

16

FARMACOTERAPIA DIGESTIVA

Susana Clemente Bautista, Óscar Segarra Cantón y M.º José Cabañas Poy

Reflujo gastroesofágico en niños	322	Vómitos cíclicos	332
Introducción	322	Introducción	332
Etiología	322	Epidemiología	332
Tratamiento	322	Etiopatogenia	332
Estreñimiento	324	Diagnóstico clínico	332
Introducción	324	Clínica	332
Tratamiento	324	Estrategias para el tratamiento	333
Colestasis neonatal y del lactante	327	Atención farmacéutica en gastroenterología	
Introducción	327	pediátrica	335
Incidencia y etiología	328	Fórmulas magistrales	335
Tratamiento	328	Bibliografía	336
Esofagitis eosinofílica	329		
Introducción	329		
Epidemiología	330		
Etiología	330		
Clínica	330		
Diagnóstico	330		
Tratamiento	331		

REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS

Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) o regurgitación se define como el paso del contenido gástrico a la boca. Las regurgitaciones ocurren normalmente en personas sanas de forma esporádica, especialmente después de la ingesta de alimentos. Se ha descrito que un 75% de los lactantes regurgitan a los 4 meses de edad y un 15% a los 7 meses pero esta situación se resuelve espontáneamente entre los 12 y los 18 meses de edad (1).

Cuando las regurgitaciones se producen de manera frecuente e intensa pueden lesionar la mucosa esofágica, provocar esofagitis y/o estenosis esofágicas e incluso afectar al desarrollo pondoestatural y al estado general del niño. Es en estos casos cuando hay que instaurar un tratamiento para evitar complicaciones.

Etiología

Existen unos factores que evitan el paso del contenido gástrico a la boca y que en los recién nacidos (RN) y en los lactantes pequeños están limitados, ya que maduran con la edad posnatal. Estos factores son:

- La barrera anatómica antirreflujo.
- La peristalsis esofágica.
- La competencia del esfínter esofágico inferior.
- La anatomía del esófago intraabdominal.

Los movimientos peristálticos esofágicos son menos eficaces y más débiles, de manera que el contenido refluido presenta un aclaramiento lento e inadecuado.

Tratamiento

CONSEJOS GENERALES Y DIETÉTICOS

Los niños con reflujo sin complicaciones y con una correcta curva de crecimiento pondoesta-

	DOSIS DIARIA v.o.	N.º DE ADMINISTRACIONES/DÍA	MOMENTO DE LA ADMINISTRACIÓN
Antiácidos:			
Hidróxido de magnesio	800-1.600 mg	4	30 minutos antes de las comidas
Hidróxido de aluminio	1.000-3.600 mg	3-4	
Anti-H ₂ :			
Cimetidina	10-40 mg/kg	2-4	Con las comidas
Ranitidina	4-10 mg/kg	2	
Famotidina	1 mg/kg	2	
IBP:			
Omeprazol	1-2 mg/kg (máx. de 20 mg)	1-2	Preferiblemente antes de las comidas
Lansoprazol	15 mg si P ≤ 30 kg	1	
Esomeprazol	30 mg si P > 30 kg	1	
	1 mg/kg (máx. de 40 mg)	1	
Procinéticos:			
Cisaprida	0,5-1 mg/kg (máx. de 10 mg/admin.)	3-4	Antes de las comidas
Domperidona	1-2 mg/kg	3-4	
Metoclopramida	0,4-0,8 mg/kg	4	
Eritromicina	10-20 mg/kg	3-4	
Agentes de barrera:			
Sucralfato	2-4 g	4	Antes de las comidas

Tabla 1. *Dosis de los fármacos empleados en el tratamiento del reflujo (2, 5)*

tural no deben recibir tratamiento; sólo cabe esperar la resolución espontánea.

Los espesantes utilizados en las fórmulas lácteas (goma guar, derivados de celulosa, harinas de algarroba o cereales) no son aconsejables como única medida en los niños con reflujo intenso o esofagitis porque enlentecen el aclaramiento esofágico e incrementan el riesgo de daño en la mucosa.

TRATAMIENTO POSTURAL

La postura recomendada es el decúbito lateral izquierdo sin elevación de la cabeza. Esta postura también es válida para los neonatos y los lactantes. Se desaconseja la posición prona para todos los subgrupos de edad, especialmente en neonatos y lactantes, por el riesgo de muerte súbita.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Incluye diferentes grupos de fármacos: los antiácidos, los inhibidores de las secreciones áci-

das, los procinéticos y los protectores de la mucosa (2).

ANTIÁCIDOS

Su objetivo es neutralizar el ácido gástrico, disminuyendo el dolor y la pirosis y aliviando la esofagitis. Se emplean sales de magnesio o aluminio, pero a dosis elevadas pueden absorberse y alcanzar concentraciones plasmáticas causantes de osteopenia, anemia, estreñimiento o neurotoxicidad. Son tratamientos que se emplean a corto plazo. Las dosis recomendadas de las sales de magnesio y aluminio se resumen en la tabla 1.

INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA:

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂ DE LA HISTAMINA (ANTI-H₂)

Disminuyen la secreción ácida de las células parietales gástricas y por tanto aumentan el pH del material refluido. Sin embargo, son menos eficaces que los inhibidores de la bomba

de protones. Dentro de este grupo el fármaco más prescrito es la ranitidina; se dosifica por peso (tabla 1) y en muchos casos la dosis que se administra no se corresponde con una presentación comercial. Se puede preparar una solución oral de ranitidina, cuya fórmula se indica al final de este capítulo.

Otros anti-H₂ para esta indicación son la cimetidina y la famotidina.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Suprimen la secreción gástrica ácida por inhibición de la bomba de protones de la membrana de las células parietales. Se deben administrar antes de las comidas para que coincidan con el pico de concentración máxima. En los adultos ha quedado demostrada su eficacia, pero en niños todavía es cuestionable su utilización por el perfil de efectos secundarios (3). El omeprazol supone el fármaco de elección dentro de este grupo y actualmente ya cuenta con gran experiencia de uso. Se puede administrar en forma de cápsulas que contienen microgránulos gastroresistentes. La cápsula se puede abrir y vaciar los microgránulos en algún tipo de alimento que va a tomar el niño (aunque la recomendación es administrar antes de las comidas). También se puede recurrir a la preparación de la suspensión de omeprazol como fórmula magistral. El esomeprazol está autorizado por ficha técnica en niños a partir de 1 año de edad. También se puede emplear lansoprazol pero se dispone de menos experiencia.

