



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



DOCUMENTO DE CONSENSO

Guía de práctica clínica del síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: tratamiento. (Parte 2 de 2)[☆]



F. Mearin^a, C. Ciriza^b, M. Mínguez^c, E. Rey^d, J.J. Mascort^e, E. Peña^{f,*},
P. Cañones^g, J. Júdez^h y en nombre de la SEPD, la semFYC, la SEMERGEN y la SEMG[◇]

^a Coordinación de la GPC, Comité Roma de Trastornos Funcionales Intestinales, Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Centro Médico Teknon, Barcelona, España

^b Grupo de Trastornos Funcionales, Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

^c AEG y SEPD, Hospital Clínico Universitario, Universitat de Valencia, Valencia, España

^d SEPD, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

^e Secretaría Científica, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), España

^f Coordinación de Digestivo, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), España

^g Coordinación de Digestivo, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), España

^h Departamento de Gestión del Conocimiento, SEPD, España

PALABRAS CLAVE

Síndrome del intestino irritable;
Estreñimiento funcional;
Molestia abdominal;
Adultos;
Atención Primaria;
Enfermedades digestivas;
Guía de práctica clínica;
Roma IV

Resumen En esta Guía de práctica clínica analizamos el manejo diagnóstico y terapéutico de pacientes adultos con estreñimiento y molestias abdominales, bajo la confluencia del espectro del síndrome del intestino irritable y el estreñimiento funcional. Ambas patologías están encuadradas en los trastornos funcionales intestinales y tienen una importante repercusión personal, sanitaria y social, afectando a la calidad de vida de los pacientes que las padecen. La primera es el subtipo de síndrome del intestino irritable en el que el estreñimiento es la alteración deposicional predominante junto con dolor abdominal recurrente, hinchazón y distensión abdominal frecuente. El estreñimiento se caracteriza por la dificultad o la escasa frecuencia en relación con las deposiciones, a menudo acompañado por esfuerzo excesivo durante la defecación o sensación de evacuación incompleta. En la mayoría de los casos no tiene una causa orgánica subyacente, siendo considerado un trastorno funcional intestinal. Son muchas las similitudes clínicas y fisiopatológicas entre ambos trastornos, con respuesta similar del estreñimiento a fármacos comunes, siendo la diferencia fundamental la presencia o ausencia de dolor, pero

[☆] Este trabajo se publica conjuntamente por la SEPD, la semFYC, la SEMERGEN y la SEMG. La publicación original íntegra se realizó por la SEPD en (1): Rev Esp Enferm Dig 2016; 108(6): 332-363. semFYC, SEMERGEN y SEMG publican el trabajo en dos partes, para accesibilidad de sus respectivos socios. Tras la publicación de la primera parte (96-98), aquí se publica la segunda.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enriquepe71@yahoo.es (E. Peña).

[◇] SEPD: Sociedad Española de Patología Digestiva; semFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria; SEMG: Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2017.01.001>

1138-3593/© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Irritable bowel
syndrome;
Functional
constipation;
Abdominal
discomfort;
Adults;
Primary care;
Digestive diseases;
Clinical practice
guide;
Rome IV

no de un modo evaluable como «todo o nada». La gravedad de estos trastornos depende no solo de la intensidad de los síntomas intestinales sino también de otros factores biopsicosociales: asociación de síntomas gastrointestinales y extraintestinales, grado de afectación, y formas de percepción y comportamiento. Mediante los criterios de Roma, se diagnostican los trastornos funcionales intestinales. Esta Guía de práctica clínica está adaptada a los criterios de Roma IV difundidos a finales de mayo de 2016. En una primera parte (96, 97, 98) se analizaron los aspectos conceptuales y fisiopatológicos, los criterios de alarma, las pruebas diagnósticas y los criterios de derivación entre Atención Primaria y aparato digestivo. En esta segunda parte, se revisan todas las alternativas terapéuticas disponibles (ejercicio, ingesta de líquidos, dieta con alimentos ricos en fibra soluble, suplementos de fibra, otros componentes de la dieta, laxantes osmóticos o estimulantes, probióticos, antibióticos, espasmolíticos, esencia de menta, prucaloprida, linaclotida, lubiprostona, *biofeedback*, antidepresivos, tratamiento psicológico, acupuntura, enemas, neuroestimulación de raíces sacras o cirugía), efectuando recomendaciones prácticas para cada una de ellas.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in adults: Treatment (Part 2 of 2)

Abstract In this Clinical practice guide we examine the diagnostic and therapeutic management of adult patients with constipation and abdominal discomfort, at the confluence of the spectrum of irritable bowel syndrome and functional constipation. Both fall within the framework of functional intestinal disorders and have major personal, health and social impact, altering the quality of life of the patients affected. The former is a subtype of irritable bowel syndrome in which constipation and altered bowel habit predominate, often along with recurring abdominal pain, bloating and abdominal distension. Constipation is characterised by infrequent or hard-to-pass bowel movements, often accompanied by straining during defecation or the sensation of incomplete evacuation. There is no underlying organic cause in the majority of cases; it being considered a functional bowel disorder. There are many clinical and pathophysiological similarities between the two conditions, the constipation responds in a similar way to commonly used drugs, the fundamental difference being the presence or absence of pain, but not in an “all or nothing” way. The severity of these disorders depends not only on the intensity of the intestinal symptoms but also on other biopsychosocial factors: association of gastrointestinal and extraintestinal symptoms, degree of involvement, forms of perception and behaviour. Functional bowel disorders are diagnosed using the Rome criteria. This Clinical practice guide adapts to the Rome IV criteria published at the end of May 2016. The first part (96, 97, 98) examined the conceptual and pathophysiological aspects, alarm criteria, diagnostic test and referral criteria between Primary Care and Gastroenterology. This second part reviews all the available treatment alternatives (exercise, fluid ingestion, diet with soluble fibre-rich foods, fibre supplements, other dietary components, osmotic or stimulating laxatives, probiotics, antibiotics, spasmolytics, peppermint essence, prucalopride, linaclotide, lubiprostone, biofeedback, antidepressants, psychological treatment, acupuncture, enemas, sacral root neurostimulation and surgery), and practical recommendations are made for each.

© 2017 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Nota metodológica

Esta Guía de práctica clínica (GPC) ha sido desarrollada entre enero de 2015 y diciembre de 2015 por un grupo de trabajo formado por expertos seleccionados por la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Entre diciembre de 2015 y abril de 2016 ha sido sometida a revisión, con la última adaptación a Roma IV en mayo de 2016^{1,2}.

Para un detalle del proceso metodológico de trabajo mediante el cual se ha elaborado esta GPC ver http://www.sepd.es/file/GPC_SII_E_EF_Metodologia.pdf

Aspectos conceptuales, impacto y fisiopatología

Para acceder al apartado de *Aspectos conceptuales, impacto y fisiopatología* (preguntas 1-7; figuras 1 A y B y figura 2; tablas 1 y 2 de la Parte 1), ver las publicaciones correspondientes (96-98).

Diagnóstico

Para acceder al apartado de *Diagnóstico* (preguntas 8-12; figuras 3 y 4; tablas 3 a 6 de la Parte 1), ver las publicaciones correspondientes (96-98).

Tratamiento

Importancia del cumplimiento terapéutico y aspectos prácticos generales para cualquier alternativa terapéutica

Como en cualquier otra patología, el cumplimiento terapéutico estricto es imprescindible para conseguir la eficacia del plan terapéutico prescrito. En el caso de los procesos que nos ocupan, incluye no solo la toma de fármacos sino el seguimiento de los consejos higiénico-dietéticos pautados (tabla 1) y la modificación de los estilos de vida cuando ello procede.

Es cierto que no basta con plantear dicho plan terapéutico (figs. 1 y 2), porque resultará del todo inútil si el paciente no lo asimila, lo admite y acepta ponerlo en práctica. Por tanto, no se trata de que el paciente adopte una conducta de sumisión o de obediencia a la prescripción, sino que se debe conseguir el clima adecuado entre médico y paciente que conlleve la colaboración y la participación activa de este en la toma de decisiones y en la asunción de su propia responsabilidad sobre el cuidado o la mejora de su salud.

Por ello, además de tomar en consideración las mejores opciones terapéuticas desde el punto de vista objetivo, es preciso valorar otras cuestiones que facilitarán el compromiso y con ello el cumplimiento por parte del paciente. Entre ellas son interesantes las siguientes:

- Pautar fármacos cuya posología sea simple, con el menor número posible de tomas o empleando formulaciones galénicas que la simplifiquen (tablas 2 y 3).
- Facilitar al paciente información y recordatorios escritos, simples y de fácil comprensión.
- Elaborar «calendarios» de cumplimiento mediante los cuales monitorizar la toma de medicación o la realización de actividades pautadas.
- Proveer al paciente de información acerca de la fisiopatología de su proceso, adaptada a su idiosincrasia y nivel cultural, de manera que se sienta implicado en la evolución de su enfermedad.
- Incluir en todas estas estrategias a los familiares y cuidadores de manera que también actúen como refuerzo positivo de la actitud del paciente.
- Es muy importante la regularidad en el tratamiento indicado para el estreñimiento. Mientras unos pacientes se automedican permanentemente con laxantes estimulantes, otros los utilizan solo de forma intermitente y puntual ante agravamientos y, con cierta frecuencia, algunos pacientes evitan la toma de cualquier tratamiento con el concepto erróneo de que los laxantes producen dependencia o pueden resultar peligrosos.

Por último, conviene recordar que el personal de enfermería puede desempeñar un papel muy eficaz en la educación sanitaria y en el seguimiento de la evolución de estos pacientes.

En todo caso, es inútil intentar valorar la eficacia del plan terapéutico sin asegurar el óptimo cumplimiento del mismo por parte del paciente. Su falta de eficacia no será mejorada con modificaciones aisladas o globales de la prescripción si no es factible garantizar la mejor disponibilidad del paciente para comprometerse con dicho plan terapéutico.

Utilidad del ejercicio físico aeróbico para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión

Se suele recomendar la realización de ejercicio físico de forma empírica para mejorar el estreñimiento y la distensión abdominal. El ejercicio físico aeróbico es útil para mantener una adecuada función intestinal y reducir el estrés³.

