpactación: PEG 38% frente a enemas 74% p = 0,05
Boles et al. 2015 (58)	PEG + E/23/> 0,8 g/k/día El 78% de los pacientes precisó sonda nasogástrica para administrarlo	PEG/28/> 0,8 g/k/día Ningún paciente precisó sonda nasogástrica	Resolución desimpactación	Retrospectivo, observacional	Eficacia en resolución de la desimpactación similar PEG + E 87% frente PEG 86% Menos efectos secundarios en PEG (p < 0,001)
Jordan-Ely et al. 2015 (59)	PEG + E/asociado a picosulfato sódico en 44 pacientes Dosis diferentes 7 días Día 1 inducción con 78-103 g de PEG + E	Ninguno	Resolución desimpactación y evaluación en 8 meses de seguimiento	Retrospectivo observacional	Eficacia en resolución de la desimpactación: 100% a los 7 días

PEG: polietilenglicol; N: número de pacientes; LC: lactulosa; E: electrolitos; D: dosis; DS: diferencias significativas; AD: alta dosis; BD: baja dosis.

PEG frente a placebo

Todos los estudios que han evaluado la eficacia de PEG frente a placebo, no sin cierta heterogeneidad, demuestran una superioridad significativa en cuanto al número de deposiciones, menor esfuerzo defecatorio, menor necesidad de laxantes de rescate y menor número de abandonos en los pacientes que toman PEG.

Estudios de eficacia a corto plazo

Inicialmente, se evaluó la eficacia con estudios cruzados de corta duración (5-8 días), observando mediante diarios defecatorios un aumento significativo del número de deposiciones y una disminución de la consistencia de las heces en los grupos tratados con PEG sin efectos secundarios destacables (2,3). Resultados similares se obtuvieron a las dos semanas de 17 g/día de PEG 3350 (8,9) y a las cuatro semanas (19). Además, se detectó que el beneficio se perdía rápidamente tras suprimir el PEG.

La eficacia de dosis altas de PEG para conseguir la desimpactación fecal en pacientes adultos con EF ha sido

demostrada en dos estudios con PEG + E 110 g/día durante tres días consecutivos (17,18). A las 72 horas, el 81,3% (IC 95%; 77,4-95,6%) (17) y el 89,3% (IC 95%; 75,3-94,4%) (18) de los pacientes tratados había conseguido desimpactarse sin efectos secundarios y la mayoría experimentaba mejoría en cuanto al número, consistencia y facilidad de las deposiciones al segundo día.

Estudios de eficacia a largo plazo

La eficacia y seguridad a largo plazo del PEG 3350, 17 g/día fue evaluada durante seis meses en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado frente a placebo en grupos paralelos (11), en el que el objetivo primario fue el éxito del tratamiento aplicando criterios de mejoría de Roma muy específicos durante el 50% de las semanas de tratamiento. El 52% del grupo con PEG frente al 11% del placebo (p < 0,001) alcanzó este objetivo. A lo largo del estudio se objetivó que la diferencia a favor del PEG se producía ya en el primer mes, alcanzaba el máximo en el mes dos y se mantenía de forma continuada durante los seis meses, mejorando la percepción subjetiva

de estreñimiento y el número global de deposiciones a la semana (satisfactorias y espontáneas) ($p < 0,001$). La presencia de náuseas, diarrea, heces líquidas y flatulencia fue mayor en el grupo tratado con PEG (40% frente a 25%, $p < 0,01$), no detectando cambios en los parámetros analíticos sanguíneos analizados. El mismo grupo de trabajo, en un estudio multicéntrico abierto a un año (20), obtiene resultados similares y concluye que el fármaco es seguro en tratamientos prolongados y que la respuesta es mantenida en el tiempo.

PEG frente a lactulosa

En 1999, Attar y cols. (26) analizaron la eficacia del PEG 3350 con electrolitos frente a lactulosa en un estudio multicéntrico, aleatorizado no ciego, en el que 60 pacientes tomaron PEG (13 g) y 55 pacientes lactulosa (10 g) durante cuatro semanas. El grupo con PEG presentó un mayor número de deposiciones a la semana (1,3 frente a 0,9, $p < 0,005$) respecto al de lactulosa y un descenso significativo del esfuerzo defecatorio (0,5 frente a 1,2, $p < 0,0001$). Además, el grado de satisfacción también fue superior en el grupo con PEG (7,4 frente a 5,2, $p < 0,01$). La tolerancia fue similar en ambos grupos, pero la severidad del gas fue inferior en el grupo con PEG (3,8 frente a 9,2, $p = 0,01$). En las dos semanas últimas del estudio (cuando el paciente podía ajustar la dosis) el número de tomas con PEG (1,6 de media) fue inferior al de lactulosa (2,1 de media), $p < 0,001$.

Posteriormente, en 2004, Bouhnik y cols. (27) publicaron un estudio prospectivo, aleatorizado con grupos paralelos, comparando la eficacia y tolerancia del PEG 4000 ($n = 32$) frente a la lactulosa ($n = 33$). El diseño del estudio fue complejo: en la primera semana los pacientes tomaban una dosis fija de 20 g de PEG o lactulosa; en la segunda semana, según eficacia y tolerancia, los pacientes podían elegir cambiar la dosis de 10 hasta 30 g; y en las dos últimas semanas debían tomar la dosis que habían elegido la segunda semana. Además, se recogieron muestras de heces para estudio bacteriológico los días 1, 21 y 28. No se observó ninguna diferencia en la frecuencia de las deposiciones, en las características de las mismas ni en los síntomas percibidos por el paciente entre ambos grupos, y desde el punto de vista bacteriológico se detectaron indicios de que la lactulosa se comportaba como un prebiótico y el PEG disminuía la fermentación colónica.

