



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.com.mx



■ Guías de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología

Guías de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en México. C) Tratamiento médico y quirúrgico

Coordinador General: Dr. José María Remes Troche¹
Coordinador: Dr. Octavio Gómez Escudero²
Participantes: Dra. María Eugenia Icaza Chávez³
Dra. Alejandra Noble Lugo⁴
Dr. Aurelio López Colombo⁵
Dra. María Victoria Bielsa⁶
Dr. Luis Charúa Guindic⁷

- 1 Laboratorio de Fisiología Digestiva. Instituto de Investigaciones Médico Biológicas. Universidad Veracruzana.
- 2 Servicio de Gastroenterología, Hospital Ángeles Puebla, Puebla.
- 3 Centro de Motilidad del Sureste. Gastroenterología y Endoscopia. Mérida, Yucatán.
- 4 Departamento de Gastroenterología, Hospital Español de México, México, D.F.
- 5 Coordinador de Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México.
- 6 Hospital de Atención Médica Ambulatoria de la Universidad Autónoma de Guadalajara, Jalisco, México.
- 7 Unidad de Coloproctología, Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México.

■ Resumen

Introducción: Existen múltiples opciones terapéuticas para el manejo del estreñimiento, desde las modificaciones en el estilo de vida hasta la utilización de laxantes y en casos extremos cirugía.

Objetivos y Métodos: Para emitir las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del estreñimiento crónico en México, hemos realizado una revisión de los tratamientos médicos y quirúrgicos para el estreñimiento crónico y se han dado recomendaciones basadas en evidencia.

Resultados: La poca ingesta de agua, el sedentarismo y la baja ingesta de fibra son condiciones

Palabras clave:
Estreñimiento
funcional, trata-
miento, laxantes,
fibra, México.

■ Abstract

Background: There are multiple therapeutic options for the management of constipation, from lifestyle modifications to the use of laxatives and in extreme cases surgery.

Objectives and Methods: To establish the clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic constipation in Mexico we conducted a review of the literature regarding medical and surgical treatments for chronic constipation and have made recommendations based on evidence.

Results: Low water consumption, physical inactivity and low intake of fiber are conditions associated

Keywords:
Functional consti-
pation, treatment,
laxatives, fiber,
Mexico.

asociadas al estreñimiento crónico, pero la evidencia que demuestre éstas asociaciones es escasa. Los agentes formadores de bolo son útiles en el manejo del estreñimiento con tránsito colónico normal y sin defecación disinérgica. La evidencia apoya el uso de lactulosa (IB) y polietilenglicol (IA) como los más agentes seguros y efectivos a largo plazo en población adulta. El uso de laxantes estimulantes (docusato, picosulfato, senna) se recomienda sólo por periodos cortos. Tegaserod es un agonista de receptores de 5-HT₄ y existen múltiples ensayos clínicos que apoyan su efectividad para el manejo del estreñimiento funcional (IA). Sin embargo, su seguridad cardiovascular ha sido cuestionada recientemente. La terapia de biorretroalimentación es el estándar de oro en el manejo del estreñimiento asociado a disinergia del piso pélvico. La cirugía se reserva para casos extremos de inercia colónica.

Conclusiones: El tratamiento del estreñimiento debe basarse en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y la elección de los medicamentos debe realizarse de acuerdo a la evidencia clínica.

with chronic constipation, but the evidence to prove these associations is scarce. Bolus forming agents are useful in the management of constipation with normal colonic transit and defecation without dysynergia. Evidence supports the use of lactulose (IB) and polyethylene glycol (IA) as the most safe and effective agents in the long term in adults. The use of stimulant laxatives (docusate, picosulfate, senna) is recommended only for short periods. Tegaserod is an agonist of 5-HT₄ receptors and there are many clinical trials supporting its effectiveness in the management of functional constipation (IA). However their cardiovascular safety has been questioned recently. Biofeedback therapy is the gold standard in the management of constipation associated with pelvic floor dysynergia. Surgical treatment is reserved for extreme cases of colonic inertia.

Conclusions: *The treatment of constipation should be based on the underlying pathophysiological mechanisms and the selection of drugs must be made according to the scientific evidence.*

■ 1. ¿En qué se basa el manejo sintomático y las medidas de sostén en los enfermos con Estreñimiento Crónico (EC)?