Eficacia. Un programa regular de actividad física aeróbica (caminar, bicicleta) puede ser eficaz en el estreñimiento, ya que se ha observado una mejoría en el TTC total y en rectosigma⁴. También se ha señalado su efecto beneficioso en la distensión abdominal y la retención de gas⁵, aunque en menor grado que en los sujetos sanos⁶. En otros dos estudios se demostró una mejoría global de los síntomas en el síndrome del intestino irritable (SII) y en la consistencia de las heces^{7,8}. Además, también mejoraron otros aspectos que pueden influir en el SII, como la ansiedad y la depresión⁷.

Limitaciones. La práctica moderada y regular de ejercicio físico aeróbico ajustada a las condiciones físicas de cada individuo, no tiene grandes limitaciones clínicas, salvo en pacientes con alteración de la movilidad. Sin embargo, está por determinar la intensidad y la duración óptima del mismo.

Recomendaciones prácticas. El ejercicio físico aeróbico practicado de forma regular puede ser útil en la mejoría

Tabla 1 Medidas higiénico-dietéticas en el SII-E/EF

- Ingesta de 25-30 g de fibra soluble con la dieta al día
- Ingesta adecuada de líquido (1,5-2 l al día)
- Ejercicio aeróbico regular (ajustado a las condiciones físicas de cada individuo y a sus preferencias)
- Dieta equilibrada
- Patrón regular de comidas
- Evitar comidas copiosas, grasas, fibra insoluble y alimentos flatulentos
- En algunos pacientes el sorbitol, las grasas, el alcohol, el trigo, los frutos secos o la leche pueden exacerbar la sintomatología del SII, aunque las dietas con exclusión de estos alimentos no han mostrado resultados concluyentes

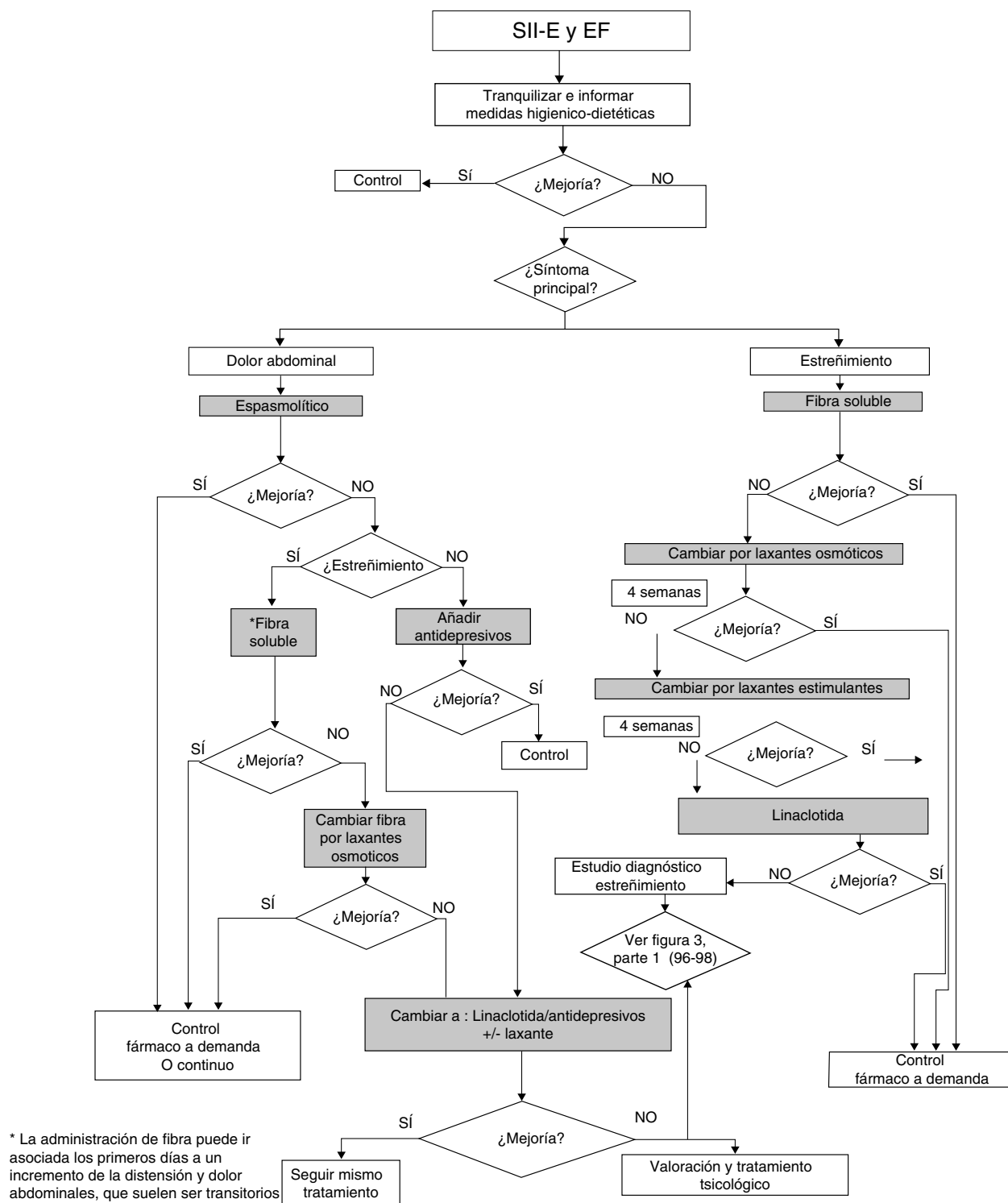


Figura 1 Tratamiento del SII-E y del EF.

del estreñimiento, favorece la evacuación del gas intestinal y mejora la distensión, por lo que parece recomendable aconsejar su práctica en los pacientes con síndrome del intestino irritable con (predominio de) estreñimiento (SII-E) y estreñimiento (crónico) funcional (EF).

¿El aumento en la ingesta de líquidos mejora el estreñimiento?

La mayoría de las guías clínicas recomiendan realizar modificaciones en el estilo de vida, como la adecuada ingesta de

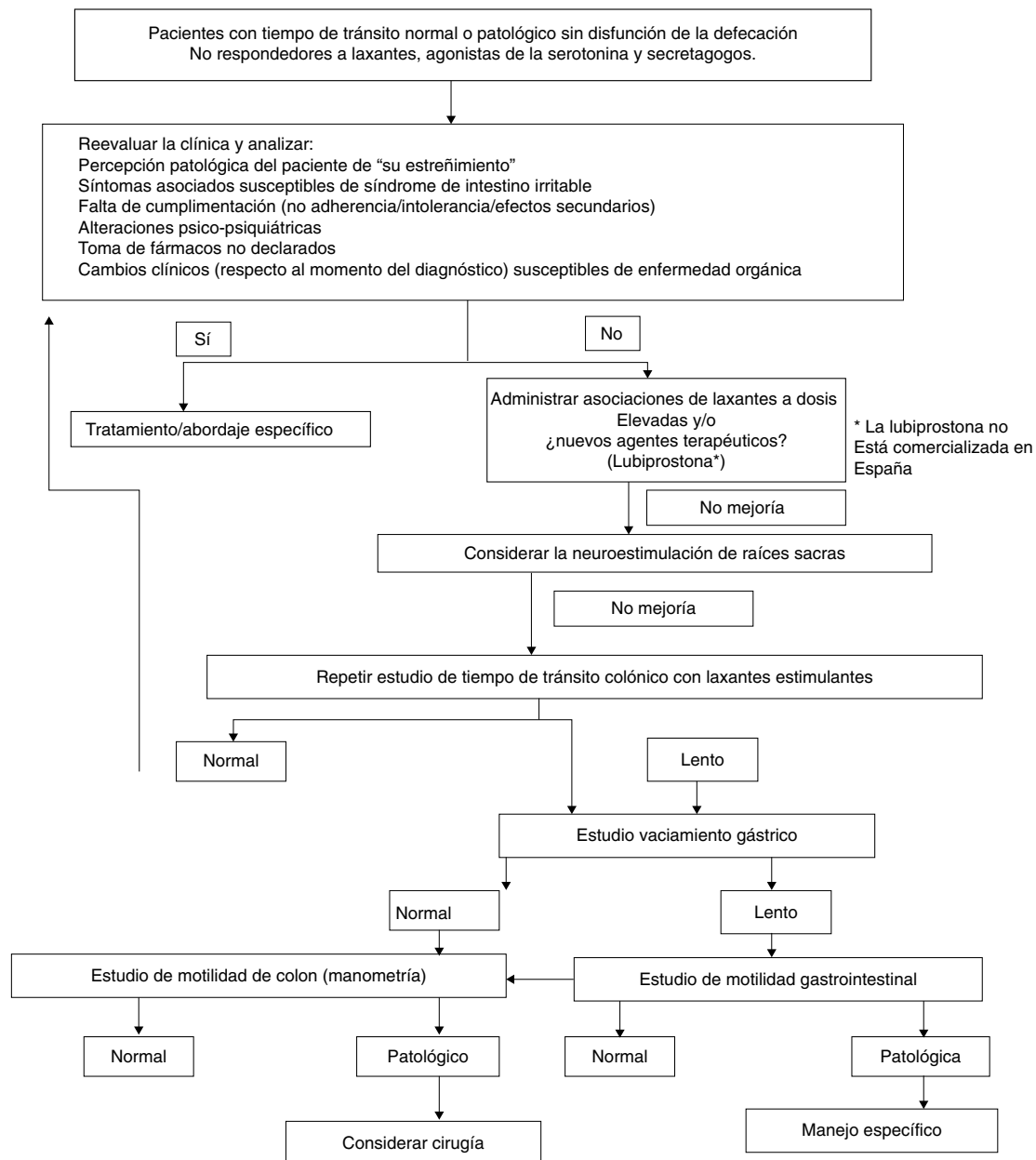


Figura 2 Algoritmo terapéutico del EF no respondedor.

líquidos y de una dieta rica en fibra. En concreto, se suele recomendar beber de 1,5-2 L de líquido al día según algunas guías⁹⁻¹¹ y otras revisiones más específicas sobre el EF en ancianos¹².

Eficacia y limitaciones. En un estudio aleatorizado, la ingesta de 2 L de agua al día en pacientes con EF, que ya estaban consumiendo una dieta rica en fibra, mejoró la frecuencia defecatoria y la necesidad de laxantes¹³. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos que demuestren que la ingestión de líquidos en sí misma, sin otras medidas adicionales, mejore el estreñimiento, salvo en pacientes deshidratados^{9,14}.