PEG frente a tegaserod

Un trabajo multicéntrico aleatorizado, no ciego, del año 2007 (15) comparó la eficacia y seguridad del PEG 3350 a dosis de 17 g/día (118 pacientes) con respecto a tegaserod a dosis de 6 mg/dos veces día (116 pacientes) durante cuatro semanas. El PEG fue más eficaz que el tegaserod

respecto al objetivo primario (mejoría $\geq 50\%$ de los criterios de Roma durante las semanas de tratamiento); 50% PEG frente a 31% tegaserod, $p < 0,003$. Los pacientes con PEG presentaron más deposiciones por semana respecto a aquellos con tegaserod (7,7 frente a 4,9, $p < 0,01$) y cinco pacientes abandonaron el tratamiento con tegaserod mientras que ninguno con PEG lo abandonó. La cefalea fue el efecto secundario mayor, únicamente observado en el grupo con tegaserod (6%). El tegaserod fue retirado de la comercialización en varios países por la aparición de efectos secundarios cardiovasculares.

PEG + E frente a prucaloprida

El único estudio publicado es un ensayo clínico aleatorizado unicéntrico, doble ciego con doble enmascaramiento, que comparó, en mujeres con EF, PEG 3350 + E a dosis de 26 g/día (120 pacientes) con prucaloprida a dosis de 1-2 mg (116 pacientes) durante 28 días (16). El objetivo primario del estudio era evaluar la proporción de pacientes que presentaban más de tres deposiciones espontáneas completas en la última semana del tratamiento. El análisis de los resultados demostró que en la semana 4 el 66,7% del grupo con PEG y el 56% del grupo de prucaloprida cumplían los criterios de mejoría ($p = 0,13$), siendo el diferencial de un 10% a favor del grupo con PEG. Sin embargo, en el análisis de cada una de las tres semanas el grupo con PEG tenía una respuesta significativamente superior al grupo con prucaloprida. Además, en los objetivos secundarios el análisis semanal demostró que el grupo con PEG presentó menor esfuerzo defecatorio, menor sensación de evacuación incompleta y las heces tenían un valor según la escala de Bristol superior respecto al grupo con prucaloprida. En ambos grupos, sin diferencias significativas, disminuyó el tiempo de tránsito colónico.

PEG + E frente a ispágula

El único ensayo clínico que analiza la eficacia comparativa entre ambos preparados fue un estudio aleatorizado, no ciego, de dos grupos paralelos (63 pacientes en cada uno) tomando PEG + E 13,8 g/dos veces al día o ispágula 3,5 g/dos veces al día durante dos semanas (14). Los pacientes que tomaron PE + E presentaron un incremento significativamente mayor del número de defecaciones respecto al estado basal que el grupo con ispágula (de $1,18 \pm 0,77$ a $7,95 \pm 3,49$ frente a un incremento de $1,33 \pm 0,68$ a $5,33 \pm 2,81$) en la primera semana y hasta $8,48 \pm 3,55$ frente a $5,71 \pm 2,49$ en la segunda semana ($p < 0,001$). A las dos semanas, el 87,3% de pacientes con PEG + E había normalizado las defecaciones, frente al 66,7% de los pacientes con ispágula. En ambos grupos no se observaron efectos adversos ni cambios en los resultados de análisis de sangre.

Comparación de diferentes preparaciones de PEG entre sí

Dos estudios analizan la eficacia de las dos presentaciones de PEG. El primero, de 2003, es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en pacientes ambulatorios con EF a los que se administra 5,9-11,8 g de PEG 3350 + E o 10-20 g de PEG 4000 durante un mes (12). No se obtuvieron diferencias significativas entre ambas preparaciones. Otro estudio (13) comparaba PEG 4000 frente a PEG + E en pacientes con EF de edad avanzada (ingresados en diez instituciones de Finlandia) durante un periodo de cuatro semanas a dosis variable (desde 12 g dos veces día hasta 12 g días alternos). Se observó que ambos preparados eran igual de eficaces, seguros y bien tolerados y que puede pasarse de ingerir un preparado a otro sin pérdida de eficacia. La única diferencia no significativa se encontró en la evaluación del sabor, de manera que el 31% de los pacientes del grupo isotónico consideró que el sabor de la suspensión era mala o muy mala respecto al 12% del grupo tratado con hipotónico ($p < 0,1$).

Análisis de estudios de revisión y metaanálisis

Se han evaluado cinco trabajos de revisión que valoran hasta el momento de su publicación los ensayos clínicos de calidad realizados en adultos con PEG.

El primero de ellos es una revisión sistemática de Ramkumar y Rao en 2005 (21) en la que se analizan ocho estudios que cumplían como criterio de inclusión ser ensayos clínicos aleatorizados en pacientes adultos. Los autores evalúan y clasificaban con grados de recomendación y nivel de evidencia (USPSTF). Cinco de los estudios analizados son ensayos de PEG frente a placebo, uno frente a lactulosa, otro evalúa lactulosa y PEG en estreñimiento inducido por opiáceos y el último compara dos formulaciones de PEG entre sí (PEG frente a PEG + E). Concluye la revisión que la administración de PEG en el EF es eficaz con escasos efectos secundarios y discretamente mejor que la lactulosa, siendo más costo-efectiva que esta. Por ello le otorgan un nivel de evidencia 1 con un grado de recomendación A.