Existen muchas creencias acerca del estreñimiento que no están basadas en evidencia, que incluyen la relación del mismo con el tipo de dieta de cada paciente, la cantidad de fibra de la dieta, la actividad física, y la ingestión de líquidos.

Efecto de la ingesta de fibra: La fibra puede dividirse de acuerdo a su solubilidad en agua, en soluble e insoluble. Las fibras insolubles incluyen a la pectina, las gomas, y los mucílagos. La fibra soluble se deriva sobre todo de granos y fibras, así como algunos cereales como la avena.¹ La fibra medicinal puede ser de origen natural o sintético. La fibra derivada del trigo ha sido la fuente de fibra más evaluada. El más conocido es el trigo integral, que puede ser ingerido como

parte de la dieta habitual. La fibra dietética aumenta el bolo fecal y la frecuencia, y reduce el tránsito medio intestinal.^{2,3} La tasa de aumento del peso fecal es proporcional a la cantidad de fibra ingerida, y promedia 2.7 g por cada gramo de fibra, por lo que para conseguir un peso fecal normal (50 a 110 g/24 hrs.), una persona debe ingerir aproximadamente 20 a 40 g/24 hrs. de fibra.^{4,5} Existen tres estudios controlados, uno con placebo, en el cual se observó un aumento en la frecuencia de la evacuación sólo en el grupo que recibió primero placebo y luego el trigo, pero no a la inversa. Un meta-análisis que evaluó varios estudios que compararon fibra con laxantes, encontró que ambos producen un leve aumento en el número de movimientos intestinales al día, aunque los resultados son contradictorios debido a la metodología empleada en cada estudio.⁶ En conclusión una dieta pobre en fibra puede ser

un factor contributorio del estreñimiento pero no debe asumir que es la causa del mismo en todos los casos.

Nivel de evidencia II. Grado de recomendación B

Efecto de la ingesta de agua y ejercicio: Existe poca evidencia que apoye el uso sistemático de medidas generales, incluyendo ingestión de agua y ejercicio. Los estudios relacionados con líquidos y ejercicio se derivan de opiniones de expertos en su mayoría. No existen estudios en adultos con EC que apoyen la ingestión de agua. Se sugiere puede ser útil en pacientes con deshidratación o en encamados crónicos o como complemento de la administración de laxantes que pudieran causar deshidratación.² Aunque existen algunos estudios epidemiológicos que asocian al estreñimiento con un estilo de vida sedentario, la evidencia es contradictoria, ya que el ejercicio puede aumentar el tránsito colónico en voluntarios sanos, pero no ha demostrado mejorar los síntomas en pacientes con estreñimiento crónico. No existe diferencia en patrones de motilidad colónica durante el sueño en sujetos sanos o con estreñimiento, y estas similitudes persisten después de despertarse. Los posibles mecanismos por los cuales actúa el ejercicio sobre la motilidad intestinal parecen estar relacionados con estimulación de la liberación de péptidos y hormonas, y con mejoría de la perfusión del tracto gastrointestinal. En ancianos con estreñimiento el estreñimiento puede estar relacionado con ausencia de actividad física, pero existen muchos otros cofactores a considerar, incluyendo función cognitiva disminuida, medicamentos y dieta.²

Nivel de evidencia IV. Grado de recomendación D

■ 2. Mecanismo de acción, efectividad (recomendación, nivel de evidencia), seguridad y disponibilidad en México de los siguientes agentes farmacológicos para el manejo del estreñimiento crónico:

A) Agentes formadores de bolo (Psyllium, polícarbófilo, metilcelulosa, etc.)