Recomendaciones prácticas. Aunque la evidencia para recomendar el aumento de la ingesta de líquidos es insuficiente, esta medida sí que puede ofrecer algún beneficio en

casos de estreñimiento leve asociada al adecuado consumo de fibra con la dieta.

Utilidad de fibra en la dieta para mejorar:
a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal,
c) la distensión

En la mayoría de las guías se recomienda la dieta rica en fibra como medida inicial para mejorar el estreñimiento. Se suele aconsejar un aumento gradual de la misma para evitar la distensión abdominal; la cantidad de fibra recomendada al día es de unos 25-30 g. Sin embargo, aunque esta medida puede mejorar la frecuencia defecatoria y la consistencia de las heces, puede empeorar otros síntomas como el dolor y la distensión abdominal.

Tabla 2 Fármacos utilizados en el SII-E y EF

Fibra soluble (formadores de bolo)		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Biolid® sobres 3,5 g	Ispagula (plantago ovata) Cutícula	3,2 a 10,5 g/24 h
Metamucil® sobres 3,26 g		
Plantaben® sobres 3,5 g		
Plantago ovata EGF sobres 3,5 g		
Cenat® envase 250/400 g	Ispagula (plantago ovata) Semilla	10 g/24 h
Muciplazma® cápsulas 500 mg	Metilcelulosa	1,5 g/8 h
Laxantes osmóticos		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Emportal® polvo para solución oral 10 g	Lactitol	10-20 g/24 h
Oponaf® polvo para solución oral 10 g		
Duphalac® sobres 10 g, suspensión	Lactulosa	15-30 g/24 h
Lactulosa EFG sobres 10 g, suspensión		
Magnesia cinfa® sobres 2,4 g, suspensión oral 200 mg/ml	Hidróxido de magnesio	2,4 g 1 a 3 dosis/24 h
Magnesia San Pellegrino polvo® 2,24 g		
Magnesia lainco® sobres 2,4 g		
Casenglicol® gel, polvos	Polietilenglicol/macrogol 4000	
Casenlax® polvo 10 g	Polietilenglicol/macrogol 4000	10-20 g/24h
Movicol® sobres 13,8 g	Polietilenglicol/macrogol 3350	13,8-41,4g/24h
Molaxole® sobres 13,8 g	Politetilenglicol/macrogol 3350	13,8-41,4g/24h
Laxantes estimulantes (difenilmetanos)		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Bisacodilo comp. 5 mg, sup. 10 mg	Dulcolaxo	5-10 mg/24 h
Evacuol gotas 7,5 mg/ml	Picosulfato sódico	5-10 gotas/24 h
Espasmolíticos antagonistas de canales del calcio		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Spasmocetyl®, gráneas 40 mg	Bromuro de otilonio	40 mg/12-8 h
Eldicet® comp. 50 mg	Bromuro de pinaverio	50 mg/8 h
Relajantes directos del músculo liso		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Duspatalín® comp. 135 mg	Mebeverina	135 mg/8 h
Anticolinérgicos/antimuscarínicos		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Polibutin® comp. 100 mg y suspensión 24mg/5 ml	Trimebutina	100-200 mg/8-12 h
Buscapina® sup. 10 mg; comp. 10 mg.	Metilbromuro de butilescopolamina	10 a 20 mg/8 h
Esencia de menta		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Menta Gotas® 30 ml	Aceite de menta	15-30 gotas/1-3 veces día
Iberogast® 20/50/100 ml	Menta y otros*	20 gotas/8 h
(Alcaravea, Angélica archangélica raíz, Cardo mariano, Celidonia, Iberis amara, Manzanilla, Melissa officinalis hojas, Regaliz)*		
Antidepresivos (clase IRSS más utilizados)		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Citalopram EGF comp. 10 mg y varias marcas	Citalopram	10-20 mg/24 h
Paroxetina EGF comp. 20 mg y varias marcas	Paroxetina	10-40 mg/24

Tabla 2 (continuación)

Secretagogos		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Constella [®] cápsulas 290 mg	Linaclotida	290 mg/24 h
Amitiza [®] comp. 24 mcg*	Lubiprostona	24 mcg/12 h
Procinéticos		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Resolor [®] comp. 1-2 mg	Prucaloprida	2 mg/24 h
Antibióticos		
Nombre comercial	Principio activo	Dosis
Spiraxin [®] comp. 200 mg	Rifaximina	400 mg/8-12h

* No comercializado en España. Se utiliza como medicación extranjera.

Tabla 3 Mecanismo de acción de los fármacos utilizados frecuentemente en el SII-E y EF

Tratamiento	Reducción dolor	Reducción distensión abdominal	Aumento frecuencia deposicional	Esfuerzo defecatorio
Fibra (Psyllium) (2-5 sobres/día)	0	-	+	+
Espasmolíticos (2-4 comp./día)	+	+	0	0
Laxantes (1 - 3 comp. o sobres/día)	0	0	++	++
Procinéticos (Prucaloprida) (1 comp./día)	+	+	++	0
Secretagogos (Linaclotide) (1 comp/día)	++	++	++	+
Antidepresivos (ISRS) (1 comp/día)	+	0	nc	nc

nc: datos no concluyentes.

Eficacia. En un metanálisis se concluyó que el consumo de ciruelas secas (100 g/día) fue beneficioso para mejorar el estreñimiento y que este efecto fue incluso superior al obtenido con *psyllium*¹⁵.

En otro metanálisis la dieta rica en fibra fue útil para mejorar el estreñimiento, pero no para el dolor y la distensión abdominal en pacientes con SII¹⁶. En esta misma revisión sistemática, la fibra soluble de los alimentos es la que proporcionó algún beneficio en los pacientes con SII.

Limitaciones. Aunque los alimentos ricos en fibra soluble pueden tener algún beneficio en el estreñimiento, no ocurre lo mismo con la fibra insoluble. En un metanálisis se analizaron 5 estudios, con un total de 221 pacientes. Se llegó a la conclusión de que no existen diferencias en la mejoría sintomática al comparar los que tomaban fibra insoluble frente a los que hacían una dieta baja en fibra o recibían placebo (riesgo relativo [RR] 1,02; 95% intervalo de confianza [IC] 95%: 0,82-1,27)¹⁷. Por otra parte, en casos de estreñimiento grave con importante enlentecimiento del tiempo de tránsito colónico (TTC), la dieta con alto contenido en fibra no es eficaz y puede empeorar el dolor y la distensión⁹.

Recomendaciones prácticas. Una dieta con alimentos de alto contenido en fibra soluble (como las ciruelas secas), ha demostrado beneficio en la mejoría del estreñimiento leve

pero no en la del dolor o la distensión abdominal, pudiendo incluso empeorar estos síntomas en pacientes con SII.

Utilidad de las distintas dietas en el síndrome del intestino irritable con estreñimiento y en el estreñimiento funcional para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con SII creen que sus síntomas son desencadenados por algún alimento.

En pacientes con SII se ha demostrado la existencia de sensibilidad al trigo en ausencia de enfermedad celiaca. En un ensayo clínico, se investigaron 920 pacientes con síntomas de SII y se evidenció que un tercio de los sujetos empeoró (aumento del dolor abdominal y la distensión) al ingerir trigo pero no placebo¹⁸. Sin embargo, está por determinar cuál es el papel de la sensibilidad al gluten no-celiaca, ya que en un estudio realizado en pacientes diagnosticados de esta entidad que cumplían criterios de SII, se comprobó que la administración de gluten en distintas concentraciones de forma aleatorizada y ciega frente a placebo no fue identificada por los pacientes¹⁹.

Aunque la malabsorción de lactosa no juega un papel en el estreñimiento, sí se ha relacionado con el dolor y la distensión abdominal en pacientes con SII. En una revisión sistemática se analizaron los resultados de 7 estudios en los que se había realizado test de hidrógeno espirado con lactosa en pacientes con SII; el resultado fue que más de un tercio de los mismos tenían malabsorción de lactosa y que la intolerancia a la misma también era más común en los pacientes que en los controles²⁰; sin embargo, es frecuente que los pacientes con SII presenten síntomas gastrointestinales tras la ingesta de productos lácteos aun cuando no se demuestra malabsorción de lactosa.

Por otra parte, una extensión de la hipótesis de la intolerancia a distintos hidratos de carbono en el SII ha llevado a plantear una dieta exenta de oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP). En un estudio aleatorizado 41 pacientes con SII recibieron dieta baja en FODMAP o su dieta regular. El 68% de los pacientes que recibieron dieta baja en FODMAP refirió control adecuado de los síntomas con respecto al 23% que continuó con su dieta habitual ($p = 0,005$). La consistencia de las heces no se modificó en ambos grupos²¹. No obstante, en un estudio reciente, la dieta baja en FODMAP no fue superior al consejo dietético clásico en el SII²².

Limitaciones. Como efectos secundarios de este tipo de dietas hay que señalar la posible malnutrición si se mantienen de forma prolongada.

Recomendaciones prácticas. El papel de algunos componentes de la dieta como desencadenantes de los síntomas o en la patogénesis del SII es objeto de interés creciente. La dieta sin gluten o la dieta baja en FODMAP parecen mejorar los síntomas de dolor y distensión abdominal en el SII pero no el estreñimiento. La dieta FODMAP no ha sido evaluada en pacientes con EF pero es muy poco probable que sea de utilidad. En definitiva, la evidencia actual es limitada para su recomendación rutinaria en la práctica clínica para el SII-E y el EF.

Utilidad de los suplementos de fibra para mejorar: **a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal,** **c) la distensión. ¿Qué tipo de fibra? ¿Cuál es la tolerabilidad?**

Mecanismo de acción. Los suplementos de fibra en la dieta engloban un conjunto de hidratos de carbono complejos poco digeribles en el intestino delgado y que alcanzan íntegros el colon, contribuyendo a aumentar el volumen fecal y siendo parcialmente fermentados por la microbiota produciendo ácidos grasos de cadena corta, agua y gases (hidrógeno, metano, dióxido de carbono). Suele clasificarse en fibra soluble e insoluble, según su comportamiento en solución acuosa. Los efectos biológicos de la fibra son la aceleración del TTC, un aumento de la biomasa con cambios en el pH colónico y la microbiota y potencialmente tiene efectos sobre la permeabilidad y la inflamación²³.