PROCINÉTICOS

Actúan aumentando el peristaltismo y favoreciendo el vaciado gástrico. El representante de este grupo es la cisaprida, retirada del mercado por los graves efectos secundarios cardíacos registrados tras su comercialización. Se puede solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Es el procinético más eficaz, superior a la domperidona y a la metoclopramida (4). Estas dos últimas presentan efectos secundarios extrapiramidales, por lo que se desaconseja su uso en niños menores de 1 año. La eritromicina estimula el va-

ciado gástrico porque actúa sobre los receptores de la motilina pero no afecta la peristalsis esofágica.

AGENTES DE BARRERA

El sucralfato en medio ácido forma un complejo que se adhiere a la mucosa gástrica inflamada o erosionada protegiéndola.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se reserva para cuando no hay un buen control sintomático, la medicación debe tomarse permanentemente o existen manifestaciones respiratorias graves relacionadas directamente con el reflujo. La finalidad de la cirugía es conseguir una mejoría clínica, curar las lesiones, evitar las complicaciones y reducir el gasto sanitario.

ESTREÑIMIENTO

Introducción

Es un problema frecuente en la edad pediátrica. No existe unanimidad en la definición de estreñimiento; clásicamente se ha definido como la disminución en la frecuencia de la emisión de heces cualquiera que sea su consistencia o volumen (6).

El 95% de los casos de estreñimiento es de origen idiopático o funcional (no existe etiología orgánica). Son varios los factores que contribuyen: constitucionales y hereditarios, psicológicos y educacionales, dolor a la defecación y factores dietéticos. El otro 5% se debe a causas orgánicas: trastornos neurológicos, endocrinos y metabólicos (6-10).

Tratamiento

ESTREÑIMIENTO OCASIONAL

Ha de tratarse a fin de no mantener la situación y para evitar que se produzca un estreñimiento crónico. Normalmente las medidas dietéticas e higiénicas suelen ser suficientes, aunque se puede utilizar de manera temporal tratamiento medicamentoso (lubricantes u osmóticos). Si la fisura anal es el origen, el tratamiento resulta esencialmente local (baños antisépticos, higiene después de cada deposición y

FÁRMACO	DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS
Lubricantes Parafina líquida	vía oral: Hasta 2 años: 2,5-5 ml/día 2-12 años: 5 ml c/12-24 horas > 12 años: 15-45 ml/día (1 vez al día o dividido)	Neumonía por aspiración, picor o irritación anal
Osmóticos Lactulosa	vía oral: Niños < 1 año: 5 ml/día; 1-6 años: inicio: 10 ml/día; mantenimiento: 5-10 ml/día; 7-14 años: inicial 20 ml/día y mantenimiento: 10-15 ml/día	Flatulencia y dolor abdominal
Lactitol	vía oral: Niños > 1 año: 0,25 g/kg/día (máx. de 20 g/día)	Flatulencia y dolor abdominal
Hidróxido de magnesio	vía oral: 3-12 años: 0,4-0,8 g c/24 horas 12-18 años: 2-4 g c/24 horas	Diarrea e hipermagnesemia
Sales de magnesio (carbonato, fosfato y óxido) y otros	vía oral: < 1 año: 1-2 cucharaditas de café rasas c/12 horas; > 1 año: 1-4 cucharaditas de café rasas c/8 horas	Diarrea e hipermagnesemia
PEG 3.350 con electrolitos	vía oral: 2-6 años: 6,9 g/día 7-11 años: 13,8 g/día	Flatulencia, náuseas y diarreas y alteraciones hidroelectrolíticas
Estimulantes Senósidos	vía oral: 2-6 años: 4-7 mg/dosis; > 6 años: 7-15 mg/dosis (máx. de 2 dosis/día)	Pueden colorear de rojo la orina; dolor abdominal y náuseas
Bisacodilo (12)	Vía rectal: < 2 años: 5 mg/día en una sola dosis; 2-11 años: 5-10 mg/día en una sola dosis; > 12 años: 10 mg/día en una sola dosis vía oral: 3-12 años: 5-10 mg/día o 0,3 mg/kg/día en una sola dosis; ≥ 12 años: 5-15 mg/día en una sola dosis; dosis máx. de 30 mg	Dolor abdominal y trastornos hidroelectrolíticos
Cisaprida (5, 6, 14)	0,2 mg/kg/dosis c/8 horas (máx. de 10 mg/dosis)	Prolongación del QT

Tabla 2. *Laxantes habitualmente utilizados en la fase de mantenimiento (5, 6, 11-14)*

aplicación de una crema cicatrizante o con corticoides) (6, 8).

ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

El tratamiento tiene cuatro fases:

1. Educación: explicar el estreñimiento, desdramatizar y tranquilizar, corregir errores dietéticos y reaprender la defecación (tener horarios fijos, evitar los lavabos de los colegios, etc.) (6).

2. Desimpactación: el tratamiento clásicamente consiste en los enemas pero también se puede utilizar la vía oral (8).

Rectal:

- Enemas hipertónicos de fosfato: para niños entre 2 y 15 años se recomienda utilizar una dosis única de 5 ml/kg hasta un máximo de 140 ml. Uno o dos enemas suelen ser suficientes, aunque a veces hay que emplearlos durante 3-5 días. Está contraindicado efectuarlos durante más de 6 días consecutivos por la posibilidad de provocar alteraciones hidroelectrolíticas (hipernatremia, hipokaliemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia) (6-12).
- Enemas de aceite mineral: se pueden utilizar en niños con megarrecto o megacolon que no responden a los enemas de fosfato (6). La dosis recomendada para niños entre 2 y 11 años es de 30-60 ml y para mayores de 12 años de 60-150 ml (5).
- Enemas de suero fisiológico (5 ml/kg c/12 horas): se cuestiona su eficacia (6, 7).
- En niños menores de 1 año puede ser suficiente con sonda y lubricante; si esto no resulta eficaz se utilizan los microenemas o supositorios de glicerina y los microenemas de citrato sódico. Se administra uno al día (7, 8, 11, 12).

Oral:

- Polietilenglicol 3.350 con electrolitos: la pauta de administración en la desimpactación fecal en niños de 5-11 años es la siguiente: día 1: 27,6 g; día 2: 41,4 g; día 3: 55,2 g; día 4: 69 g; día 5: 82,8 g; día 6: 82,8 g; y día 7: 82,8 g. El número diario de sobres debe tomarse en dosis divididas (todas consumidas en un intervalo de 12 horas). La pauta descrita se interrumpe cuando se elimina la impactación (6-12).
- Aceite de parafina: en niños mayores de 2 años que no toleran la solución de polieti-

lenglicol puede usarse parafina (15-30 ml por año de edad hasta un máximo de 240 ml/día durante 3-4 días). El principal problema es la dificultad en el cumplimiento por el sabor poco agradable (6, 11).