Los agentes formadores de bolo son polímeros orgánicos que interactúan con el agua y tienen la capacidad de retener cantidades extras de agua en la materia fecal. Estos polímeros incluyen fibras

dietéticas como el trigo, fibras medicinales como el psyllium, y polímeros sintéticos como el polícarbófilo y la metilcelulosa. La efectividad de estos agentes para aumentar el peso y las propiedades hidro-absorbentes de la materia fecal, depende de la dosis, de su capacidad para escapar el proceso digestivo y de absorción en el intestino delgado, así como su metabolismo bacteriano en el colon. La fermentación de la fibra por las bacterias colónicas produce ácidos grasos de cadena corta y gas, lo cual puede ocasionar distensión y flatulencia.⁶ La fibra acelera el tránsito intestinal en sujetos sanos y en pacientes con EC y SII, logrando un aumento promedio de 1.4 movimientos intestinales por semana.⁷ Un meta-análisis evaluó 17 ensayos clínicos controlados: nueve de ellos con fibra soluble (ispaghula, psyllium y polícarbófilo de calcio), y ocho con fibra insoluble (maíz y trigo). La fibra soluble logró mejoría global significativa (RR 1.55; IC95% 1.35 - 1.78), mientras que la fibra insoluble mostró una tendencia a empeorar los síntomas (RR 0.89; IC95% 0.72 - 1.1).⁸

Dentro de las fibras medicinales la más conocida es el Psyllium, que es un compuesto de polisacáridos hidrofílicos que no pueden ser digeridos por las enzimas intestinales humanas. El polvo forma un gel al mezclarse con agua. En un estudio, la ingestión de 10 g de psyllium aumentó el peso fecal de 55 a 100 g en 24 horas.⁹ Existen cinco estudios controlados aleatorizados con psyllium, tres controlados con placebo, y uno solo con una duración mayor de cuatro semanas.^{10,11} En dos de estos tres estudios el psyllium mejoró la frecuencia, la consistencia y la facilidad para defecar.^{12,13} En otro estudio cruzado que comparó docusato de sodio contra psyllium, el psyllium aumentó de manera significativa la frecuencia de las evacuaciones comparado con docusato durante la segunda semana, aunque la muestra de pacientes fue pequeña.¹⁴ El psyllium actúa de manera lenta y debe empezarse a dosis bajas, ajustándose al menos una vez por semana. Se debe tomar con suficiente agua para evitar obstrucción intestinal, y no debe tomarse antes de los alimentos, ya que puede retardar el vaciamiento gástrico y reducir el apetito. Un efecto secundario raro es la presencia de reacciones alérgicas, incluyendo asma y anafilaxis. Las contraindicaciones para su uso son: obstrucción y suboclusión intestinal, dolor abdominal, náusea, hipersensibilidad, flatulencia, distensión y meteorismo graves.¹⁵ Existen múltiples presentaciones

en polvo disponibles en nuestro país. Un derivado del psyllium, la ispaghula husk, se dejó de comercializar en nuestro país hace varios años.

Otros polímeros incluyen policarbófilo y metilcelulosa. El policarbófilo es un polímero del ácido acrílico que interactúa con cationes divalentes y se gelatiniza en el colon. Este no es metabolizado por las bacterias en colon. Existe un estudio pobremente diseñado que comparó psyllium con policarbófilo en 32 pacientes sin demostrar diferencia estadísticamente significativa en frecuencia o consistencia entre grupos después de tres semanas de tratamiento.¹⁶ La metilcelulosa y la carboximetilcelulosa son formas químicamente alteradas de la celulosa que son resistentes a la fermentación bacteriana.² Tanto el policarbófilo como la metilcelulosa se han asociado con un aumento en la frecuencia y el peso del bolo fecal, a dosis menores que el psyllium, de 4 a 6 g por día. Un estudio mostró que 4 g de metilcelulosa diarios aumentó la frecuencia y el peso de las evacuaciones en sujetos sanos y pacientes con estreñimiento.¹⁷ Otro estudio pequeño que comparó metilcelulosa con placebo por sólo 10 días no mostró diferencias entre ambos.⁹ Sin embargo, no hay estudios controlados con placebo de metilcelulosa. Ambos medicamentos se encuentran disponibles en nuestro país.

Los pacientes con estreñimiento asociado a tránsito colónico lento (inercia colónica) tienen pobre respuesta a la ingestión de fibra, debido a que deben mover y expulsar una mayor cantidad de bolo fecal, lo cual puede aumentar sus síntomas. El paciente ideal para recibir agentes formadores de bolo es el que tiene estreñimiento con tránsito colónico normal y sin defecación disinérgica.