Eficacia. Varios metanálisis han revisado la evidencia de la fibra sobre el EF y el SII. Todos ellos coinciden en la dificultad para extraer conclusiones conjuntas por la heterogeneidad de diseños y objetivos, y la baja calidad en general de los estudios. En conjunto, la fibra tiene un beneficio sobre los síntomas de estreñimiento (número de

deposiciones, esfuerzo defecatorio) o sobre objetivos secundarios (uso de laxantes) superior al placebo, especialmente la fibra soluble (*psyllium*) tanto en estudios realizados en pacientes con EF como con SII. Los efectos sobre otros síntomas como el dolor o la distensión no están claros²⁴⁻²⁶.

Efectos adversos. Los principales efectos adversos de la fibra dietética se derivan de su potencial para producir distensión, en general derivado de la producción de gases por la fermentación bacteriana. La mayoría de los ensayos clínicos no lo señalan como efecto adverso relevante, pero la práctica clínica muestra que esto puede ser importante, especialmente en pacientes en los que el estreñimiento se asocia con distensión abdominal y dolor²⁷.

Limitaciones. El uso de suplemento de fibra dietética no tiene grandes limitaciones clínicas; deben utilizarse con precaución y control clínico en pacientes inmovilizados o con trastornos graves conocidos de la motilidad intestinal y colónica, por un mayor riesgo de impactación.

Recomendaciones prácticas. La utilización de fibra dietética o suplemento de fibra como primera medida terapéutica es razonable en cualquier paciente con estreñimiento, asocie o no molestias abdominales, existiendo mayor evidencia con la fibra soluble, pudiendo considerarse que un curso de tratamiento de 6 semanas es suficiente para evaluar su eficacia²⁸. Se debe prestar atención no solo a la eficacia sino también a la tolerancia, por lo que es aconsejable ir aumentando la cantidad de fibra de forma progresiva.

Utilidad de los laxantes osmóticos para mejorar: **a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal,** **c) la distensión. Efectos adversos y precauciones** **en situaciones especiales**

Mecanismo de acción. Los laxantes osmóticos contienen iones no absorbibles o moléculas que retienen agua en la luz intestinal. Los más utilizados son el polietilenglicol (PEG), la lactulosa y las sales de magnesio.

Eficacia. Este tipo de laxantes mejoran el estreñimiento y la consistencia de las heces, pero se obtiene una pobre respuesta en el dolor y la distensión abdominal. La mayor evidencia, por los estudios disponibles, es para el PEG, pero las sales de magnesio se utilizan frecuentemente en la práctica clínica con resultado satisfactorio.

Solo dos ensayos clínicos han estudiado el uso de laxantes osmóticos (PEG) en SII-E. En el primero, no se observó superioridad con respecto al placebo²⁹. En el segundo ensayo, se demostró mejoría en la frecuencia defecatoria pero no en el dolor o la distensión abdominal³⁰.

En cuanto a los estudios específicos para el EF, en 5 ensayos se evaluó el PEG frente a placebo. Se demostró la superioridad del PEG con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 3 (IC 95%: 2- 4). La lactulosa también fue superior al placebo con un NNT de 4 (IC 95%: 2-7)³¹.

En otra revisión sistemática en la que se comparan PEG y lactulosa, el PEG fue superior en los resultados: número de deposiciones a la semana, consistencia de las heces, alivio del dolor abdominal y necesidad de otros fármacos³².

Efectos adversos. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor y distensión abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Se han descrito muy pocos casos de reacciones de hipersensibilidad (erupción, urticaria o edema). Tienen buen

perfil de seguridad y se pueden utilizar en pacientes ancianos, mujeres embarazadas y durante la lactancia. También se pueden utilizar en caso de insuficiencia hepática o renal. El PEG tiene menos efectos secundarios que la lactulosa y su administración es segura durante periodos prolongados (hasta 6 meses). En el caso de las sales de magnesio, el efecto secundario más común es el desequilibrio electrolítico; por ello, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal por el riesgo de hipermagnesemia¹¹.

Limitaciones. La principal limitación de este grupo de laxantes es su escasa respuesta para el control del dolor y la distensión abdominal, síntomas importantes, sobre todo en pacientes con SII. El PEG parece algo superior a la lactulosa en este sentido y por ello, esta última no es recomendable en pacientes con SII-E³³.

Recomendaciones prácticas. Los laxantes osmóticos son útiles para el tratamiento del estreñimiento pero no para el control del dolor y la distensión abdominal, por lo que son fármacos de primera línea en el EF pero su utilidad es más limitada en el SII-E. El PEG es más eficaz que la lactulosa en el control de los síntomas y produce menos efectos secundarios, por lo que debe considerarse como fármaco de primera elección. Tienen un buen perfil de seguridad, por lo que se pueden utilizar en situaciones específicas, como en ancianos, durante el embarazo y en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Utilidad de los laxantes estimulantes para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. Estos fármacos favorecen la secreción de agua y electrolitos en el colon o inducen la peristalsis del mismo. Entre los laxantes estimulantes se incluyen los difenilmetanos (fenoltaleína, bisacodilo, picosulfato sódico) y las antraquinonas (*Senna*, cáscara sagrada, *aloe vera*).

Eficacia. En dos ensayos clínicos se estudió la eficacia del bisacodilo y del picosulfato sódico. En el primero se incluyeron 247 pacientes a los que se trató con 10 mg de bisacodilo, frente a 121 pacientes que recibieron placebo una vez al día durante 4 semanas. El bisacodilo fue superior al placebo para mejorar el estreñimiento, otros síntomas asociados al mismo y mejorar la calidad de vida³⁴. En el segundo ensayo se evaluó la eficacia del picosulfato sódico frente a placebo, de forma que 131 pacientes recibieron 10 mg de picosulfato sódico y 71 placebo durante 4 semanas. Como en el caso anterior, el picosulfato sódico fue superior al placebo para mejorar el estreñimiento³⁵. Considerando ambos estudios en conjunto, en el 42,1% de los pacientes que recibieron laxantes estimulantes fracasó el tratamiento frente al 78% de los que recibieron placebo, con un NNT de 3 (IC 95%: 2-3,5)³¹.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Con menor frecuencia se han descrito reacciones alérgicas. Los tratamientos prolongados pueden provocar pérdida de líquidos y electrolitos, por lo que se deben utilizar con mucha precaución en ancianos, pacientes con insuficiencia cardíaca o en pacientes con tratamiento diurético o con corticoides. No se dispone de suficientes estudios para poder garantizar su

seguridad durante el embarazo, por lo que no se recomiendan en esta situación.

Limitaciones. Como ocurre con los laxantes osmóticos, estos fármacos no han demostrado su eficacia en el control del dolor y la distensión abdominal, e incluso pueden empeorar estos síntomas. Por otra parte, en muchos casos los pacientes no pueden conseguir un ritmo intestinal «predecible».

Recomendaciones prácticas. Los laxantes estimulantes son útiles para el tratamiento del estreñimiento, aunque menos eficaces para controlar el dolor y la distensión abdominal, por lo que su utilidad es muy limitada en el SII-E. Su perfil de seguridad es menor que el de los laxantes osmóticos.

Utilidad de los probióticos para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión

Mecanismo de acción. Los probióticos son bacterias vivas que poseen diversas características como son la supervivencia en el tracto gastrointestinal, la adherencia al epitelio intestinal y la modulación de la flora intestinal, inhibiendo las bacterias potencialmente patógenas y produciendo diversos efectos inmunomoduladores e inmunoestimulantes, como el estímulo para la proliferación de células inmunitarias, el aumento en la actividad de las células fagocíticas o el incremento en la producción de IgA. Todo ello, determina su potencial efecto beneficioso en la prevención de infecciones, especialmente por patógenos de origen intestinal, y de la translocación bacteriana³⁶⁻³⁸.

Eficacia. En base a las revisiones sistemáticas y metanálisis existentes al respecto, el uso de los probióticos para el alivio de los síntomas globales (mejoría de la defecación, de la hinchazón abdominal y el dolor abdominal) de los pacientes con SII, es todavía incierto, existiendo por una parte estudios que arrojan resultados positivos a su uso, como otros que no encuentran diferencias significativas.

Respecto al EF, los datos son más inciertos todavía, dada la heterogeneidad entre los diversos estudios y sesgos existentes en los mismos^{31,39-41}.

Efectos adversos. En ningún estudio se aprecian efectos secundarios respecto del uso de probióticos en este tipo de pacientes.

Limitaciones. No se encuentran actualmente limitaciones al uso de probióticos en ningún estudio.

Recomendaciones prácticas. Dada la falta de evidencia actual a favor por los resultados contradictorios que arrojan los diversos estudios respecto de su eficacia en el alivio de los síntomas de dolor abdominal, distensión y mejora en el ritmo deposicional en los pacientes con SII-E y EF, no podemos recomendar hoy por hoy su uso en estos pacientes.

Utilidad de los antibióticos para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión

Mecanismo de acción. La rifaximina es un antibiótico sintético derivado de la rifamicina, con actividad grampositiva, gramnegativa y frente a microorganismos aerobios y

anaerobios, no absorbible a través de la mucosa intestinal (<0,01% tras la administración oral) por lo que actúa intraluminalmente, con nulo efecto sistémico. Impide la adherencia de los patógenos a la mucosa intestinal y la invasión de las células epiteliales por estos, al unirse a la subunidad β de la ácido ribonucleico polimerasa microbiana, inhibiendo de este modo la transcripción y la síntesis de ácido ribonucleico⁴².

Eficacia. El uso de rifaximina parece reducir según las revisiones de los estudios llevados a cabo, los síntomas de distensión, flatulencia y dolor abdominal en los pacientes con SII sin estreñimiento^{31,42-44}. En un estudio se señala que pudiera ser útil en el subgrupo de pacientes de SII-E⁴⁵.

No hay actualmente, estudios que evalúen sus efectos en el EF.

Limitaciones. Efectos adversos y contraindicaciones. No se reflejan en los distintos estudios y revisiones, efectos secundarios mayores o más frecuentes que los comparados con placebo⁴⁶⁻⁴⁸.

Recomendaciones prácticas. No existen suficientes datos actualmente para recomendar la utilización de rifaximina en pacientes con EF o SII-E, aunque podría disminuir la hinchazón y la flatulencia.