Lee-Robichaud y cols., en una revisión Cochrane de 2010, analizan en un metaanálisis los ensayos clínicos publicados entre 1997 y 2007 que evalúan comparativamente las soluciones de PEG con la lactulosa en el tratamiento del EF (23). Revisan diez ensayos (cuatro en adultos) que incluyen un total de 868 pacientes. Concluyen que el PEG es superior a la lactulosa en resultados de incremento en el número de defecaciones por semana, forma de las heces, disminución del dolor abdominal y reducción de necesidad de laxantes asociados.

Belsey, en 2010, utilizando las principales bases de datos, recopiló un total de 63 estudios, reducidos a 20 con filtros de criterios de inclusión, todos ellos en adultos (24).

Realizó un metaanálisis cuantitativo con diferentes evaluaciones en función de la calidad de los estudios analizados y objetivó que los pacientes tratados con PEG tienen un incremento en el número de defecaciones por semana respecto al placebo de 1,98 defecaciones/semana ($p < 0,0003$) (todos los estudios), 2,34 defecaciones/semana en los estudios de alta calidad ($p < 0,0001$) y, respecto a la lactulosa, 1 defecación/semana en todos los estudios y 1,65 defecaciones/semana respecto a estudios de alta calidad ($p < 0,02$). Concluyen que se refuerza la hipótesis de que el PEG es más efectivo que el placebo y la lactulosa en pacientes con EF, aunque los estudios comparativos entre ambos son escasos.

Paré y Fedorak publicaron en 2014 una revisión sistemática de la literatura en la que subanalizaron la eficacia del PEG en el estreñimiento crónico derivada de 19 estudios, tres de ellos metaanálisis (22). Concluyen estos autores que, a pesar de la variabilidad metodológica de los estudios, es evidente que el PEG es más eficaz que el placebo y que el PEG sin electrolitos es preferible al que lleva electrolitos debido a una mayor aceptación en el sabor por parte de los pacientes.

Kateralis y cols. evaluaron recientemente (2016) 19 ensayos clínicos (25) que cumplen los criterios de exigencia necesarios para hacer un análisis cuantitativo (metaanálisis) hasta abril de 2015. El objetivo primario de este estudio era evaluar la eficacia del PEG + E o PEG sin electrolitos en el tratamiento del EF de los adultos entre sí o frente a placebo, lactulosa, prucaloprida, tegaserod e ispágula. El análisis demuestra que las diferencias tanto de PEG como de PEG + E respecto a placebo son significativas, incrementando el número medio de deposiciones por semana respecto del placebo 1,8 veces el PEG y 1,9 el PEG + E. El PEG + E, así mismo, incrementó 1,9 veces el número de deposiciones frente a la lactulosa, 1,3 respecto al tegaserod, 1,4 respecto a la prucaloprida y 2,6 frente a la ispágula. En cuanto al análisis de seguridad, no observan en ningún estudio alteraciones de relevancia y por ello concluyen que ambos (PEG y PEG + E), y sin diferencias entre ellos, son eficaces y seguros en el tratamiento del EF en adultos.

ESTUDIOS DE EFICACIA EN LA POBLACIÓN INFANTIL

Los trabajos analizados en este grupo de edad muestran una gran variabilidad en cuanto al diseño, metodología y tamaño de la muestra (Tabla III).

PEG frente a placebo

Hay dos estudios que evalúan diferentes dosis (en función de edad) de PEG + E (28) y de PEG (29). El ensayo clínico de Thomson y cols. (28), multicéntrico, doble cie-

go, aleatorizado y cruzado, intenta evaluar la eficacia y seguridad de PEG + E en 51 niños (edad 2-11 años) con EF administrando dosis diferentes (de una a seis dosis al día de una bolsa con 6,9 g de PEG + E) ajustadas a edad y síntomas durante dos semanas o placebo. Posteriormente, y tras dos semanas de no administrar ningún producto, cruzaron los grupos y administraron PEG + E durante otras dos semanas a los que previamente habían recibido placebo. La variable principal de eficacia (número de deposiciones completas/semana) por intención de tratar se observó que era significativamente superior en el grupo tratado con PEG + E (3,12 frente a 1,45, $p < 0,001$). Además, se detectó que la toma de PEG + E producía significativamente un número mayor de deposiciones/semana ($p < 0,003$), menor dolor y esfuerzo durante la defecación ($p < 0,04$ y $p < 0,001$, respectivamente) y menor consistencia de las heces ($p < 0,001$). Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento fueron similares en ambos grupos (41% PEG + E y 45% placebo).

Posteriormente, Nurko y cols. (29) llevaron a cabo un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado, realizado en 103 niños (4-16 años) con diferentes dosis de PEG (0,2, 0,4, 0,8 g/kg/día) o placebo durante dos semanas. El porcentaje de eficacia (presencia de \geq de tres deposiciones/semana en la semana dos) en los pacientes que tomaron PEG fue significativamente superior al placebo (77% con 0,2 g/kg, 74% con 0,4 g/kg y 73% con 0,8 g/kg frente a 42% con placebo; $p < 0,04$). La consistencia de las heces y el esfuerzo defecatorio mejoraron significativamente con 0,4 g/kg y 0,8 g/kg ($p < 0,003$), con más frecuencia de dolor abdominal e incontinencia fecal con dosis altas.

PEG frente a lactulosa

Cinco estudios comparan la eficacia, tolerabilidad y efectos secundarios del PEG frente a la lactulosa con resultados dispares.

En 2002, Gremse y cols. (30) analizaron en un estudio abierto, aleatorizado y cruzado la eficacia de PEG 3350 (10 g/m²/día) frente a lactulosa (1,3 g/kg/día, en dos tomas) en 37 niños (2-16 años) durante dos semanas, y posteriormente se cruzaron los tratamientos durante otras dos semanas. Se evaluaron, además, el número y las características de las deposiciones, el tiempo de tránsito colónico y el grado de satisfacción percibido por cuidadores y médicos. No se observaron diferencias significativas entre grupos de tratamiento para ningún parámetro analizado.