- Otros agentes, como los senósidos (15-30 mg/dosis), el bisacodilo (5-15 mg/día) y el picosulfato sódico (1-3 mg/día) se han empleado con éxito pero si existe importante impactación fecal los estimulantes pueden causar un intenso dolor abdominal y ser desagradables para el paciente (6-8, 11, 12).

3. Prevención de acumulación de heces:

- Medidas dietéticas: frutas, legumbres, verduras y cereales contienen fibra. Los suplementos o fibras comerciales purificadas no son recomendables para niños por debajo de los 4 años. Las dosis son: 4-6 años: 9-11 g/día; 7-10 años: 12-15 g/día; y 11-14 años: 16-19 g/día. Debe ir acompañada de una abundante ingesta de líquidos (6-8).
- Laxantes: deben usarse según edad, peso corporal y gravedad del estreñimiento. Las dosis se ajustan para inducir 1-2 deposiciones/día. Una vez conseguida la dosis adecuada, el tratamiento debe continuar durante un tiempo aproximado de 3 meses (6-11). Los laxantes habitualmente utilizados se pueden ver en la tabla 2.
- Probióticos: pueden tener efectos beneficiosos sobre los síntomas del estreñimiento, además de conseguir un descenso del dolor abdominal. No obstante, aún se requieren más ensayos clínicos para confirmar resultados (6).

4. Recomendaciones para alcanzar un hábito de defecación en el niño: tras alcanzar un patrón intestinal normal se inicia el entrenamiento. Se aconseja sentar al niño en el servicio durante 5-10 minutos 2-3 veces/día, preferentemente después de las comidas para aprovechar el reflejo gastrocólico. Son importantes la

valoración verbal positiva y las recompensas por parte de los padres (6-8).

COLESTASIS NEONATAL Y DEL LACTANTE

Introducción

La ictericia es un síntoma clínico común durante las 2 primeras semanas de vida que se resuelve espontáneamente. En la mayoría de los casos se debe a una inmadurez anatómica y funcional del hígado. Si aparece pasadas las 2-3 semanas de vida, persiste después de esa fecha o no se resuelve en ese momento, hay que evaluar el diagnóstico de colestasis determinando el nivel de bilirrubina fraccionada. Un aumento de bilirrubina conjugada o directa es sugestivo de colestasis neonatal; por el contrario, la elevación de la bilirrubina no conjugada se asocia a un proceso normalmente benigno que se resuelve espontáneamente (15-19).

La colestasis del RN y del lactante es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones y coluria. También se pueden presentar signos de coagulopatías debido a la falta de factores de coagulación o a la deficiencia de vitamina K. Bioquímicamente el rasgo diferencial es la hiperbilirrubinemia directa o conjugada (bilirrubina directa mayor de 2 mg/dl o del 20% de la cifra de bilirrubina directa total), junto con la elevación de ácidos biliares en el suero (19, 20).

En la fisiopatología de la colestasis como consecuencia de la reducción del flujo biliar se producen los siguientes fenómenos (21):

- Menor concentración de sales biliares en el intestino proximal, con la consiguiente mala absorción de grasas, calcio y vitaminas liposolubles.
- Retención de sustancias eliminadas por la bilis (bilirrubina, ácidos biliares, colesterol, etc.).
- Daño hepático progresivo, con cirrosis biliar, hipertensión portal y fallo hepático.

INMADUREZ HEPÁTICA ASOCIADA A NOXA ENDÓGENA O EXÓGENA

1. Inmadurez hepática (prematuridad)
2. Secundarias a afectaciones graves neonatales acompañadas de hipoxia o hipoperfusión
3. Secundarias a infecciones bacterianas por acción directa colestásica de toxinas bacterianas o por comprometer la infección directamente el hígado o la vía biliar
4. Secundaria a tóxicos
5. Colestasis asociada a fracaso intestinal dependiente de nutrición parenteral
6. Obstrucción biliar (litiasis) por cirugía digestiva, fármacos (furosemida y ceftriaxona), hemólisis o ayuno prolongado
7. Secundaria a déficit hormonal (tiroideas, GH y cortisol)
8. Cromosomopatías: trisomías 18, 21 y 22
9. Malformaciones de la vía biliar: quistes de colédoco
10. Perforación espontánea de la vía biliar
11. Hepatitis neonatal por infección congénita: TORCH, parvovirus B19, tuberculosis y listeria
12. Hepatopatía por infección vírica posnatal:
 - a. Herpesvirus, CMV, adenovirus y Coxsackie
 - b. Virus de la hepatitis B (se ha descrito a partir de los 45 días de vida en hijos de madres con hepatitis crónica por VHB y anti-Hbe positivo) o virus de la hepatitis A (muy infrecuente)

HEPATOPATÍAS POR TRASTORNO INTRINSECO (IDIOPÁTICO Y GENÉTICO)

1. Atresia biliar extrahepática
2. Síndrome de Alagille
3. Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)
4. Error innato del metabolismo del ácido biliar: ausencia de síntesis de ácido biliar primario
5. Síndrome de hepatitis neonatal idiopática
6. Síndrome de escasez ductal no sindrómica
7. Otras colestasis: Zellweger (ausencia de peroxisomas), Aagaens (colestasis noruega con linfedema) y colestasis de grupos étnicos definidos (esquimales e indios americanos)
8. Deficiencia de α -1-antitripsina
9. Fibrosis quística
10. Enfermedad de Niemann-Pick
11. Otras enfermedades metabólicas: tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, hemocromatosis neonatal, enfermedad de Wolman y linfocitosis hemofagocítica

Tabla 3. *Causas de colestasis (19, 21)*

Aunque no puede generalizarse debido a la diversidad de causas de enfermedad colestásica en el niño, ha de considerarse que no son procesos benignos ya que la mayoría ocasionan disfunción hepática crónica. Un diagnóstico rápido y, por tanto, un tratamiento específico y precoz (farmacológico o quirúrgico) mejora el pronóstico del paciente (19).

Incidencia y etiología

Se observa en 1/5.000 RN.

La causa más frecuente en niños con patología neonatal importante, como la prematuridad, es la inmadurez hepática asociada a otras situaciones clínicas (cardiopatía, cirugía, nutrición parenteral, etc.). En el RN sin patología neonatal las causas más frecuentes son atresia biliar extrahepática (25-35%), déficit de α -1-antitripsina (7-17%), síndrome de Alagille (6%) y CIFP (colestasis intrahepática familiar progresiva) (5-6%). La tabla 3 muestra una clasificación de las causas de colestasis (19, 21).