Psyllium: Nivel de evidencia II. Grado de recomendación B

Policarbófilo y metilcelulosa: Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

B) Laxantes

Los laxantes pueden clasificarse de acuerdo con su mecanismo de acción y propiedades químicas en: a) formadores de bolo, b) osmóticos, c) estimulantes, d) lubricantes y e) agentes estimulantes de la peristalsis (**Tabla 1**). Los agentes formadores de bolo son discutidos en la sección anterior. Los principales mecanismos por los cuales los laxantes ejercen su efecto son: 1) unión con agua intraluminal, 2) alteración de la absorción o secreción de la

■ **Tabla 1.** Clasificación de los laxantes.

Mecanismo de acción	Agentes
Fibra y formadores de bolo	Fibra insoluble: salvado de trigo, fibra de maíz, metilcelulosa Fibras solubles: psyllium, ispaghula, policarbófilo
Osmóticos	<ul style="list-style-type: none"> • Iones: sales de magnesio (hidróxido, sulfato y citrato), sodio (fosfato y sulfato), tartrato de potasio • Disacáridos alcoholes: lactulosa, lactosa, sorbitol • Glicerina • Polietilenglicol
Estimulantes	<ul style="list-style-type: none"> • Emolientes: docusato • Derivados del difenilmetano: fenolftaleína, bisacodilo, picosulfato de sodio • Antraquinonas: senósidos • Acido ricinoleico: aceite de castor
Lubricantes	<ul style="list-style-type: none"> • Aceite mineral • Parafina
Agentes estimulantes de la peristalsis	<ul style="list-style-type: none"> • Agonistas colinérgicos: betanecol, neostigmina • Agonistas 5-HT4: tegaserod, prucalopride, renzapride, itopride, cisapride • Antagonistas opiáceos: naloxona, naltrexona • Análogos de prostaglandinas: misoprostol • Procinéticos: eritromicina
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Colchicina, orlistat

mucosa, 3) aumento de la masa bacteriana, y 4) estimulación de la motilidad gastrointestinal.

Osmóticos:

Los laxantes osmóticos son un grupo de iones o moléculas con actividad osmótica que se absorben en escasa medida en el intestino y que incrementan la secreción de agua hacia la luz intestinal para mantener la isotonicidad con el plasma. Debido a que la osmolalidad es mantenida a 290 mosm/kg, cada miliosmol del agente osmótico causa retención de aproximadamente 3.5 mL de líquido en el intestino.

Los agentes osmóticos incluyen: sales incompletamente absorbibles, como las sales de magnesio, sulfato y fosfato; los disacáridos pobremente absorbibles, como la lactulosa, los alcoholes de azúcar, como el sorbitol y el manitol, así como el polietilenglicol 3350 (PEG o macrogol). De manera global, los laxantes osmóticos aumentan la frecuencia y mejoran la consistencia de las evacuaciones comparados con placebo, aunque la mayor parte de los estudios son de corta duración.

Lactulosa: Es un disacárido sintético que no puede ser hidrolizado por la lactasa intestinal. Una vez en el colon es hidrolizada por las bacterias fermentándola en ácido láctico, fórmico y acético. Estos ácidos orgánicos acidifican las heces, forzando la evacuación. Comercialmente está disponible en jarabe a una dilución de 10 g por 15 mL (2000 mmol/L) y en polvo para solución. La dosis recomendada es de 10 a 20 g por día. En personas sanas, hasta 80 g de lactulosa pueden ser metabolizadas diariamente por las bacterias colónicas, por lo que las dosis recomendadas raramente producen diarrea abundante.⁴ Existen tres estudios aleatorizados controlados con placebo que evaluaron la efectividad de lactulosa en EC, dos de mediana calidad que mostraron superioridad de lactulosa sobre placebo, en mejoría de la consistencia y la frecuencia de las evacuaciones, así como menor número de impactaciones fecales, y otro estudio, en el cual los pacientes con lactulosa tuvieron más efectos secundarios, incluyendo mayor malestar abdominal.¹⁸⁻²⁰ Al comparar lactulosa con polietilenglicol, éste último demostró ser más efectivo.²¹

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación B

Sorbitol: El sorbitol y el manitol son alcoholes de azúcar que de manera similar a la lactulosa, son pobremente absorbibles en el intestino delgado. En un estudio con sorbitol, una dosis de 10.5 g en 15 mL tuvo la misma efectividad que una dosis similar de lactulosa, y un costo menor.²² Existen pocos estudios con sorbitol, y aunque la efectividad es similar que la leche de magnesio, se asocia a menor náusea. El sorbitol se puede encontrar en diferentes preparaciones, dulces y gomas de mascar.