En 2004, Voskuil y cols. (31) analizaron la eficacia del PEG 3350 ($n = 46$) frente a la lactulosa ($n = 45$) durante un periodo de ocho semanas en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos constituidos por niños de entre seis meses y 15 años. Los niños menores de seis años tomaron 2,95 g/día de PEG o 6 g/día de lactulosa, y los mayores de seis años, 5,9 g/día frente a 12 g/día, respectivamente. La dosis se incrementó en 2,95 g de

PEG o 6 g de lactulosa si el efecto se consideraba insuficiente o se redujo al 50% si aparecía diarrea. El porcentaje de éxito (número de pacientes que presentaban \geq de tres deposiciones a la semana y \leq de un episodio de encopresis cada dos semanas) fue superior en el grupo con PEG (56% frente a 29%, $p < 0,02$) respecto a la lactulosa, en ambas dosis de PEG. Además, en este grupo también se observó una mejoría mayor en cuanto al dolor abdominal, esfuerzo y dolor durante las defecaciones respecto al de la lactulosa.

Dupont y cols. (32) analizan la eficacia y los cambios biológicos en el tratamiento con PEG 4000 (4-8 g/día) frente a lactulosa (3,33-6,66 g/día) en 96 niños con EF (edad seis meses y tres años) en un estudio aleatorizado, doble ciego enmascarado y multicéntrico durante tres meses de tratamiento. El día uno y el día 84 se evaluaron parámetros en sangre (proteínas, albúmina, hierro, electrolitos, ácido fólico, vitamina A y D). En el análisis intermedio (día 42) y final (día 84) del estudio no se detectaron diferencias en el número de deposiciones por semana ni en los parámetros biológicos entre ambos grupos. El grupo tratado con PEG necesitó con menor frecuencia el uso de enemas de rescate y, además, presentó mejor consistencia de las heces y mayor apetito.

Candy y cols. (33) analizaron tras tratamiento de desimpactación fecal, en 27 niños (2-11 años) tratados con PEG + E y en 26 con lactulosa, la eficacia a largo plazo (tres meses) de evitar nuevos episodios de impactación y de incrementar el número de deposiciones/semana. En el grupo con lactulosa el 23% de pacientes se impactaron, frente al 0% en el tratado con PEG ($p < 0,01$), y el número de deposiciones por semana fue significativamente superior en el grupo con PEG (9,4 frente a 5,9).

En 2012, Wang y cols. (34) evaluaron la eficacia y seguridad en niños de PEG 4000 ($n = 105$) (20 g/día, durante 14 días) frente a lactulosa ($n = 111$) (10 g/día durante tres días y 6,7 g/día durante 11 días) en un estudio ciego, aleatorizado y multicéntrico. Se consideró remisión clínica cuando los pacientes presentaban más de tres deposiciones a la semana y la consistencia de las mismas estaba entre 4-6 de la escala de Bristol. Alcanzó la remisión el 72,38% de pacientes tratados con PEG, frente al 41,44% con lactulosa; la frecuencia media de las deposiciones a la semana en el grupo con PEG pasó de dos a siete, mientras que en el tratado con lactulosa pasó de dos a seis, y la consistencia de las deposiciones en la segunda semana fue mejor en el grupo tratado con PEG.

En 2014, Treepongkaruna y cols. (35) compararon PEG 4000 frente a lactulosa en 88 niños de 1-3 años afectos de EF durante un periodo de un mes, en un estudio aleatorizado doble ciego (8 g al día de PEG 4000 y 3,3 g de lactulosa). El cambio medio respecto a la frecuencia defecatoria/día en ambos grupos fue de 0,51 defecaciones/día en el grupo con PEG frente a 0,15/deposiciones día en el de lactulosa. Además, la consistencia de las deposiciones y la facilidad de expulsión de las heces fueron significativamente mejores en el grupo con PEG.

Comparación de PEG con electrolitos frente a PEG sin electrolitos

Hay dos ensayos que comparan diferentes tipos de PEG. En el primero (36), de 2012, se compara PEG 3350 a dosis de 0,7 g/kg/día (n = 49) con PEG 3350 + E a dosis de 6,9 g/día (n = 42). Aunque no existieron diferencias significativas entre ambos grupos, la eficacia en la mejoría del estreñimiento y la resolución de fecalomas fue ligeramente superior en el grupo de PEG 3350 + E. El segundo (37) es un estudio español de 2015 en el que se compara PEG 3350 (0,4-1 g/kg/día dividido en dos dosis hasta un máximo de 20 g/día) (30 niños) frente a 3350 + E (0,4-1 g/kg/día dividido en dos dosis hasta un máximo de 27,6 g/día) (32 niños) durante tres meses. Se evalúan la eficacia, la seguridad y el grado de tolerancia clínica y biológica. No se observan diferencias entre ambos preparados en la eficacia y se detecta una leve hiponatremia en el grupo tratado con PEG sin electrolitos.