La atresia biliar extrahepática es un proceso inflamatorio que cursa con fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extrahepática. En su evolución natural conduce a cirrosis precoz y ocasiona el fallecimiento antes de los 3 años de vida. Supone la causa más común de colestasis crónica en la infancia y la indicación más frecuente de trasplante hepático en niños. El diagnóstico precoz seguido del tratamiento quirúrgico (técnica de Kasai) en las primeras semanas de vida mejora el pronóstico de la enfermedad. La técnica de Kasai deriva el flujo biliar mediante portoenteroanastomosis (anastomosis entre algunos conductos permeables y un asa yeyunal). Tras la cirugía un 30% no restablece el flujo biliar y otro 30% lo hace de forma parcial; ambos grupos precisan un trasplante hepático en los siguientes meses. El 40% restablece el flujo biliar, si bien aproximadamente un 70% requiere trasplante a largo plazo (19).

El déficit de α -1-antitripsina es una enfermedad genética. Una mutación en el cromosoma

14 condiciona la producción de una α -1-antitripsina anómala con acúmulo intrahepatocitario como posible mecanismo patológico.

El síndrome de Alagille se caracteriza por la asociación de colestasis con escasez de conductos biliares intrahepáticos con alteraciones fenotípicas, cardíacas, vertebrales y oculares (19, 21).

Las CIFP engloban unas enfermedades en las que las mutaciones *de novo* o heredadas en los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos determinan una alteración en la formación de la bilis. Debutan a edades precoces y conllevan un mal pronóstico (19).

Tratamiento

El de mantenimiento, común a todas las colestasis independientemente de la causa, incluye:

a. Fármacos que mejoran el flujo biliar: de esta manera se reducen el prurito, la hipercolesterolemia y el daño en los hepatocitos ocasionados por el acúmulo de ácidos biliares:

- Ácido ursodesoxicólico (10-30 mg/kg/día): disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, mejora el flujo de los ácidos biliares (actúa como colerético) y tiene un efecto citoprotector sobre los hepatocitos. El efecto adverso más común es la diarrea, que suele responder a una reducción de la dosis (5, 17, 19, 22).
- Fenobarbital (3-10 mg/kg/día): disminuye la bilirrubina y estimula el flujo biliar (colerético). El efecto adverso más importante es la sedación (5, 17, 19).
- Resincolestiramina: aumenta el flujo biliar interrumpiendo la circulación enterohepática. La dosis (240 mg/kg/día) se reparte en 2 o 3 tomas y se administra 30 minutos antes de cada comida. Se recomienda administrar 4 horas antes a la toma de otras medicaciones ya que puede interferir con la

- absorción de diferentes fármacos (ácido ursodesoxicólico, propranolol, digoxina y warfarina). En niños menores de 10 años la dosis no debe superar los 4 g/día y para mayores de 10 tampoco los 8 g/día. El efecto adverso más importante es la diarrea y se puede solucionar disminuyendo la dosis (5, 17, 19, 22).
- Rifampicina: mejora el metabolismo y/o incrementa la secreción de pruritógenos directos o indirectos. Se utilizan dosis de 10 mg/kg/día. Como inconvenientes destacables están: las interacciones y la hepatotoxicidad (como efecto adverso) (17, 22).
 - Ondansetrón: la efectividad de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ para el tratamiento del prurito en la colestasis es incierta o discutible. Se han descrito casos clínicos en pediatría en los que se ha utilizado el ondansetrón a dosis de 0,8 mg/kg/día y de 0,46 mg/kg/día repartidos en tres tomas (22-24).
 - Naltrexona: a dosis de 25-50 mg/día (en adultos) reduce el prurito ocasionado por la colestasis (22).
- b. Nutrición: se requiere un 125% de las calorías propias de la edad. Se pueden emplear fórmulas lácteas con hidrolizado de proteína de leche de vaca, enriquecidas con MCT, con suplementos de dextrinomaltosa (3-5%) y aceite MCT (1-2 ml/kg/día). Los ácidos grasos de cadena media no requieren sales biliares (19).
- c. Vitaminas liposolubles (5, 12, 17-19, 21, 25, 26):
- Vitamina A: 2.500-5.000 U/día.
 - Vitamina E:
 - Tocoferol liposoluble: 50-400 mg/día.
 - Hidrosoluble (vitamina E suspensión 100 mg/ml de acetato de tocoferol: medicación extranjera): 150-200 mg/kg/día en niños con déficit de vitamina E secundaria a colestasis crónica.
 - d- α -tocoferol-polietilenglicol 1.000 succinato (tocoferosolán) (Vedrop® 50 mg/ml en solución oral: medicación extranjera): cada mililitro contiene 50 mg de d- α -tocoferol en forma de tocoferosolán, que equivalen a 74,5 UI de tocoferol. La dosis diaria total recomendada en pacientes pediátricos con colestasis congénita crónica o colestasis hereditaria crónica es de 0,34 ml/kg/día (17 mg/kg de d- α -tocoferol en forma de tocoferosolán). El tocoferosolán es un profármaco cuyo metabolito activo es el d- α -tocoferol.
- d. Otros:
- Vitamina D:
 - Colecalciferol: 400-2.000 U/día.
 - Alfalcidol:
 - NN: 0,02 mcg/kg/día (v.o., i.v.):
 - 1 mes-12 años (peso inferior a 20 kg): v.o., i.v. 0,05 mcg/kg/día.
 - > 20 kg v.o.: dosis de mantenimiento: 0,25 mcg-1 mcg/día.
 - > 20 kg i.v.: dosis de mantenimiento: 0,25 mcg-2 mcg/día.
 - 25-OH-colecalciferol: 3-5 mcg/kg/día.
 - Vitamina K: 2,5-5 mg/día v.o. o tres veces/semana.
- Vitaminas hidrosolubles: polivitamínicos: doble de las recomendaciones de la edad.
- Calcio: 25-100 mg/kg/día.
- Fósforo: 25-50 mg/kg/día (sólo si hay déficit).
- Cinc: 1 mg/kg/día (sólo si hay déficit).

Después, según la etiología, se debe seguir un tratamiento específico, si existe.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

Introducción

La esofagitis eosinofílica (EE) es una rara entidad clínico-patológica, enmarcada dentro de los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. Consiste en un proceso inflamatorio crónico del esófago con marcada infiltración de eosinófilos en la mucosa sin causa conocida que la justifique (27-29).

Epidemiología

Aunque no se conocen bien su incidencia y su prevalencia, destaca el aumento de su diagnóstico en los últimos años. Hay dos hechos característicos de esta entidad: resulta más frecuente en varones (66-91%) y en pacientes pediátricos o adolescentes, con un pico de incidencia a los 10 años de edad. Estudios recientes estiman una prevalencia de 4,3/100.000 niños en EE. UU. (27, 28).