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

Sales de Magnesio, sulfato y fosfato: El magnesio se encuentra en varias preparaciones de laxantes, incluyendo hidróxido de magnesio (leche de

magnesio), sulfato de magnesio, y citrato de magnesio. Sólo 7% del magnesio ingerido es absorbido, y por cada milimol de magnesio, el peso fecal aumenta 7.3 g. Existe un solo estudio controlado aleatorizado que comparó leche de magnesio con "laxamucil" y cuyos resultados son difíciles de interpretar debido a múltiples periodos de entrecruzamiento. En este estudio, 64 pacientes fueron tratados por ocho semanas y luego cruzados a otro tratamiento. Se observaron 2.8 más evacuaciones durante las últimas cuatro semanas del tratamiento con hidróxido de magnesio.²³ La dosis usual de leche de magnesio usada en adultos con estreñimiento es de 2.4 a 4.8 g (dos a cuatro cucharadas), con un efecto en las siguientes seis horas.

Las sales de fosfato pueden ser absorbidas en el intestino delgado, por lo que, al igual que el sulfato, se requiere una dosis alta para causar diarrea. Una preparación comercial (Fleet Phosphosoda) contiene 48 g de fosfato de sodio monosódico y 18 g de fosfato de sodio dibásico por cada 100 mL, lo cual es una solución hipertónica que requiere diluirse (44 mL en 250 mL de agua) para prevenir vómito y deshidratación. Cien mililitros de esta solución producen usualmente 4.1 litros de heces, y dos preparaciones dadas con 12 horas de diferencia son adecuadas para limpiar el colon previo a una colonoscopia.²⁴ No hay estudios que evalúen sales de fosfato para EC, aunque pueden ser de utilidad en pacientes postrados crónicos con enfermedades neoplásicas terminales. Esta preparación puede administrarse también por enema, debido a que el colon es menos permeable al fosfato que el intestino delgado. El efecto secundario más común es desequilibrio hidroelectrolítico. Aunque todos estos agentes son poco absorbibles, no se recomienda utilizarlos en pacientes con disfunción renal debido a que puede ocurrir absorción mínima de estos electrolitos.²⁵

Nivel de evidencia III-IV. Grado de recomendación C-D

Polietilenglicol 3350 (PEG): A diferencia del resto de los laxantes osmóticos, que son iones y moléculas pequeñas, el PEG 3350 es un polímero orgánico que ejerce su actividad osmótica de manera proporcional al número de monómeros que lo forman, es inerte metabólicamente, no es metabolizado ni degradado por las bacterias colónicas, e interactúa con agua en solución para aumentar la presión osmótica. El PEG es pobremente absorbible al ingerirse a un ritmo de 1800 mL/h, por

lo cual puede usarse para la preparación colónica para colonoscopia (4 L en dos a cuatro horas) o en EC a dosis menores (240 a 300 mL, por día).²⁶

Existen múltiples estudios que demuestran la efectividad del PEG. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, el PEG a una dosis de 17 g al día aumentó la frecuencia y consistencia de evacuaciones, así como su facilidad de paso.²⁷ En otros cuatro estudios controlados con placebo, la administración de PEG aumentó la frecuencia y la consistencia de las heces.²⁸⁻³¹ En otro trabajo el PEG mejoró de manera significativa el desenlace primario (mejoría de síntomas al menos la mitad de las semanas de tratamiento) comparado con placebo. El PEG es también útil en niños.³² Un estudio más reciente, multicéntrico abierto y paralelo en 237 pacientes con estreñimiento comparó la efectividad y seguridad de PEG *vs.* tegaserod. El desenlace primario fue resolución de los criterios de Roma para estreñimiento por 50% o más de las semanas que duró el tratamiento. El tratamiento fue exitoso en 50% de los pacientes que tomaron PEG y 30.8% de los que tomaron tegaserod. Los pacientes del grupo de PEG tuvieron un mayor número de movimientos intestinales por semana ($p = 0.019$), y una mejoría significativa en síntomas ($p = 0.016$).³³ Finalmente, otro estudio realizado en el Reino Unido, demostró una superioridad de PEG sobre lactulosa. En este estudio 68% de los pacientes que recibieron PEG fueron tratados exitosamente dentro de los primeros seis meses de tratamiento comparado con 60% de los que recibieron lactulosa. El costo total durante seis meses fue menor en el grupo con PEG.³⁴ Aunque la mayor parte de los estudios tienen seguimientos menores a seis meses, la efectividad del PEG parece no disminuir después de este tiempo.³³ La dosis recomendada es 17 g de polietilenglicol diluido en al menos 250 mL de agua.