PEG frente a leche de magnesia

Loening-Baucke y Pashankar (38) evaluaron la eficacia de PEG (0,7 g/kg/día) en 39 niños frente a la leche de magnesia (2 ml/kg/día) en 40 niños en un estudio aleatorizado y abierto para cuidadores, niños y médicos. Las dosis podían modificarse al alza o a la baja siempre que los niños tuvieran una deposición al día de consistencia normal sin incontinencia. Los controles clínicos se establecieron en los meses 1, 3, 6 y 12 del tratamiento. El objetivo primario era conseguir \geq de tres deposiciones a la semana, \leq de dos episodios de incontinencia al mes y ausencia de dolor abdominal. En ambos grupos se produjo una mejoría significativa para todos los parámetros analizados respecto al periodo basal, sin encontrar diferencias entre ellos. El 5% de los pacientes rechazaba la toma de PEG frente al 35% que rechazó la leche de magnesia ($p < 0,001$). En conclusión, aunque la eficacia y seguridad de ambos preparados fue similar, los niños aceptaban mucho más la toma de PEG. Ratanamongkol y cols. (39), en un estudio aleatorizado de corta duración (cuatro semanas) en niños de 1-4 años, 39 de ellos en el grupo de PEG 4000 (0,5 g/kg/día) y 43 tratados con leche de magnesia (0,5 ml/kg/día; 400 mg/5 ml), observaron que en el 91% de los pacientes con PEG se obtuvo mejoría en la semana 4 frente al 65% de los que tomaban leche de magnesia ($p < 0,003$), y también que el grado de aceptación fue significativamente superior en el grupo con PEG (89% frente a 72%, $p = 0,04$).

PEG frente a otros laxantes

En un estudio aleatorizado con niños de 2-12 años (40) se comparó la eficacia de PEG 3350 (1-1,5 g/kg/día) (n = 80) frente al aceite de parafina (1-1,5 ml/kg/día) (n = 78)

durante cuatro meses. Los pacientes con PEG presentaron un porcentaje de mejoría ($95,3 \pm 3,7\%$) superior a los del grupo de aceite de parafina ($87,2 \pm 3,7\%$), aunque sin diferencias significativas. Todas las reacciones adversas (náuseas, vómitos, meteorismo, dolor abdominal y deshidratación) se detectaron con más frecuencia en el grupo de aceite de parafina ($p < 0,05$), objetivando un porcentaje de abandonos debido a ello significativamente mayor que en el grupo con PEG.

Nimrauzi y cols. (41) evaluaron en un estudio aleatorizado de grupos paralelos (niños de 2-12 años) la eficacia de PEG (0,4 g/kg/día) (n = 53) vs. *Descurainia sophia* L. (2-3 g/día según edad menor o mayor de 4 años) (n = 56), una hierba utilizada en la medicina tradicional iraní como laxante. No observaron ninguna diferencia en cuanto a la frecuencia de las deposiciones ni efectos secundarios al final del estudio entre ambos productos, si bien el PEG fue mejor aceptado.

Un estudio compara PEG + E (0,5 g/kg/día) con una mezcla de fibra de acacia, fibra de *psyllium* y fructosa (AFPPF) (42) (16,8 g/día), en dos grupos de 50 niños (2,7-6,5 años) durante dos meses. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad, aunque el PEG 3350 + E fue mejor tolerado.

Estudios observacionales

En 2001, Pashankar y Bishop (45) objetivaron en un estudio observacional de dos meses de duración que la dosis media efectiva del PEG era de 0,84 g/kg/día. Con posterioridad, en 2003, este mismo grupo de trabajo comprobó en un estudio considerado clásico (46) la eficacia del PEG 3350 en 74 niños (todos mayores de dos años) que presentaban EF y encopresis utilizando la dosis de 0,8 g/kg/día. Con sus limitaciones, se considera un estudio de referencia sobre la utilización del PEG en pediatría (niños mayores de dos años). En 2004, el mismo grupo publicó un estudio retrospectivo (49) con PEG 3350 en 75 niños menores de dos años. El análisis se hizo en función del seguimiento; 71 niños lo hicieron en un rango de 1-4 meses (dosis media de 0,82 g/kg/día) y 47 completaron entre 6 y 37 meses (dosis media 0,67 g/kg/día). La efectividad del tratamiento fue del 85% (corta duración) y 91% (larga duración). Los efectos adversos, incluida la diarrea, fueron leves y desaparecieron al disminuir la dosis. Este estudio otorgó especial relevancia a la eficacia y seguridad del PEG sin electrolitos en menores de dos años a corto y largo plazo. Resultados similares fueron obtenidos por Michail y cols. (50).

Un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado (43) de 2006 analizó la dosis más efectiva de PEG 4000 que permite un hábito defecatorio normal en 96 niños divididos en cuatro grupos por edades (6-12 meses, 13 meses-3 años, 4-7 años y 8-15 años). Observaron que la dosis de 0,5 g/kg/día es efectiva en el 90% de los niños entre 6 meses

y 15 años. En la misma línea, otro estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo en busca de dosis (29), objetivó con PEG 3350 que en el tratamiento a largo plazo la dosis más efectiva en niños entre 3,1-8,5 años es de 0,4 g/kg/día.

Con PEG + E se analizó la eficacia de dos dosis según edad (2-6 años: 6,563 g x 3; 7-11 años: 6,563 g x 4) en un estudio, abierto, unicéntrico y prospectivo (47) realizado en 68 niños. Se demostró la eficacia en relación con el incremento en el número de deposiciones y en la reducción del dolor abdominal respecto al periodo basal.

La seguridad a nivel renal y digestiva del PEG + E (midiendo la natruria, osmolaridad urinaria, principios inmediatos en heces y prueba del hidrógeno espirado) fue objetivada en un estudio de 2011 en un pequeño grupo de pacientes (n = 15) con edades entre 2 y 9 años a los que se les administraron durante cuatro semanas 0,44 g/kg/día (48).

Por último, en 2015 se publica un estudio aleatorizado, prospectivo, abierto de PEG 4000 en que se comparan dos grupos de niños de entre dos y cuatro años tratados con dosis altas (0,7 g/kg/día) y bajas (0,3 g/kg/día) durante seis semanas. Se concluye que ambas fueron eficaces y seguras en el tratamiento del EF sin diferencias entre ellas.