Utilidad de los espasmolíticos para mejorar:

a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. Los espasmolíticos se han utilizado clásicamente en el tratamiento empírico del SII basándose en que la contracción espástica del músculo liso colónico contribuye a los síntomas del SII, especialmente al dolor. Se distinguen 3 clases principales: antagonistas de canales del calcio (otilonio y pinaverium), relajantes directos del músculo liso (mebeverina) y anticolinérgicos/antimuscarínicos (hioscina, cimetropium, hidrocloruro de diclomina).

Eficacia. Los espasmolíticos son superiores al placebo en la mejoría de los síntomas en el SII, sobre todo el dolor y la distensión abdominal (38% en el grupo placebo y 56% en el grupo tratado con espasmolíticos; *odds ratio* [OR]: 2,13 [IC 95%: 1,77-2,58])⁴⁹. El efecto de los distintos espasmolíticos de forma individual es variable y difícil de interpretar, ya que solo hay un reducido número de estudios que evalúen cada uno de los 12 diferentes fármacos disponibles. De todos ellos, el bromuro de otilonio (5 ensayos) y la hioscina (3 ensayos) mostraron evidencia de eficacia¹⁷. El bromuro de cimetropium, de pinaverium y el hidrocloruro de diclomina también han demostrado cierto grado de beneficio³¹. En cualquier caso, hay que tener en cuenta la heterogeneidad de los estudios. Otros espasmolíticos estudiados no fueron superiores al placebo.

En otro ensayo clínico multicéntrico se demostró además que los pacientes tratados con bromuro de otilonio tuvieron menos probabilidad de recurrencias de los síntomas que los tratados con placebo⁵⁰.

Efectos adversos. El 14% de los pacientes tratados con espasmolíticos refirieron efectos secundarios, frente al 9% de los tratados con placebo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron sequedad bucal, mareo y visión borrosa y no hubo ningún efecto adverso grave. El RR de presentar

un efecto adverso frente a placebo fue 1,61 (IC 95%: 1,08-2,39)^{17,31}.

Los espasmolíticos con más acción anticolinérgica pueden provocar alteraciones visuales, retención urinaria, estreñimiento y sequedad de boca. Se deben administrar con precaución en pacientes ancianos, con antecedentes de infarto agudo de miocardio e hipertensión. No se recomienda su utilización en el embarazo y en la lactancia, ya que su seguridad en estas situaciones no ha sido establecida.

Limitaciones. Los espasmolíticos son útiles en el control del dolor y la distensión abdominal pero no tienen acción sobre el estreñimiento.

Recomendaciones prácticas. Los espasmolíticos son eficaces en el tratamiento del dolor y la distensión abdominal en pacientes con SII con buen perfil de seguridad. Los efectos secundarios de estos fármacos son poco frecuentes; no obstante, los que tienen mayor acción anticolinérgica pueden tener efectos adversos a dosis altas.

Utilidad de la esencia de menta para mejorar:

a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos

Mecanismo de acción. La esencia de menta, con frecuencia también llamado aceite, tiene propiedades espasmolíticas y en la modulación del dolor al atenuar la hipersensibilidad visceral.

Eficacia. En dos revisiones sistemáticas se demuestra un efecto superior al placebo en el control del dolor en pacientes con SII^{17,31}. En la más reciente se incluyeron 5 ensayos con un total de 482 pacientes⁵¹⁻⁵⁵; se demostró un efecto positivo estadísticamente significativo a favor de la esencia de menta frente a placebo, con un NNT de 3 (IC 95%: 2-4)³¹. Sin embargo, había heterogeneidad significativa entre los estudios.

Efectos adversos. En los estudios señalados no se describieron efectos secundarios significativos con respecto al placebo. La esencia de menta no suele tener efectos adversos a dosis convencionales, pero se han descrito reacciones alérgicas, pirosis y cefalea. No se conoce su perfil de seguridad a las dosis que se utilizan para el tratamiento en SII en el caso de embarazo y lactancia, por lo que no se recomienda su utilización en estas situaciones.

Limitaciones. Como ocurre con otros espasmolíticos, no tiene acción demostrada sobre el estreñimiento.

Recomendaciones prácticas. La esencia de menta ha demostrado ser eficaz para el control del dolor y la distensión en pacientes con SII con escasos efectos adversos.

Utilidad de la prucaloprida para mejorar:

a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. La serotonina (5-HT) juega un papel crucial en el tracto gastrointestinal influyendo en las funciones secretora, motora y sensorial. Existen 7 subtipos de receptores de 5-HT a nivel intestinal. De ellos, el receptor 5-HT₄ favorece la secreción intestinal, aumenta el peristaltismo y el tránsito intestinal⁵⁶. Prucaloprida es un agonista

altamente selectivo del receptor 5-HT₄ y que por tanto, actúa estimulando la motilidad intestinal⁵⁷.

Eficacia. En los ensayos fase III prucaloprida fue superior al placebo en mejorar el estreñimiento, el dolor y la distensión abdominal así como la calidad de vida⁵⁸⁻⁶⁰.

En una revisión sistemática en la que se incluyeron 8 ensayos clínicos, la respuesta de prucaloprida para mejorar el estreñimiento fue superior a la obtenida con placebo (fracaso del tratamiento en 71% de los pacientes con prucaloprida y en 87,4% con placebo), aunque se identificó importante heterogeneidad en los estudios³¹.

En otro metanálisis, en el que se incluyeron 9 ensayos, también se demostró la eficacia de prucaloprida en el estreñimiento consiguiendo una media de al menos 3 deposiciones a la semana (RR=1,63; IC 95%: 1,07-2,49). Además, mejoraron tanto la calidad de vida (RR=1,51; IC 95%: 1,07-2,11) como la consistencia de las heces (diferencia media frente al grupo control 9,16; IC 95%: 7,28-11,03)⁶¹. También parece ser un fármaco útil para el estreñimiento refractario en el anciano según los resultados obtenidos en un ensayo clínico fase II⁶².

Por otra parte, hay que reseñar su potencial utilidad, aunque no hay suficiente evidencia al respecto, en otros trastornos de la motilidad que cursan con estreñimiento, como la pseudoobstrucción intestinal crónica. Prucaloprida mejoró los síntomas de distensión y dolor abdominal en pacientes con esta patología⁶³.

Se necesitan estudios para verificar la asociación de prucaloprida con otros fármacos, como linaclotida o lubiprostona, para los casos de estreñimiento grave.

Efectos secundarios. La seguridad y tolerancia del fármaco es buena. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal y diarrea. El perfil de seguridad cardíaco es muy bueno debido a su afinidad selectiva por los receptores 5-HT₄ intestinales. No obstante, se debe utilizar con precaución en la insuficiencia renal avanzada y en la insuficiencia hepática grave. No se recomienda la utilización de prucaloprida durante el embarazo (fármaco de clase C) ni durante la lactancia.

Limitaciones. El fármaco no ha sido comercializado en España con la indicación de SII-E aunque por lo señalado anteriormente, podría tener un papel en los casos de SII-E grave y sin respuesta a otros tratamientos.

Recomendaciones prácticas. Prucaloprida es un fármaco útil en el tratamiento del EF sin respuesta a otras medidas farmacológicas; en menor medida, también mejora el dolor y la distensión en estos pacientes con un buen perfil de seguridad. Se puede utilizar en pacientes ancianos con estreñimiento refractario, con la recomendación de reducir la dosis a la mitad (1 mg).

Utilidad de la linaclotida para mejorar:

- a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal,
- c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. La linaclotida es una agonista de la guanilato ciclasa C, cuyo estímulo produce un aumento del guanosín monofosfato cíclico intracelular en el enterocito. Este guanosín monofosfato cíclico actúa a nivel intracelular produciendo un aumento de la secreción de bicarbonato y

cloro hacia la luz intestinal y se difunde al espacio extracelular ejerciendo una acción sobre las terminaciones sensitivas, disminuyendo su actividad. Desde el punto de vista farmacodinámico, el efecto final es un aumento de la secreción intraluminal con la consiguiente aceleración del tránsito y un efecto analgésico visceral, con disminución de umbrales sensitivos a la distensión mecánica^{64,65}.

Eficacia. Tomando como base los ensayos clínicos y meta-análisis comparativos de linaclotida frente a placebo^{66,67} tanto en pacientes con SII-E (RR: 1,95 con IC 95%: 1,3-2,9, basado en 7 estudios) como en pacientes con EF (RR 4,26 con IC 95% 2,80-6,47, basado en 3 estudios), linaclotida es claramente eficaz para aliviar los síntomas de estreñimiento con NNT 7 (IC 95% 5-11)⁶⁶ en ambos grupos de pacientes, mostrando unos resultados muy homogéneos a lo largo de todos los estudios. Los efectos de linaclotida no se limitan solo a su acción sobre los síntomas de estreñimiento sino que en ambos grupos (EF, SII-E) se muestra en los ensayos clínicos una mejoría del dolor y la distensión (un beneficio entre un 15-30% sobre el placebo).

Efectos adversos. Desde el punto de vista práctico, el único efecto adverso registrado relevante es la diarrea, cuya importancia ha de ser evaluada con el paciente. De hecho, en los ensayos clínicos se reporta diarrea en aproximadamente un 20% de los pacientes tratados con linaclotida, pero solo un 2% es catalogada como grave y solo motivó la retirada del fármaco en el 4,5% de los pacientes tratados.

Limitaciones. La linaclotida no se absorbe y no pasa a la circulación sistémica, ni actúa sobre el citocromo P450; por ello, aunque no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, no cabe pensar que exista ninguna limitación para su uso en este tipo de pacientes. Su eficacia y seguridad es similar tanto en el anciano como en el adulto de mediana edad. No existen datos respecto a la posibilidad de efectos teratogénicos, aunque son improbables, y por ello no se aconseja su utilización en el embarazo. El fármaco está comercializado en España para la indicación de SII-E, no para el EF. En otros países europeos o en EE. UU., donde se indica en EF, se utiliza a mitad de dosis.

Recomendaciones prácticas. La linaclotida es el fármaco de elección en pacientes con estreñimiento y molestias abdominales, como dolor y distensión cuando la fibra dietética y los laxantes han fracasado^{66,67}.

Utilidad de la lubiprostona para mejorar:

- a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal,
- c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. La lubiprostona es un derivado prostaglandínico que activa los canales del cloro tipo 2 (ClC-2) de la membrana luminal del enterocito, produciendo un aumento de la secreción de cloro hacia la luz intestinal, lo que conlleva un aumento del tránsito intestinal. No se han demostrado efectos sobre la sensibilidad visceral.