Etiología

Se desconoce. Actualmente se implican factores como algunos mediadores proinflamatorios, la alergia alimentaria y otros alérgenos ambientales, fundamentalmente aeroalérgenos, actuando el estímulo responsable sobre el esófago de manera local o sistémica. Se trata de una combinación de respuesta inmunológica anormal y enfermedad alérgica y existe una interacción de factores ambientales y predisposición genética (27-29).

El reclutamiento de eosinófilos y su localización en los tejidos inflamados obedecen a mecanismos en los que intervienen diferentes marcadores inflamatorios. Entre las diferentes citocinas y quimocinas implicadas parece que únicamente la interleucina-5 (IL-5) y la eotaxina regulan la migración de los eosinófilos (27-29).

Clínica

Las formas de presentación clínica pueden ser variadas y en ocasiones superponibles al RGE, si bien estos pacientes presentan pH-metría normal y mala respuesta al tratamiento anti-reflujo. La disfagia de predominio para sólidos y la impactación alimentaria son los síntomas más descritos en los pacientes adolescentes y adultos. Los niños de más corta edad, quizás por la dificultad para referir su sintomatología, presentan un abanico más amplio de síntomas: náuseas, vómitos, pirosis, dolor torácico, rechazo del alimento, retraso de crecimiento y dolor abdominal (27, 28).

Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene signos de alergia, como asma, rinitis o rino-

conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria o dermatitis atópica. También frecuentemente existe una historia familiar de atopia (30-50%) y se ha comunicado en el 20-60% de los pacientes la presencia de una eosinofilia periférica y el aumento de la IgE sérica (28).

Diagnóstico

Se basa en tres pilares fundamentales (27, 28):

- Hallazgos clínicos: la sospecha clínica se establece en pacientes con disfagia o impactación alimentaria y en los que presentan síntomas como los de RGE con una pH-metría normal y ausencia de respuesta al tratamiento anti-reflujo. De manera complementaria también se debe realizar: hematimetría, IgE sérica total e IgE específica a aeroalérgenos y alimentos sospechosos y pruebas cutáneas.
- Hallazgos endoscópicos: el aspecto puede variar desde una mucosa aparentemente normal hasta diferentes patrones (imágenes erosivas longitudinales, granularidad, estrías, pérdida del patrón vascular, estenosis y fragilidad de la mucosa), pero el más común es el conocido como "de traquealización esofágica" (esófago anillado), que corresponde a contracciones intermitentes de la musculatura esofágica. Otra imagen frecuente es el punteado blanquecino que semeja el aspecto de una candidiasis y que corresponde a acúmulos de eosinófilos.
- Hallazgos histológicos: existe controversia respecto al número de eosinófilos requerido para establecer el diagnóstico; se marca el límite en los 20 eosinófilos/campo de gran aumento (CGA). El establecimiento de unos valores de corte sirve para diferenciar la EE del RGE. Así, se establece que para valores < 10 indica cambios inflamatorios secundarios a RGE y que > 20 señala EE. La localización de la infiltración también varía entre ambas entidades. En el RGE la infiltración se limita más a las capas superficiales del esófago distal, mientras que en la EE puede presentarse en capas más profundas y en toda su extensión.

Tratamiento

TRATAMIENTO DIETÉTICO

La medida de elección corresponde a las dietas de exclusión en pacientes en los que se demuestra algún alimento implicado. Cuando no se obtiene respuesta o existen múltiples alimentos implicados se prueban las dietas elementales, que tienen una tasa de cumplimentación muy baja (27-29).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se basa fundamentalmente en el uso de esteroides. Se pueden utilizar:

- Sistémicos: pretenden la desaparición de la sintomatología y la mejoría de la infiltración mucosa. Sin embargo, la supresión del tratamiento se acompaña de una alta tasa de recurrencia. Su utilidad se justifica en caso de necesidad de un alivio rápido de la sintomatología, incluyendo aquí a pacientes con disfgia grave, deshidratación, importante pérdida de peso o estenosis esofágica. La dosis es de 1-2 mg/kg/día de prednisona (máx. de 40-60 mg), equiparable a las empleadas en la enfermedad inflamatoria intestinal (27-29).
- Tópicos: con el fin de minimizar los efectos secundarios de los esteroides, diversos estudios han evaluado la efectividad de tratamientos tópicos a base de esteroides inhalados (fluticasona, beclometasona y budesonida). Se administran sin cámara espaciadora y sin realizar la inspiración de forma coordinada, favoreciendo el depósito en forma de polvo seco en la faringe posterior. La deglución de dicho polvo, junto a la ausencia de ingesta de sólidos o líquidos en los 30 minutos posteriores, favorece la acción tópica del fármaco sobre la mucosa esofágica. Las dosis comúnmente utilizadas en niños son: 1-4 *puffs* de 200 mcg de fluticasona c/12 horas; 1 *puff* de 50-250 mcg de beclometasona c/6-12 horas; y 1 *puff* de 100 mcg de budesonida c/12 horas (durante 6-12 semanas) (27-29). Más recientemente se ha descrito el tratamiento con budesonida en

suspensión oral. Las dosis usadas en los diferentes estudios fueron las siguientes (30-32): niños < 152 cm o < 10 años: 1 mg de budesonida/día repartidos en dos tomas; niños \geq 152 cm o \geq 10 años: 2 mg de budesonida/día repartidos en dos tomas. En estos estudios se prepara una fórmula magistral con el vehículo Splenda®, que es sucralosa (azúcar no absorbible). Se parte de budesonida en suspensión para nebulizar (Pulmicort®).

Otros tratamientos farmacológicos:

- Estabilizadores de células mastocitarias (cromoglicato y ketotifeno) (27-29): en nuestro país el cromoglicato se encuentra comercializado en forma de cápsulas para inhalar o como nebulizador nasal pero no hay ninguna forma farmacéutica diseñada para uso oral (12). Si precisa vía oral existe la opción de la formulación magistral ya que hay materia prima. Se pueden preparar cápsulas o una solución de 20 mg/ml. En cuanto a dosificación, no se recomienda su utilización en lactantes. En niños de 2-12 años la dosis inicial es de 100 mg cuatro veces/día y puede duplicarse si el efecto no es satisfactorio en 2-3 semanas (sin exceder los 40 mg/kg/día). En niños mayores de 12 años y en adultos la dosis inicial es de 200 mg cuatro veces/día y puede duplicarse si el efecto no resulta satisfactorio en 2-3 semanas; no se ha de exceder de 400 mg cuatro veces/día. Una vez obtenido el efecto deseado la dosis puede disminuirse gradualmente hasta conseguir la más baja eficaz. Se debe administrar 30 minutos antes de las comidas y a la hora de acostarse y no mezclar con zumos, leche ni alimentos (5). El ketotifeno se ha usado en cuadros de gastroenteropatía eosinofílica aunque no es una indicación aprobada.
- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast): se han empleado también ya que al inactivar los leucotrienos, que estimulan la migración y activación de los eosinófilos, se ejerce una acción antiinflamatoria.