Trabajos de revisión y metaanálisis

En el año 2013 se publicaron dos extensos y bien documentados trabajos de revisión. En el primero (51), se analizaron aspectos del uso de PEG en niños tales como bioquímica, eficacia, seguridad, aceptabilidad e incluso aspectos farmacoeconómicos del mismo. Las conclusiones fueron que el PEG es un laxante que presenta igual efectividad a largo plazo que otros laxantes, como la leche de magnesio o el aceite mineral, y que es superior a la lactulosa. Así mismo, su tasa de aceptación es mucho mejor que la de otros laxantes y presenta una alta seguridad sin efectos adversos significativos. Sin embargo, en la revisión se reconoce que son necesarios más estudios que comparen el uso de PEG con y sin electrolitos. El otro estudio es una amplia revisión de Cochrane (53) en la que se incluyen 1.643 pacientes en edad pediátrica. Los análisis combinados sugieren que la preparación de PEG puede ser superior al placebo, lactulosa y leche de magnesio en el EF infantil, aunque se indica que la calidad general de los estudios para demostrar el objetivo primario (número de deposiciones/semana) fue baja o muy baja debido a la escasez de datos, heterogeneidad de los mismos y alto riesgo de sesgo en los estudios de análisis agrupados.

En el año 2014 se publicó un metaanálisis (54) sobre diez artículos de 231 identificados. En él se concluye que el PEG, en población infantil, es seguro y más eficaz en la desimpactación fecal que otros laxantes utilizados. Los efectos adversos fueron mínimos y bien tolerados. Sin embargo, se especifica que son precisos nuevos estudios

aleatorizados para determinar las dosis óptimas, vías de administración y tipo de PEG.

En 2015, Kuizenga-Wessel y cols. (52) se cuestionan y evalúan a lo largo de la literatura los criterios que se han utilizado para considerar un EF como tal en niños menores de cuatro años. De los 1.115 artículos analizados, encuentran que solo cinco cumplían los criterios de inclusión marcados y, de estos, solo dos utilizaban los criterios de Roma III. Dos estudios compararon PEG 4000 con lactulosa o leche de magnesio; uno, la eficacia de los probióticos, y otros dos, nuevas fórmulas. Los autores concluyen que son necesarios nuevos ensayos clínicos que presenten mayor uniformidad en el diseño y las definiciones para evaluar el EF en niños pequeños.

Uso de PEG en la desimpactación fecal

Hemos encontrado seis publicaciones que hacen referencia a este tema, aunque presentan características muy dispares (Tabla IV).

En 2002, Youssef y cols. (57) analizaron en un estudio prospectivo doble ciego, aleatorizado, la eficacia de diferentes dosis de PEG (0,25, 0,5, 1, 1,5 g/kg/día) durante tres días para desimpactar a niños de edad entre 3,3 y 13,1 años. Se concluye que las dosis altas (1 y 1,5 g/kg/día) son significativamente ($p < 0,005$) más eficaces (95% de éxito) que las bajas (55%). En 2006, Candy y cols. (33) evaluaron con PEG + E, en un estudio prospectivo abierto, la eficacia de dosis escalonadas durante siete días según la edad (2-4 años: 13,8-55,2 g/día; 5-11 años: 27,6-82,8 g/día) para conseguir la desimpactación en niños de entre 2 y 11 años. En el primer día la dosis siempre era baja, y en el sexto y séptimo día las dosis eran máximas. El 89% de los 28 niños de 2-4 años y el 94% de los de 5-11 años consiguieron desimpactarse entre el tercer y el séptimo día.

Dos estudios analizan comparativamente con enemas la eficacia de PEG (55,56). El más detallado, de Bekkali y cols. (55), evalúa dosis de 1,5 g/kg/día de PEG (n = 44 niños) frente a enemas (n = 46 niños). La eficacia a los seis días fue similar (68% en PEG y 80% en enemas) pero los pacientes con PEG presentaron mayor número de episodios de incontinencia anal. Curiosamente, al analizar el comportamiento frente al tratamiento (temor al mismo) se observó que no había diferencias significativas entre grupos (95% enemas, 81% PEG).

En un estudio retrospectivo observacional (58) que compara la utilidad en la impactación fecal de PEG + E (n = 23) con PEG 3350 (n = 28) se observó que la eficacia es similar con ambos preparados (87% PEG + E frente a 86% PEG), si bien el grupo tratado con PEG + E presentó más efectos secundarios leves/moderados (náuseas, vómitos, calambres abdominales y alteraciones electrolíticas) (11/24 frente a 1/28, $p < 0,01$) y, además, hasta en el 78% (18/23) de los pacientes fue necesario utilizar una sonda

nasogástrica para la administración, cosa que no sucedió en ningún sujeto con PEG 3350 ($p < 0,01$).

Recientemente, se ha publicado otro estudio retrospectivo observacional realizado en 44 pacientes (2-17 años) ambulatorios (59) tratados mediante una combinación de PEG + E con picosulfato sódico durante siete días. El primer día únicamente se administraron altas dosis de PEG + E, 78-103 g/día repartidos en 6-8 dosis; en el segundo día, entre 52-78 g/día de PEG + E más 15-20 gotas de picosulfato (7,5-10 mg), y del quinto al séptimo día, 13 g de PEG + E más 5-10 gotas de picosulfato (2,5-5 mg). La primera defecación se produjo en las primeras 12 horas y el máximo número de deposiciones se observó en el segundo día. Todos los pacientes se desimpactaron sin ingreso hospitalario.