Eficacia. La lubiprostona ha mostrado su eficacia para mejorar los síntomas de estreñimiento NNT 4 (IC 95% 3-7)⁶⁸. En ensayos clínicos en pacientes con síndrome de intestino irritable ha mostrado un cierto efecto sobre el

dolor (aproximadamente un 7% de ventaja sobre el placebo) que aparece al mes de tratamiento^{68,69}.

Efectos adversos. Los principales efectos adversos son la diarrea y las náuseas, ocurriendo estas últimas hasta en un 15% de los pacientes que reciben tratamiento activo. Aunque raro, se ha descrito disnea en relación con lubiprostona.

La lubiprostona no requiere ajuste en pacientes con insuficiencia renal; aunque no existe evidencia de metabolización hepática, la FDA recomienda reducir la dosis en paciente con hepatopatía con un grado B o C de Child-Pugh. Está contraindicado su uso durante el embarazo, encontrándose clasificada en la categoría C.

Recomendaciones prácticas. La lubiprostona no se encuentra comercializada en Europa.

Utilidad del *biofeedback* anorrectal para mejorar:

- a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión

Mecanismo de acción. El *biofeedback* (BFB) anorrectal es una técnica de reeducación indicada en pacientes con disinergia defecatoria en la que se monitoriza la actividad fisiológica anal y rectal y se muestran las alteraciones al paciente enseñando las maniobras adecuadas para corregirlas.

Eficacia. Los estudios comparando el BFB con el BFB ficticio, tratamiento estándar, laxantes o diazepam^{70,71}, muestran una superioridad del BFB sobre todos ellos, de una magnitud variable, para mejorar los síntomas de estreñimiento. Tan solo un estudio evalúa su efecto sobre el dolor abdominal, observando un beneficio significativo comparado con laxantes. Ningún estudio evalúa su efecto sobre la distensión abdominal.

Efectos adversos. No se han descrito. No existen a priori limitaciones para la aplicación del BFB por las características del paciente, aunque se requiere una adecuada disponibilidad y capacidad para seguir las instrucciones y completar la reeducación.

Recomendación práctica. El BFB es la técnica de elección en pacientes con estreñimiento y disinergia pélvica demostrada⁷².

Utilidad de los antidepresivos para mejorar:

- a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. Las vías por las que estos fármacos ejercen sus efectos beneficiosos, varían dependiendo de qué familia de fármacos utilicemos.

Los *antidepresivos tricíclicos* (ADT) (amitriptilina). Logran sus efectos, mediante la capacidad de modulación de la percepción del dolor a nivel central⁷³.

Los *inhibidores de la recaptación de la serotonina* (ISRS) (fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram): Disminuyen la sensibilidad visceral, mejoran la sensación de bienestar global, poseen propiedades ansiolíticas y potencian los efectos de otros fármacos como los ADT^{73,74}.

Los *inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina* (ISRSN) (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina):

mejoran el control del dolor mediante el bloqueo dual de los receptores de serotonina y noradrenalina⁷⁵.

Eficacia

Sobre la eficacia de los ADT y los ISRS, hay resultados dispares dependiendo del fármaco estudiado. En un metanálisis⁷³, el uso de ADT o ISRS, mejoraron de forma global los síntomas de distensión, dolor abdominal y también la consistencia de las heces en pacientes con SII con una NNT de 4 para ambas terapias (IC 95% 3-6; 4 para ADT con IC 95% 3-8 y 3,5 para ISRS con IC 95% 2-14). Sin embargo, en el SII-E no debe utilizarse los ADT por aumentar el estreñimiento.

Por otra parte, en otro estudio⁷⁴ donde se analizó la terapia durante 16 semanas con fluoxetina (ISRS), se concluye que fluoxetina, a dosis inferiores a las que se utilizan en el tratamiento para las distintas psicopatologías, mejoró de forma global todos los síntomas asociados de SII-E (dolor, distensión abdominal y consistencia de las heces). El análisis con paroxetina frente a placebo, doble ciego y randomizado, no encontró diferencias significativas en la variable principal (dolor abdominal), pero sí en las de memoria global y severidad de los síntomas⁷⁶. También hay estudios a favor de citalopram en este aspecto⁷⁵.

Respecto de los ISRSN, solo duloxetina a dosis de 60 mg/día ha sido estudiada en pacientes con SII⁷⁷, mejorando los síntomas de dolor y consistencia de las deposiciones.

Limitaciones. Efectos adversos⁷⁸

ADT. Son lo que tienen un mayor número de efectos secundarios derivados de los múltiples mecanismos de acción (sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, etc.). Debido a que favorecen marcadamente el estreñimiento no deben utilizarse en SII-E (ni, obviamente, en EF). Precaución en enfermos cardíacos, neurológicos, urológicos e insuficiencia hepática entre otros.

ISRS. Mejor tolerados que los ADT. Suelen ser leves, pero molestos y en ocasiones obligan a la retirada del fármaco. Entre ellos están la sequedad oral y el adormecimiento, disminución de la libido, anorgasmia, alteraciones gastrointestinales (sensación nauseosa, diarreas o estreñimiento) y ganancia ponderal.

ISRSN. También mejor tolerados que los ADT. Pueden provocar náuseas, somnolencia, mareos, diarrea, fatiga, estreñimiento, hiperhidrosis, boca seca, vómitos, disminución del apetito, astenia y anorexia.

Recomendaciones prácticas. El uso de antidepresivos, a dosis inferiores a las usadas para las alteraciones psiquiátricas, puede estar indicado en el tratamiento de los síntomas persistentes de distensión y dolor abdominal y mejora de la consistencia de las heces en el SII-E. Los antidepresivos recomendados en el SII-E son los ISRS, evitando los ADT. Debería reservarse su uso a pacientes con persistencia de estos síntomas tras otros tratamientos (medidas higiénico-dietéticas, laxantes y linaclotida), así como a aquellos con una psicopatología asociada que indique su uso. Cuando clínicamente sean eficaces, se recomienda prolongar el tratamiento al menos 6 meses.

No hay datos suficientes actualmente, para hacer esta recomendación en los casos de EF, salvo en la existencia de comorbilidad psiquiátrica que tenga indicado su uso.

Utilidad de los tratamientos psicológicos en pacientes con SII para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. Diversos estudios han señalado la asociación entre el estrés psicológico y el empeoramiento de los síntomas gastrointestinales en pacientes con SII⁷⁹⁻⁸². No tienen lugar en tratamiento de EF. Los tratamientos psicológicos pueden disminuir el nivel de estrés, modificar el umbral perceptivo visceral y en consecuencia, conseguir mejorar la clínica de los pacientes³ en cuanto a la mejora del dolor y del hábito intestinal.

Eficacia. En una revisión sistemática sobre los tratamientos psicológicos, en la que se incluyeron 2.189 pacientes, se observó un efecto estadísticamente significativo a favor de las terapias psicológicas, con un NNT de 4 (IC 95%: 3-5); no obstante, se observó importante heterogeneidad en los estudios y la calidad de los mismos es limitada³¹. Por otra parte, por el tipo de intervención no fue posible seleccionar estudios doble ciego. Con respecto a los 10 diferentes tipos de terapias, las que han demostrado beneficio han sido la terapia cognitiva-conductual, la hipnoterapia, el tratamiento psicológico multicomponente presencial y vía telefónica y la psicoterapia dinámica³¹.

La hipnosis puede modificar el umbral perceptivo visceral y conseguir una mejoría clínica a corto y largo plazo^{83,84}.

Efectos secundarios. No se han descrito.

Limitaciones. Este tipo de terapias requiere la colaboración del paciente, así como dedicación y tiempo por parte del terapeuta y del paciente. Además, son tratamientos caros y poco accesibles.

Recomendaciones prácticas. Algunos tipos de tratamientos psicológicos, como la terapia cognitivo-conductual y la hipnosis, pueden ser útiles para controlar el dolor abdominal, además de disminuir el nivel de estrés en pacientes con SII.

Utilidad de la acupuntura en pacientes con SII para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos

Mecanismo de acción. La acupuntura se basa en el efecto de la estimulación de determinadas zonas o «puntos gatillo» repartidas por todo el cuerpo, que tienen relación con las distintas vísceras y otras partes del organismo (articulaciones, paquetes musculoesqueléticos, etc.) a través de la inserción superficial en la piel, de finas agujas. A este respecto, determinados puntos de estimulación, se relacionan con el dolor abdominal, la diarrea y el estreñimiento, pudiendo actuar sobre estos síntomas tratando de estimular los puntos necesarios mediante esta técnica⁸⁵.

Eficacia. En un metanálisis en el que se incluyeron 17 estudios controlados y randomizados sobre los probables beneficios de la acupuntura en la mejoría de los síntomas

globales y la calidad de vida de pacientes con SII, no se pudieron hallar datos favorables al respecto⁸⁶.

Otro estudio que evaluó el tratamiento con acupuntura y sus efectos a nivel de mejora global de síntomas como variable principal y como variables secundarias la mejora en la calidad de vida, y en los diversos síntomas por separado, tampoco encontró diferencias a favor de dicha terapia⁸⁷.

Respecto del probable efecto sobre los síntomas en EF no hay, hoy por hoy, estudios al respecto.

Limitaciones. No se han descrito limitaciones en este tipo de terapia.

Recomendaciones prácticas. No hay evidencia disponible que permita recomendar la acupuntura para mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con SII-E o EF.

Utilidad de los supositorios y los enemas como medicación de rescate para mejorar el estreñimiento. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Los enemas y supositorios son esenciales en el tratamiento del estreñimiento complicado con impactación fecal, en algunos casos de defecación obstructiva y como complemento de otras medidas terapéuticas en casos de estreñimiento grave con importante alteración del tránsito intestinal para conseguir la limpieza del colon distal.

Mecanismo de acción. Existen diferentes tipos de enemas y supositorios. Todos ellos, producen distensión rectal favoreciendo la defecación. Dependiendo del tipo de enema, pueden existir mecanismos de acción adicionales, por ejemplo, los enemas salinos hacen que el agua drene hacia el colon, los de fosfato estimulan la motilidad colónica y los de aceite mineral o emolientes lubrican y ablandan las heces duras. Como ocurre con los enemas, dependiendo del tipo de supositorios varía su mecanismo de acción. Existen supositorios con efecto estimulante, como los que contienen bisacodilo. Otros, como los supositorios de glicerina, tienen acción local. El efecto mecánico para la inserción del supositorio, puede por sí mismo estimular la defecación.