- Anticuerpos monoclonales (27-29): el mepolizumab es un anticuerpo frente a IL-5 que todavía no está comercializado. La Agencia Europea del Medicamento lo tiene designado como medicamento huérfano para el tratamiento del síndrome hipereosinofílico primario. Ha demostrado eficacia después de la administración de tres infusiones mensuales de 10 mg/kg (máx. de 750 mg). Respecto al omalizumab, es un anticuerpo frente a IgE que está comercializado en nuestro país para el tratamiento del asma.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

La dilatación esofágica es efectiva en la desaparición mantenida de la disfagia (hasta 6 meses) pero se trata de una técnica dolorosa con posibles complicaciones (laceraciones y, en menor medida, perforación), alta tasa de recidivas subsidiarias de nuevas dilataciones y que no modifica la patología de base. En niños sólo debe utilizarse en los que presentan estenosis fijas de esófago (27, 28).

VÓMITOS CÍCLICOS

Introducción

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un trastorno poco conocido que afecta principalmente a niños, aunque se ha descrito también en adultos. Se caracteriza por la aparición súbita de episodios recurrentes de náuseas y vómitos intensos, de duración variable (de horas a días), autolimitado y separado por períodos en los cuales el paciente se encuentra totalmente libre de síntomas (33-35).

Epidemiología

Afecta al 2% de los niños en edad escolar, con un ligero predominio en el sexo femenino (33, 36-38).

Etiopatogenia

La etiología y la patogénesis se desconocen, aunque la migraña, la epilepsia y el colon irritable se han propuesto como factores causales o precipitantes. Se apunta también a otros factores, como alteraciones de la motilidad gastrointestinal, disfunción del sistema nervioso

autónomo, alteraciones del eje hipofiso-hipotálamico-adrenal, trastornos en los canales iónicos, alteración en la oxidación de los ácidos grasos y enfermedad mitocondrial (33, 34, 36).

Diagnóstico clínico

No existe prueba de imagen ni marcador de laboratorio que confirme o descarte el SVC, por lo que su diagnóstico se basa en el cumplimiento de criterios clínicos. En 2008 la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) consensuó los siguientes criterios para el diagnóstico del SVC (39):

1. Al menos cinco episodios de vómitos en cualquier intervalo o un mínimo de tres episodios durante un período de 6 meses.
2. Episodios con náuseas y vómitos intensos con duración de 1 hora-10 días y que se dan al menos con 1 semana de diferencia.
3. Patrón estereotipado para cada niño: cada episodio es similar en el individuo en cuanto a comienzo, duración, frecuencia y síntomas y signos asociados.
4. En un episodio al menos se producen cuatro vómitos/hora durante al menos 1 hora.
5. Retorno a un estado saludable entre episodios.
6. No atribuible a otro trastorno.

Clínica

El curso clínico del SCV se puede dividir en cuatro fases: fase libre de síntomas (entre episodios), pródromo, fase de náuseas y vómitos y fase de recuperación (35, 36, 39).

El pródromo, de 1-1,5 horas de duración, sin aura visual, se manifiesta en forma de náuseas, palidez, letargia y anorexia (33).

El comienzo de los episodios suele darse normalmente en el mismo momento del día, mayoritariamente a primera hora de la mañana. El

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Fluidoterapia y tratamiento nutricional:

SSF, SG 10%, KCl

Si no se produce ingesta enteral durante 3-5 días: nutrición parenteral periférica (con 1,5 g de aminoácidos/kg/día)

Antieméticos:

Ondansetrón: 0,3-0,4 mg/kg/dosis i.v. c/4-6 horas (máx. de 20 mg/dosis)

Sedantes:

Difenhidramina: 1-1,25 mg/kg/dosis i.v. c/6 horas

Clorpromazina: 0,5-1 mg/kg/dosis i.v. c/6 horas + difenhidramina i.v.

Analgésicos:

Ketorolaco: 0,4-1 mg/kg/dosis i.v. c/6 horas (máx. de 30 mg; máx. al día de 120 mg)

Tratamiento de signos/síntomas específicos:

Diarreas: loperamida

Hipertensión: IECA (captoprilo)

Dolor epigástrico: ranitidina y omeprazol

TERAPIA ABORTIVA

Agentes antimigrañosos:

Sumatriptán: 20 mg intranasal al inicio del episodio

SG 10%: solución glucosada al 10%; SSF: solución salina fisiológica.

Tabla 4. *Tratamiento de soporte y abortivo en CVS según el consenso de la NASPGHAN (39)*

vómito adopta un pico medio de intensidad de 6 emesis/hora una vez c/10 minutos y un total de 15 emesis/episodio. La duración de cada episodio es variable: de 2 horas a 10 días. Además del vómito se pueden presentar: náuseas, dolor abdominal, arcadas, cefaleas, fotofobia, intolerancia a los olores, taquicardia e hipertensión (33, 36).

La mayoría de los episodios se asocia a factores desencadenantes: estrés psicológico y físico, ansiedad, infecciones respiratorias y alimentos (queso, chocolate y glutamato) (33).

Estrategias para el tratamiento**PROFILAXIS EN LA FASE PRODRÓMICA**

La terapia abortiva se utiliza en la fase prodrómica. Este tipo de profilaxis incluye: control de factores estresantes (tumbarse en un lugar tranquilo y oscuro), ingesta de carbohidratos, antieméticos (antagonistas 5HT₃: ondansetrón) y antimigrañosos (sumatriptán) (tabla 4). No

obstante, la eficacia de esta terapia farmacológica no se ha demostrado debido a la falta de ensayos clínicos. Según el documento de la NASPGHAN los triptanos no están autorizados en menores de 18 años; sin embargo, se recomienda utilizarlos en niños de 12 años y mayores que tengan menos de un episodio leve/mes. En cuanto a los antagonistas de 5HT₃, se consideran más agentes antieméticos de soporte en la fase de tratamiento que abortivos del vómito (39).