CONCLUSIÓN

Los trabajos analizados presentan una gran variabilidad en cuanto al diseño, metodología, factores analizados y tamaño muestral. Por ello, se hace casi imposible un estudio comparativo de los mismos, de manera que hemos de limitarnos a reseñar aquellas conclusiones que, independientemente del tipo de estudio, parecen desprenderse de la mayoría de ellos.

1. El PEG es un fármaco de primera elección en el tratamiento a corto y largo plazo del EF, tanto en la población adulta como en la pediátrica, así como en la prevención y resolución de la impactación fecal.
2. Presenta una eficacia similar a otros laxantes comparados, como la leche de magnesia, el aceite de parafina o el fosfato de sodio y en la mayoría de los trabajos que se compara con lactulosa resulta superior a esta.
3. Es un fármaco seguro, con incidencia baja de efectos secundarios de carácter leve que son bien controlados con ajuste de las dosis.
4. En la mayoría de los estudios la aceptabilidad y la tolerancia por los pacientes son superiores a las del resto de fármacos analizados.
5. No parecen existir diferencias significativas entre la utilización de los diferentes tipos de PEG (PEG sin electrolitos, PEG + E y PEG 4000), aunque los estudios comparativos entre ellos son escasos y se necesitarían estudios adicionales.
6. Las dosis empleadas son muy variables, no existiendo una medida estándar. Según los resultados, se puede recomendar en adultos 6-12 g de PEG + E al día y 10-20 g de PEG al día. En niños se sitúa alrededor de 0,5-0,7 g/kg/día.

CONFLICTO DE INTERESES

Esta revisión ha sido promovida y ejecutada por la SEPD. Tanto esta organización como los autores han

actuado con plena independencia científica y declaran no tener conflicto de interés alguno respecto del presente trabajo, si bien tanto varios autores (MM, ALH) como la propia SEPD han recibido en diversas ocasiones patrocinio por parte de la industria relacionada con el PEG y el tratamiento del estreñimiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer al Dr. Fernando Carballo su apoyo y estímulo para la realización del presente estudio y al Dr. Joaquín León su aportación para completar la búsqueda del material analizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
2. Andorsky RI, Goldner F. Colonic lavage solution (polyethylene glycol electrolyte lavage solution) as a treatment for chronic constipation: A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1990;85(3):261-5.
3. Baldonado YC, Lugo E, Uzcátegui AA, et al. Evaluation and use of polyethylene glycol in constipated patients. *GEN* 1991;45(4):294-7.
4. Klausner AG, Mühlendorfer BE, Voderholzer WA, et al. Polyethylene glycol 4000 for slow transit constipation. *Z Gastroenterol* 1995;33(1):5-8.
5. Corazziari E, Badiali D, Habib FI, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41(8):1636-42. DOI: 10.1007/BF02087913
6. Di Palma J, MacRae D, Reichelderfer M, et al. Braintree polyethylene glycol (PEG) laxative for ambulatory and long-term care facility constipation patients: Report of randomized, crossover trials. *Online J Dig Health* 1999;1:1-7.
7. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46(4):522-6. DOI: 10.1136/gut.46.4.522
8. DiPalma JA, DeRidder PH, Orlando RC, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2000;95(2):446-50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01765.x
9. Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA, et al. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *South Med J* 2001;94(5):478-81. DOI: 10.1097/00007611-200105000-00006
10. Di Palma JA, Smith JR, Cleveland M. Overnight efficacy of polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1776-9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05840.x
11. DiPalma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1436-41. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01199.x
12. Chaussade S, Minić M. Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(1):165-72. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01390.x
13. Seinälä L, Sairanen U, Laine T, et al. Comparison of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of constipation in elderly institutionalized patients: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Drugs Aging* 2009;26(8):703-13. DOI: 10.2165/11316470-000000000-00000
14. Wang HJ, Liang XM, Yu ZL, et al. A randomized, controlled comparison of low-dose polyethylene glycol 3350 plus electrolytes