Eficacia. La evidencia científica respecto al tipo de enema que se debe utilizar es escasa, aunque la utilización de agua templada, suero salino (fisioenema) o algún tipo de sustancia osmótica suele ser lo más frecuente⁸⁸.

En el caso de pacientes con disfunción neurogénica intestinal secundaria a lesión medular se ha utilizado con éxito el sistema de irrigación anal con Peristeen® mediante el cual se introducen unos 750 mL de agua templada en el colon. En un estudio aleatorizado se consiguió reducir el número de procedimientos necesarios para conseguir la limpieza intestinal, además de mejorar la incontinencia y la calidad de vida de los pacientes con respecto al tratamiento conservador⁸⁹. Estos alentadores resultados se han confirmado posteriormente en un estudio multicéntrico italiano, que concluye que se puede considerar el tratamiento de elección en este tipo de pacientes⁹⁰. Además esta terapia es coste-efectiva con respecto al tratamiento conservador^{90,91}.

Otros enemas frecuentemente utilizados son los de fosfato de sodio de 250 mL que tienen un efecto osmótico y también los enemas de suero salino (fisioenema), que no tienen efectos secundarios ni requieren receta médica, como

sí ocurre con los enemas de fosfatos, cuyos efectos secundarios se señalan en el siguiente apartado.

En el caso de los supositorios, como se ha señalado anteriormente, hay que diferenciar los que actúan localmente, de forma tópica, para favorecer el vaciado de la ampolla rectal, de los supositorios activos, como por ejemplo los de bisacodilo, que se tratan en el apartado de los laxantes estimulantes.

Efectos secundarios. No se han descrito efectos secundarios importantes de la irrigación de agua con el sistema Peristeen®.

En el caso de los enemas de fosfato, su utilización prolongada puede ocasionar desequilibrios hidroelectrolíticos, como hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipernatremia. Por ello, se deben utilizar con precaución en caso de alteraciones electrolíticas previas, como en la insuficiencia renal grave, en pacientes ancianos, en caso de hipertensión no controlada y en la insuficiencia cardíaca. El abuso en la aplicación de enemas también puede provocar fibrosis y estenosis anorrectal por microtrauma de repetición⁹².

Los efectos adversos más frecuentes de los supositorios son irritación, escozor o picor anal. Debido al tipo de medicamento del que se trata y a su vía de administración, no afecta al uso concomitante de otros fármacos.

Limitaciones. En algunos casos, la correcta aplicación de los supositorios o enemas puede ser difícil en pacientes con problemas de movilidad, como ocurre en los casos de lesión medular. Sin embargo, esta dificultad parece ser menor con la utilización del sistema Peristeen®.

Recomendaciones prácticas. Los enemas son útiles en el caso de estreñimiento complicado con impactación fecal y como medida de rescate asociada a otros tratamientos en casos de estreñimiento grave, aunque no hay evidencia científica al respecto. Sí que hay evidencia de la utilidad de la irrigación transanal de agua con el sistema Peristeen® en pacientes con lesión medular y probablemente pueda tener cierta eficacia en otros casos de estreñimiento grave.

Utilidad de la neuroestimulación de raíces sacras para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. Consiste en la estimulación de las raíces sacras S3-S4 mediante electrodos implantados, inicialmente de forma temporal durante unas 4 semanas y posteriormente, si se muestra eficaz, implantados de forma permanente. El mecanismo de acción no está claro pero parece mejorar la sensibilidad rectal y la contractilidad colónica, mejorando el TTC.

Eficacia. Los estudios publicados respecto a la eficacia de la neuroestimulación de raíces sacras se centran en pacientes con estreñimiento por tránsito lento refractarios a todo tipo de tratamiento y se carece de estudios controlados, evaluándose la eficacia mediante diseños cruzados. Un metanálisis de la *Cochrane Database of Systematic Reviews* de 2007 señala un aumento del número de deposiciones de 2 a 5 semanales y una mejoría del dolor y la distensión abdominal⁹³. El estudio más relevante es un estudio multicéntrico europeo con 62 pacientes; se implanta el dispositivo de forma permanente al 73%, obteniéndose una mejoría

sostenida en un seguimiento a 28 meses de los síntomas de estreñimiento, dolor y distensión abdominal. No obstante, persisten las dudas respecto al beneficio a más largo plazo⁹⁴.

Efectos adversos. El procedimiento no está exento de efectos adversos. En el estudio multicéntrico⁹⁴ se registran 11 efectos adversos graves relacionados con el tratamiento, fundamentalmente por infección, dolor postimplantación, erosión mecánica de tejidos y migración del electrodo.

Entre las precauciones especiales cabe señalar la recomendación de detener la estimulación si ocurre un embarazo. No existe información respecto a su seguridad en pacientes con comorbilidades importantes.

Recomendación práctica. La utilidad de la neuroestimulación de raíces sacras es discutida, por lo que debería considerarse una opción únicamente en pacientes con EF intratable por TCL, en los que se ha descartado una disiner-gia defecatoria.

Utilidad de la cirugía para mejorar: a) el estreñimiento, b) el dolor abdominal, c) la distensión. Efectos adversos y precauciones en situaciones especiales

Mecanismo de acción. La cirugía se ha propuesto para el tratamiento del estreñimiento con TCL grave mediante técnicas resectivas (colectomía), siendo el mecanismo de acción una disminución de la capacidad reabsortiva del agua del material fecal.

Eficacia. No existen estudios controlados de cirugía en el EF y la eficacia debe extrapolarse de la revisión de series de casos⁹⁵. En este análisis de 2011, de 48 estudios con 1.443 pacientes, el 65% mejoró la frecuencia defecatoria y un 88% no requirieron laxantes posteriormente. Su eficacia sobre la distensión abdominal y el dolor no es conocida.

Efectos adversos. De acuerdo con la revisión de series de casos⁹⁵, la mortalidad se sitúa en el 0,2%. Además de las complicaciones inmediatas (íleo: 0-16%, infección: 0-13%, dehiscencia de anastomosis: 0-22%), se deben considerar importantes complicaciones tardías (obstrucción: 0-74%, incontinencia 0-53%).

Recomendación práctica. La cirugía debe reservarse para casos excepcionales de estreñimiento en los que se ha demostrado un TCL descartando pseudoobstrucción intestinal y disiner-gia defecatoria y tras una evaluación psicológica adecuada. Estos pacientes deben ser atendidos en centros especializados.

Coordinación entre niveles asistenciales

Para acceder al apartado de *Coordinación entre niveles asistenciales* (pregunta 35 y tabla 7 de la Parte 1), ver las publicaciones correspondientes⁹⁶⁻⁹⁸.

Conflicto de intereses

Los autores firmantes de esta GPC lo hacen en nombre de la SEPD, la semFYC, la SEMERGEN, la SEMG o como socios de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Ni estas sociedades científicas ni ninguno de los integrantes del grupo de trabajo tienen vinculación alguna con las compañías que

desarrollan los fármacos para las patologías abordadas en esta GPC. La SEPD, la semFYC, la SEMERGEN y la SEMG, así como los componentes del grupo pertenecientes a las mismas, no tienen intereses económicos en las compañías que han realizado la investigación y distribuyen medicamentos para estas patologías del aparato digestivo, si bien mantienen, tanto sociedades como integrantes del grupo, una sostenida relación con las mismas en la promoción de formación, investigación y mejora de la práctica clínica hacia la promoción de la salud digestiva. Finalmente, la SEPD, la semFYC, la SEMERGEN y la SEMG, así como los autores firmantes declaran que este trabajo ha recibido financiación de Almirall y Allergan, que ha carecido de cualquier tipo de influencia externa en el mismo y que ninguna tercera parte ha participado en la deliberación ni desarrollo del mismo ni ha conocido el contenido del texto final, antes de su publicación efectiva en la Revista Española de Enfermedades Digestivas y resto de órganos de expresión de cada sociedad participante.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los responsables de las cuatro Sociedades Científicas de las que forman parte, así como el trabajo de apoyo de Marién Castillo Sánchez, de Joaquín León Molina en la gestión bibliográfica y de José María Tenías en el soporte metodológico. También agradecen especialmente las sugerencias y comentarios de los siguientes revisores externos: Agustín Balboa Rodríguez, R. Manuel Devesa Muñiz, Higinio Flores Tirado, Juan Manuel Mendive Arbeloa, Xavier Puigdemolas Armengol, Mercedes Ricote Belinchón, Cecilio Santander Vaquero, Jordi Serra Pueyo, Carlos A. Siljeström Laredo y María José Soria de la Cruz.

Bibliografía

- Mearin F, Ciriza C, Minguez M, Rey E, Mascort JJ, Pena E, et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:332–63.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393–407.
- Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6759–73. PMID: 24944467.
- De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, De Vries WR, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:422–9. PMID: 16028436.
- Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2552–7. PMID: 17029608.
- Dainese R, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Effects of physical activity on intestinal gas transit and evacuation in healthy subjects. *Am J Med.* 2004;116:536–9. PMID: 15063815.
- Johannesson E, Ringstrom G, Abrahamsson H, Sadik R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol.* 2015;21:600–8. PMID: 25593485.
- Johannesson E, Simren M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:915–22. PMID: 21206488.
- Bove A, Bellini M, Battaglia E, Bocchini R, Gambaccini D, Bove V, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (Part II: Treatment). *World J Gastroenterol.* 2012;18:4994–5013. PMID: 23049207.
- Ternent CA, Amir LB, Morin NA, Ellis CN, Hyman NH, Buie WD, et al. Practice parameters for the evaluation and management of constipation. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:2013–22. PMID: 17665250.
- Remes Troche JM, Gomez Escudero O, Icaza Chavez ME, Noble Lugo A, Lopez Colombo A, Bielsa MV, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of constipation in Mexico. C) Medical and surgical treatment. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76:141–54. PMID: 21724490.
- Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:18–25. PMID: 21989145.
- Anti M, Pignataro G, Armuzzi A, Valenti A, Iacone E, Marino R, et al. Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:727–32. PMID: 9684123.
- Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:232–42. PMID: 15654804.
- Lever E, Cole J, Scott SM, Emery PW, Whelan K. Systematic review: the effect of prunes on gastrointestinal function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:750–8. PMID: 25109788.
- Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, Hoes AW, De Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:245–51. PMID: 14984370.
- Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EMM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2008;337. PMID: 19008265.
- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1898–906. PMID: 22825366.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145, 320–+. PMID: 23648697.
- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Quigley EMM, Schiller LR, Schoenfeld PS, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:S1–36. PMID: 19521341.
- Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012;142:1510–8. PMID: 22739368.
- Boehn L, Stoersrud S, Liljebo TM, Lindfors P, Toernblom H, Simren M. A randomized, controlled trial comparing a diet low in FODMAPs with traditional dietary advice in patients with IBS. *Gastroenterology.* 2015;148:S654-S. PMID: 26255043.
- Stephen AM, Cummings JH. Mechanism of action of dietary fiber in the human-colon. *Nature.* 1980;284:283–4. PMID: 7360261.
- Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1256–70. PMID: 25903636.