TRATAMIENTO DURANTE LA FASE DE VÓMITOS

En la fase aguda el paciente debe ingresar en el hospital, donde se llevarán a cabo medidas de soporte, como descansar en una habitación tranquila y oscura, y donde recibirá fluidoterapia para evitar deshidratación y desajustes electrolíticos. La esofagitis péptica y la disfagia pueden prevenirse con la administración de antiácidos (ranitidina y omeprazol). Se recomienda el ondansetrón (0,3-0,4 mg/kg/dosis c/4-6 horas

EN NIÑOS < 5 AÑOS

- Antihistamínicos:
Ciproheptadina: 0,25-0,5 mg/kg/día c/8-12 horas (primera elección)
Alternativa: pizotifeno (disponible en Reino Unido y Canadá)
- β -bloqueadores:
Propranolol: 0,25-1 mg/kg/día c/8-12 horas (segunda elección)
Monitorización: frecuencia cardíaca (en reposo \geq 60 bpm)

EN NIÑOS > 5 AÑOS

- Antidepresivos tricíclicos:
Amitriptilina: inicio a 0,25-0,5 mg/kg al acostarse, con incrementos semanales de 5-10 mg hasta 1-1,5 mg/kg (primera elección)
Monitorización cardíaca: intervalo QTc
Alternativa: nortriptilina
- β -bloqueadores:
Propranolol: 0,25-1 mg/kg/día c/8-12 horas (segunda elección)
Monitorización: frecuencia cardíaca (en reposo \geq 60 bpm)

Otros:

- Anticonvulsionantes:
Fenobarbital: 2 mg/kg al acostarse
Alternativas: topiramato, ácido valproico, gabapentina y levetiracetam
- Agentes procinéticos: eritromicina v.o. (10-20 mg/kg/día c/6-12 horas)
- Suplementos:
L-carnitina: 50-100 mg/kg/día c/8-12 horas (máx. de 1 g c/8 horas)
Coenzima Q: 10 mg/kg/día c/8-12 horas (máx. de 100 mg c/8 horas)
- Anticonceptivos orales (bajos en estrógenos)

Tabla 5. *Fármacos que se usan en la profilaxis en SVC según el consenso de la NASPGHAN (39)*

hasta un máximo de 20 mg/dosis, aunque en niños se han reportado dosis seguras hasta 32 mg). Si los vómitos persisten hay que añadir sedantes como la difenhidramina. Los neurolépticos como la clorpromazina parecen menos eficaces, además de producir riesgo de clínica extrapiramidal, pero se pueden usar normalmente en combinación con difenhidramina. Los dolores abdominales responden a antiinflamatorios no esteroideos. Se pueden presentar otras complicaciones, como diarrea, hipertensión y síndrome de inadecuada secreción de vasopresina, que se tratan farmacológicamente de manera específica (33, 36, 39) (tabla 4).

PROFILAXIS DURANTE LA FASE LIBRE DE SÍNTOMAS

Durante esta fase es muy importante insistir en los cambios en el estilo de vida ya que pue-

den disminuir el número de episodios. Se tienen que evitar: estrés, alimentos específicos (queso, chocolate y glutamatos), privación del sueño, ayunos prolongados, etc.

Si los episodios ocurren frecuentemente (más de un episodio cada 1-2 meses), son lo suficientemente intensos para producir ingresos hospitalarios repetitivos o bajas escolares y/o no responden a terapias abortivas, se recomienda realizar profilaxis farmacológica.

Se emplean medicamentos como: ciproheptadina, amitriptilina, propranolol, eritromicina, fenobarbital y ácido valproico. Recientemente se han incorporado a este arsenal terapéutico medicaciones como la coenzima Q10 y la carnitina (33, 36, 39) (tabla 5).

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA

Dentro de la atención farmacéutica en gastroenterología pediátrica se debe resaltar:

- Validar la dosis y la frecuencia de la medicación para cada subgrupo de población pediátrica.
- Adaptar siempre que sea posible la posología a las presentaciones comerciales disponibles y, en caso contrario, recurrir a la formulación magistral.
- Evaluar la indicación de los medicamentos evitando su sobreutilización. Es el caso del omeprazol: la práctica diaria y diferentes estudios demuestran su sobreprescripción (40).
- Tener en cuenta que la biodisponibilidad de muchos de los medicamentos puede verse afectada por la propia patología del paciente: alteración de la motilidad gastrointestinal y del pH gástrico y secreción de sustancias (sales biliares, enzimas digestivas, etc.) o inflamación del tubo digestivo.
- Interacciones farmacocinéticas:
 - Que modifican la absorción:
 - Los antiulcerosos modifican el pH gástrico y pueden alterar el porcentaje de fármaco ionizado/no ionizado de otros fármacos.
 - Las sales de magnesio, aluminio y bismuto pueden formar complejos con quinolonas, tetraciclinas y penicilaminas disminuyendo la absorción de éstos.
 - Los procinéticos pueden aumentar el tránsito gastrointestinal modificando por ello también la absorción de otros fármacos.
 - Que modifican el metabolismo:
 - Omeprazol, cimetidina y ranitidina son inhibidores enzimáticos.

- Adjuntar información al paciente al alta sobre normas de administración, efectos adversos que pueden aparecer y obtención de medicamentos, entre otros.

FÓRMULAS MAGISTRALES

A continuación se describen algunas de las fórmulas más utilizadas en gastroenterología pediátrica y que se preparan en el área Materno-infantil del Hospital Universitari Vall d'Hebron:

- Ursodesoxicólico 20 mg/ml susp. oral

Metilcelulosa 1%	30 ml
Jarabe NF	30 ml
Ácido ursodesoxicólico	1,2 g

 Estabilidad: 90 días en nevera y en frascos de color topacio.
 Normas de administración: administrar con las comidas.
- Fenobarbital sódico 30 mg/ml solución oral

Agua destilada estéril	5 ml
Glicerina	14 ml
Fenobarbital sódico	0,6 g

Modus operandi: se mide el pH. Tiene que ser de 9,4. A pH más ácido puede precipitar. Por tanto, si es más ácido se añade NaOH 0,1N hasta ajustarlo.
 Estabilidad: 30 días en nevera y en frascos de color topacio.
- Ondansetrón 0,8 mg/ml susp. oral

Ondansetrón 8 mg comp.	10 comp.
Ora Sweet	50 ml
Ora plus	50 ml

 Estabilidad: 42 días en nevera y en frascos de color topacio.
 Información para el paciente: puede causar sequedad bucal.
- Cromoglicato sódico 100 mg/5 ml solución oral

Cromoglicato disódico	0,1 g
Agua destilada	c.s.p. 5 ml

 Estabilidad: 4 días a temperatura ambiente y protegido de la luz.
 Información para el paciente: puede causar sequedad bucal.

- Propranolol 1 mg/ml susp. oral
 Propranolol clorhidrato 100 mg
 Sacarosa 20 g
 Carboximetilcelulosa sódica 1.000 cp 1 g
 Ácido cítrico H₂O 0,28 g
 Citrat trisódico 2H₂O 0,21 g
 Nipagin sódico 0,15 g
 Nipasol sódico 0,015 g
 Esencia de fresa 2 gotas
 Agua destilada estéril c.s.p. 100 ml
 Envasado: frascos de vidrio topacio.
 Caducidad: 30 días en nevera. La base de la suspensión sin principio activo es estable 180 días en nevera.
 Normas de administración: cuando se administra varias veces al día la dosis se debe tomar antes de las comidas y al acostarse.
 Nota: Dependiendo de la dosis, una alternativa a la formulación magistral consiste en triturar la parte del comprimido (Sumial®) correspondiente a la dosis prescrita, suspenderla con un poco de agua y administrar inmediatamente.