- with ispaghula husk in the treatment of adults with chronic functional constipation. *Clin Drug Investig* 2004;24(10):569-76. DOI: 10.2165/00044011-200424100-00002
15. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):1964-71. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01365.x
 16. Cinca R, Chera D, Gruss HJ, et al. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 + electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation - A comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(9):876-86. DOI: 10.1111/apt.12278
 17. Culbert P, Gillett H, Ferguson A. Highly effective new oral therapy for faecal impaction. *Br J Gen Pract* 1998;48(434):1599-600.
 18. Chen CC, Su MY, Tung SY, et al. Evaluation of polyethylene glycol plus electrolytes in the treatment of severe constipation and faecal impaction in adults. *Curr Med Res Opin* 2005;21(10):1595-602. DOI: 10.1185/030079905X65385
 19. Tran LC, Di Palma JA. Lack of lasting effectiveness of PEG 3350 laxative treatment of constipation. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(7):600-2. DOI: 10.1097/01.mcg.0000170769.67320.47
 20. Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. An open-label study of chronic polyethylene glycol laxative use in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(6):703-8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03228.x
 21. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: Systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):936-71. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40925.x
 22. Paré P, Fedorak RN. Systematic review of stimulant and non-stimulant laxatives for the treatment of functional constipation. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2014;28(10):549-57. DOI: 10.1155/2014/631740
 23. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD007570.
 24. Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta-analysis: Polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):944-55. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02397.x
 25. Katelaris P, Naganathan V, Liu K, et al. Comparison of the effectiveness of polyethylene glycol with and without electrolytes in constipation: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2016;16:42. DOI: 10.1186/s12876-016-0457-9
 26. Attar A, Lémann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44(2):226-30. DOI: 10.1136/gut.44.2.226
 27. Bouhnik Y, Neut C, Raskine L, et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(8):889-99. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01918.x
 28. Thomson MA, Jenkins HR, Bisset WM, et al. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: A double blind, placebo controlled, crossover study. *Arch Dis Child* 2007;92(11):996-1000. DOI: 10.1136/adc.2006.115493
 29. Nurko S, Youssef NN, Sabri M, et al. PEG3350 in the treatment of childhood constipation: A multicenter, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2008;153(2):254-61.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.01.039
 30. 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(4):225-9. DOI: 10.1177/000992280204100405
 31. Voskuil W, De Lorig J, Verwijs 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(11):1590-4. DOI: 10.1136/gut.2004.043620
 32. Dupont C, Leluyer B, Maamri N, 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(5):625-33. DOI: 10.1097/01.mpg.0000181188.01887.78
 33. 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(1):65-70. DOI: 10.1097/01.mpg.0000228097.58960.e6
 34. Wang Y, Wang B, Jiang X, et al. Polyethylene glycol 4000 treatment for children with constipation: A randomized comparative multicenter study. *Exp Ther Med* 2012;3(5):853-6.
 35. Treepongkaruna S, Simakachorn N, Puvichit P, et al. A randomised, double-blind study of polyethylene glycol 4000 and lactulose in the treatment of constipation in children. *BMC Pediatr* 2014;14:153. DOI: 10.1186/1471-2431-14-153
 36. Savino F, Viola S, Erasmo M, et al. 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
 37. Llerena ED, Varea Calderón V, Pujol Muncunill G, et al. Comparison of the effectiveness and safety of polyethylene glycol with and without electrolytes in the treatment of chronic constipation. *An Pediatr* 2015.
 38. 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(2):528-35. DOI: 10.1542/peds.2006-0220
 39. Ratanamongkol P, Lertmaharit S. Polyethylene glycol 4000 without electrolytes versus milk of magnesia for the treatment of functional constipation in infants and young children: A randomized controlled trial. *Asian Biomedicine* 2009;3(4):391-9.
 40. Rafati M, Karami H, Salehifar E, et al. Clinical efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 versus liquid paraffin in the treatment of pediatric functional constipation. *Daru* 2011;19(2):154-8.
 41. Nimrouzi M, Sadeghpour O, Imanieh MH, et al. Flixweed vs polyethylene glycol in the treatment of childhood functional constipation: A randomized clinical trial. *Iran J Pediatr* 2015;25(2):e425. DOI: 10.5812/ijp.425
 42. Quitadamo P, Coccorullo P, Giannetti E, et al. A randomized, prospective, comparison study of a mixture of acacia fiber, psyllium fiber, and fructose vs polyethylene glycol 3350 with electrolytes for the treatment of chronic functional constipation in childhood. *J Pediatr* 2012;161(4):710-5.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.04.043
 43. Dupont C, Leluyer B, Amar F, et al. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: Factors influencing the maintenance dose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(2):178-85. DOI: 10.1097/01.mpg.0000189349.17549.a9
 44. Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. Polyethylene glycol 4000 for treatment of functional constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(1):65-8. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000543
 45. 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(3):428-32. DOI: 10.1067/mpd.2001.117002
 46. Pashankar DS, Bishop WP, Loening-Baucke V. Long-term efficacy of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children with and without encopresis. *Clin Pediatr* 2003;42(9):815-9. DOI: 10.1177/000992280304200907
 47. Hardikar W, Cranswick N, Heine RG. Macrogol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: A single-centre, open-label study. *J Paediatr Child Health* 2007;43(7-8):527-31. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2007.01116.x
 48. Infante Pina D, Miserachs Barba M, Segarra Canton O, et al. Safety and efficacy of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for the treatment of functional constipation in children. *An Pediatr* 2011;75(2):89-95. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.01.021
 49. Loening-Baucke V, Krishna R, Pashankar DS. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for the treatment of functional constipation in infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(5):536-9. DOI: 10.1097/00005176-200411000-00016
 50. Michail S, Gendy E, Preud'Homme D, et al. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):197-9. DOI: 10.1097/00005176-200408000-00014
 51. Alper A, Pashankar DS. Polyethylene glycol: A game-changer laxative for children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(2):134-40. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318296404a
 52. Kuizenga-Wessel S, Benning MA, Tabbers MM. Reporting outcome measures of functional constipation in children from 0 to 4 years of

- age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(4):446-56. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000631
53. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, et al. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). *Evid Based Child Health* 2013;8(1):57-109. DOI: 10.1002/ebch.1893
54. Chen SL, Cai SR, Deng L, et al. Efficacy and complications of polyethylene glycols for treatment of constipation in children: A meta-analysis. *Medicine* 2014;93(16):e65. DOI: 10.1097/MD.000000000000065
55. Bekkali NL, Van den Berg MM, Dijkgraaf MG, et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: Enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics* 2009;124(6):e1108-15. DOI: 10.1542/peds.2009-0022
56. Miller MK, Dowd MD, Friesen CA, et al. A randomized trial of enema versus polyethylene glycol 3350 for fecal disimpaction in children presenting to an emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2012;28(2):115-9. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3182442c0a
57. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, et al. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr* 2002;141(3):410-4. DOI: 10.1067/mpd.2002.126603
58. Boles EE, Gaines CL, Tillman EM. Comparison of polyethylene glycol-electrolyte solution vs polyethylene glycol-3350 for the treatment of fecal impaction in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(3):210-6.
59. Jordan-Ely J, Hutson JM, Southwell BR. Disimpaction of children with severe constipation in 3-4 days in a suburban clinic using polyethylene glycol with electrolytes and sodium picosulphate. *J Paediatr Child Health* 2015;51(12):1195-8. DOI: 10.1111/jpc.12939