25. Yang J, Wang H-P, Zhou L, Xu C-F. Effect of dietary fiber on constipation: A meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18:7378–83. PMID: 23326148.
26. Soares NC, Ford AC. Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:895–901. PMID: 21332763.
27. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable-bowel-syndrome - time for reappraisal. *Lancet*. 1994;344:39–40. PMID: 7912305.
28. Voderholzer WA, Schatke W, Muhlendorfer BE, Klauser AG, Birkner B, MullerLissner SA. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:95–8. PMID: 8995945.
29. Awad RA, Camacho S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis*. 2010;12:1131–8. PMID: 19575740.
30. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1508–15. PMID: 23835436.
31. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S2–26. PMID: 25091148.
32. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. PMID: 20614462.
33. Hookway C, Buckner S, Crosland P, Longson D. Irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of updated NICE guidance. *Bmj-British Medical Journal*. 2015;350. PMID: 25716701.
34. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:577–83. PMID: 21440672.
35. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:897–903. PMID: 20179697.
36. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. *Lactobacillus acidophilus* la-1 binds to cultured human intestinal-cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut*. 1994;35:483–9. PMID: 8174985.
37. Wang XD, Soltesz V, Molin G, Andersson R. The role of oral-administration of oatmeal fermented by *Lactobacillus-reuteri* r2lc on bacterial translocation after acute liver-failure induced by subtotal liver resection in the rat. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:180–5. PMID: 7732342.
38. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res*. 1992;32:141–4. PMID: 1324462.
39. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo FY, Chen KS, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005;128:541–51. PMID: 15765388.
40. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1547–61. PMID: 25070051.
41. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, Stern U, Zunft HJF. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2003;17:655–9. PMID: 14631461.
42. Pimentel M, Chang C, Chua KS, Mirocha J, DiBaise J, Rao S, et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1278–85. PMID: 24788320.
43. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (Rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome - A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:557–63. PMID: 17043337.
44. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011;364:22–32. PMID: 21208106.
45. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:412–9. PMID: 12591062.
46. Rey E, Balboa A, Mearin F. Chronic constipation, irritable bowel syndrome with constipation and constipation with pain/discomfort: similarities and differences. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:876–84. PMID: 24589666.
47. Wong RK, Palsson OS, Turner MJ, Levy RL, Feld AD, von Korff M, et al. Inability of the Rome III Criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2228–34. PMID: 20502449.
48. Bharucha AE, Locke GR, Zinsmeister AR, Seide BM, McKeon K, Schleck CD, et al. Differences between painless and painful constipation among community women. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:604–12. PMID: 16464225.
49. Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome - art. no. CD003460.pub2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. PMID: 15846668.
50. Clave P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:432–42. PMID: 21679214.
51. Capanni M, Surrenti E, Biagini M, Milani S, Surrenti C, Galli A. Efficacy of peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Gazz Med Ital*. 2005;119–26.
52. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil(R)) in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis*. 2007;39:530–6. PMID: 17420159.
53. Lech Y, Olesen KM, Hey H, Rask-Pedersen E, Vilien M, Ostergaard O. Treatment of irritable bowel syndrome with peppermint oil. A double-blind study with a placebo. *Ugeskr Laeger*. 1988;150:2388–9. PMID: 3061106.
54. Liu JH, Chen GH, Yeh HZ, Huang CK, Poon SK. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective, randomized trial. *J Gastroenterol*. 1997;32:765–8. PMID: 9430014.
55. Merat S, Khalili S, Mostajabi P, Ghorbani A, Ansari R, Malekzadeh R. The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1385–90. PMID: 19507027.
56. Kim DY, Camilleri M. Serotonin: A mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2698–709. PMID: 11051338.
57. Bassotti G, Blandizzi C. Understanding and treating refractory constipation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5:77–85. PMID: 24868488.

58. Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, Vandeplasse L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008;358:2344–54. PMID: 18509121.
59. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplasse L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*. 2009;58:357–65. PMID: 18987031.
60. Quigley EMM, Vandeplasse L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation - a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:315–28. PMID: 19035970.
61. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P, West CP, Murad MH. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:239–53. PMID: 24308797.
62. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplasse L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21. PMID: 19751247.
63. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ, Kerstens R, Vandeplasse L. Randomised clinical trial: the efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction - a double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple n=1 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:48–55. PMID: 22061077.
64. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA, Hannig G, Kessler MM, et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol*. 2010;649(1–3):328–35. PMID: 20863829.
65. Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, Theodorou V, Beaufrand C, Ohning G, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22. PMID: 19706070.
66. Vidlock EJ, Cheng V, Cremonini F. Effects of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic constipation: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1084–U82. PMID: 23421551.
67. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, Falck-Ytter Y. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and metaanalysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:499–509. PMID: 24351035.
68. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60:209–18. PMID: 21205879.
69. Wilson N, Schey R. Lubiprostone in constipation: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:40–50. PMID: 25729555.
70. Chiarioni G, Whitehead WE, Pezza V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology*. 2006;130:657–64. PMID: 16530506.
71. Woodward S, Norton C, Chiarelli P. Biofeedback for treatment of chronic idiopathic constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. PMID: 24668156.
72. Rao SSC, Benninga MA, Bharucha AE, Chiarioni G, Di Lorenzo C, Whitehead WE. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:594–609. PMID: 25828100.
73. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EMM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2009;58:367–78. PMID: 19001059.
74. Vahedi H, Merat S, Rashidooon A, Ghoddoosi A, Malekzadeh R. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:381–5. PMID: 16128675.
75. Tack J, Broekaert D, Fischler B, van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2006;55:1095–103. PMID: 16401691.
76. Masand PS, Pae C-U, Krulwicz S, Peindl K, Mannelli P, Varia IM, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics*. 2009;50:78–86. PMID: 19213976.
77. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, Reynolds KA, Pope HG Jr, Hudson JL. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol-Clinical and Experimental*. 2009;24:423–8. PMID: 19548294.
78. Colonna L. Antidepressants. In: Ginestet D, Kapsambelis V, editores. *Thérapeutique médicamenteuse des troubles psychiatriques de l'adulte*. Paris: Médecine Sciences Publications, Flammarion; 1998. p. 29–41.
79. Liu JP, Yang M, Lix YX, Wei ML, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. PMID: 16437473.
80. Park HJ, Jarrett M, Cain K, Heitkemper M. Psychological distress and GI symptoms are related to severity of bloating in women with irritable bowel syndrome. *Res Nurs Health*. 2008;31:98–107. PMID: 18181134.
81. Blanchard EB, Lackner JM, Jaccard J, Rowell D, Carosella AM, Powell C, et al. The role of stress in symptom exacerbation among IBS patients. *J Psychosom Res*. 2008;64:119–28. PMID: 18222125.
82. Choung RS, Locke GR III, Zinsmeister AR, Schleck CD, Talley NJ. Psychosocial distress and somatic symptoms in community subjects with irritable bowel syndrome: a psychological component is the rule. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1772–9. PMID: 19491833.
83. Lindfors P, Unge P, Arvidsson P, Nyhlin H, Björnsson E, Abrahamsson H, et al. Effects of gut-directed hypnotherapy on IBS in different clinical settings-results from two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:276–85. PMID: 21971535.
84. Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AG, Sawyer SM. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. PMID: 17943840.
85. Dorsher P, Fleckenstein J. Puntos gatillo y puntos de acupuntura clásica. Parte 2: Correspondencias clínicas en el tratamiento del dolor y las disfunciones somatoviscerales. *Rev Int Acupuntura*. 2009;36.
86. Manheimer E, Wieland LS, Cheng K, Li SM, Shen X, Berman BM, et al. Acupuncture for irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:835–47. PMID: 22488079.
87. Lembo AJ, Conboy L, Kelley JM, Schnyer RS, McManus CA, Quilty MT, et al. A treatment trial of acupuncture in IBS patients. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1489–97. PMID: 19455132.
88. Hussain ZH, Whitehead DA, Lacy BE. Fecal impaction. *Current gastroenterology reports*. 2014;16:404. PMID: 25119877.
89. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, Abel R, Hultling C, Krogh K, et al. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology*. 2006;131:738–47. PMID: 16952543.
90. Del Popolo G, Mosiello G, Pilati C, Lamartina M, Battaglini F, Buffa P, et al. Treatment of neurogenic bowel dysfunction using transanal irrigation: a multicenter Italian study. *Spinal Cord*. 2008;46:517–22. PMID: 18317488.
91. Christensen P, Andreasen J, Ehlers L. Cost-effectiveness of transanal irrigation versus conservative bowel management for spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 2009;47:138–43. PMID: 18679401.

92. Podzemny V, Pescatori LC, Pescatori M. Management of obstructed defecation. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1053–60. PMID: 25632177.
93. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, Jarrett M, Wang Z, Buntzen S, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut*. 2010;59:333–40. PMID: 20207638.
94. Mowatt G, Glazener C, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. PMID: 17636759.
95. Arebi N, Kalli T, Howson W, Clark S, Norton C. Systematic review of abdominal surgery for chronic idiopathic constipation. *Colorectal Dis*. 2011;13:1335–43. PMID: 20969711.
96. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (Parte 1 de 2). *Aten Primaria*. 2017;49:42–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.11.003>.
97. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (parte 1 de 2). *Semergen*. 2017;43:43–56, 10.1016/j.semerg.2016.06.009.
98. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (parte 1 de 2). *Med Gen Fam* 2017; 6(1): en prensa.