- Omeprazol 2 mg/ml susp. oral
 Omeprazol base 100 mg
 Bicarbonato sódico 4,2 g
 Goma xantán 1% solución acuosa 25 ml
 Esencia de vainilla 0,02%
 Sacarina sódica 50 mg
 Agua destilada estéril 25 ml
Modus operandi: se mide el pH, que tiene que ser de 9.
 Envasado: frascos de vidrio topacio.
 Caducidad: 56 días en nevera.
 Normas de administración: preferentemente, administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

- Ranitidina 15 mg/ml solución oral
 1) Ranitidina clorhidrato 1,68 g
 2) Jarabe simple con conservantes 100 ml
 Nota: 1,68 g de ranitidina clorhidrato equivalen a 1,5 g de ranitidina base.
 Envasado: frasco de vidrio topacio.
 Caducidad: 30 días a temperatura ambiente (inferior a 25 °C).
 Normas de administración: se recomienda administrar con las comidas y a la hora de acostarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armas Ramos H, Ortigosa del Castillo L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2008, p. 163-77.
2. Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie RM. Current pharmacological management of gastroesophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. *Paediatr Drugs*. 2009; 11: 185-202.
3. Higginbotham TW. Effectiveness and safety of proton pump inhibitors in infantile gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 572-6.
4. McClennan S, Augood C, Cash-Gibson L, Logan S, Gilbert RE. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 14: CD002300.
5. Takemoto CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 16.ª ed. Lexi-Comp: Hudson, Ohio; 2009.
6. Sánchez Ruiz F, Gilbert JJ, Bedate P, Espín B. Estreñimiento y encopresis. En: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica de la SEGHNPA-AEP. Disponible en: <http://www.gastroinf.com/Protocolos%20SEGHNPA.pdf>.
7. Bedate P, López Rodríguez MJ, Espín B. Estreñimiento y encopresis. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2008, p. 209-17.
8. Cilleruelo ML, Fernández S. Estreñimiento. En: Argüelles F, García MD, Pavón P, Román E, Silva G, Sojo A (eds.). Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Ergón: Madrid; 2011. p. 111-22.
9. Velasco CA. Actualización sobre estreñimiento crónico funcional en niños. *Colomb Med*. 2005; 36 (Supl 3): 55-61.
10. Barboza F. Evaluación y tratamiento del estreñimiento en niños. *Colomb Med*. 2005; 36 (Supl 1): 10-5.
11. Martínez-Costa C, Palao MJ, Alfaro B, Núñez F, Martínez Rodríguez L, Ferré I, et al. Estreñimiento funcional: estudio prospectivo y respuesta al tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 418-25.
12. BOT Plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2010 (CD-Rom).

13. **BNF for children.** *RCPCH Publications: Londres; 2006.*
14. **Nurko S, García JA, Worona LB, Zlochisty O.** *Cisapride for the treatment of constipation in children: a double blind study. J Pediatr. 2000; 136: 35-40.*
15. **Guideline for the Evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.** *JPGN. 2004; 39: 115-28.*
16. **Venigalla S, Gourley GR.** *Neonatal cholestasis. Semin Perinatol. 2004; 28: 348-55.*
17. **McKiernan PJ.** *Neonatal cholestasis. Semin Neonatol. 2002; 7: 153-65.*
18. **De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M.** *Neonatal cholestasis. Eur J Pediatr. 2011; 170: 279-84.*
19. **Frauca E, Muñoz G.** *Colestasis en el lactante. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2008. p. 485-99.*
20. **Manzanares J, Medina E.** *Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. An Pediatr. 2003; 58: 162-7.*
21. **Hondal N, Silverio C, Núñez A, Ayllón L.** *Colestasis del recién nacido y del lactante. Rev Cubana Pediatr. 2010; 82: 49-61.*
22. **Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink PJ, Pusch T.** *Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. Drugs. 2008; 68: 2163-82.*
23. **Trioche P, Samuel D, Odièvre M, Labrune P.** *Ondansetron for pruritus in child with chronic cholestasis. Eur J Pediatr. 1996; 155: 990-6.*
24. **Frigon C, Desparmet J.** *Ondansetron treatment in a child presenting with chronic intractable pruritus. Pain Res Manage. 2006; 11: 245-7.*
25. **Ficha técnica de la vitamina E.** *Cambridge Laboratories (medicación extranjera).*
26. **Ficha técnica de Vedrop.** *Orphan Europe S.A.R.L. (medicación extranjera).*
27. **Martín J, Vilar P.** *Trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2008. p. 251-63.*
28. **Sojo A.** *Esofagitis eosinofílica. Bol. S Vasco-Nav Pediatr. 2009; 41: 2-8.*
29. **Letrán A, Caballero T, López Serrano MC.** *Esofagitis eosinofílica: etiopatogenia e implicaciones clínicas. [Consultado el 28 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.alergoaragon.org/2007/segunda4.html>.*
30. **Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S.** *Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled Trial. Gastroenterology. 2010; 139: 418-29.*
31. **Aceves S, Bastian J, Newbury R, Dohil R.** *Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2271-9.*
32. **Aceves S, Dohil R, Newbury R, Bastian J.** *Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 705-6.*
33. **Ramos E, Bousoño C, Marcos M.** *Síndrome de los vómitos cíclicos. En: Sociedad Española de Gastroenterología, hepatología y Nutrición Pediátrica (eds.). Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2.ª ed. Ergón: Madrid; 2008. p. 243-50.*
34. **Kenny P.** *Síndrome de vómitos cíclicos: un enigma pediátrico vigente. Arch Argent Pediatr. 2000; 98: 34-40.*
35. **Pareek N, Fleisher DR, Abell T.** *Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2832-40.*
36. **Hye Ran Yang.** *Recent concepts on cyclic vomiting syndrome in children. J Neurogastroenterol Motil. 2010; 16: 139-47.*
37. **Forbes D, Fairbrother S.** *Cyclic nausea and vomiting in childhood. Aust Fam Physician. 2008; 37: 33-6.*
38. **Barrio A.** *Síndrome de vómitos cíclicos. An Pediatr. 2002; 56: 156-64.*
39. **Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW, et al.** *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Cyclic Vomiting Syndrome. JPGN. 2008; 47: 379-93.*
40. **Khoshoo V, Edell D, Thompson A, Rubin M.** *Are we overprescribing antireflux medications for infants with regurgitation? Pediatrics. 2007; 120: 946-9.*