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A

Laxantes estimulantes

Un grupo de medicamentos y preparaciones de herbolaria inducen evacuación por efectos de estimulación sobre la motilidad intestinal. Debido a este efecto han sido llamados laxantes estimulantes. Ahora se sabe que además de su efecto sobre motilidad, tienen efecto también sobre los sistemas de transporte de la mucosa intestinal.

Los laxantes estimulantes se dividen en: agentes surfactantes activos, como el docusato y las sales biliares; los derivados difenilmetanos, como la fenoltaleína, el bisacodil y el picosulfato de sodio; el ácido ricinoleico; y las antraquinonas, como senna y cáscara sagrada.^{5,6}

Agentes surfactantes activos:

Docusato: Este grupo de laxantes son detergentes con efectos modestos sobre el transporte mucoso de iones. El docusato de sodio y de calcio han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de estreñimiento ocasional. El docusato permite al agua interactuar con las heces sólidas, lo cual las suaviza. Los estudios con docusato han mostrado resultados conflictivos. En un estudio cruzado controlado con placebo de docusato de calcio, no hubo diferencias en frecuencia o consistencia de las evacuaciones.³⁶ En otro estudio paralelo de docusato de calcio y docusato de sodio versus placebo, el docusato de calcio aumentó la frecuencia de las evacuaciones, pero no la consistencia.³⁷ Otro estudio controlado con placebo no mostró diferencia, aunque la muestra de pacientes es pequeña. En los estudios que comparan docusato contra psyllium, la frecuencia de evacuaciones fue significativamente mayor en el grupo con psyllium.¹⁴ Otro agente surfactante son las sales biliares. Hasta 20% de los pacientes post-colecistectomizados desarrollan diarrea biliar. Si las sales biliares se administran de forma externa, se puede superar la capacidad absorbente del ileon de las mismas, y al pasar hacia el colon, disminuyen la absorción de agua y electrolitos. Un pequeño estudio controlado con placebo y publicado en 1973 con ácido cólico 0.25 g administrado junto con los alimentos, aumentó la frecuencia y disminuyó la consistencia de las evacuaciones;³⁸ sin embargo, no hay estudios recientes que reproduzcan estos resultados, por lo que no puede darse un grado de recomendación. Además, este medicamento no se encuentra disponible en México.

Nivel de evidencia IV. Grado de recomendación C

Derivados difenilmetanos:

Fenoltaleína, bisacodilo y picosulfato de sodio: Los difenilmetanos alteran el transporte neto de líquidos y electrolitos y tienen un efecto promotor directo de la motilidad intestinal.

La fenoltaleína inhibe la absorción intestinal de agua y tiene efectos sobre prostaglandinas, y

bombas de sodio-potasio; es absorbida y pasa por circulación enterohepática, lo cual prolonga su efecto. Fue retirada del mercado estadounidense por estudios en roedores que sugerían carcinogenicidad, aunque ningún estudio epidemiológico apoyó este efecto.³⁹

El bisacodilo es un ester ácido diacético que es hidrolizado en el intestino delgado por esterases endógenas a su forma libre. Aunque en estudios previos no controlados con placebo no se había demostrado efecto benéfico en EC, en un estudio reciente doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo con 55 pacientes, el uso de bisacodilo 10 mg QD aumentó de manera significativa el número de evacuaciones (1.8 vs. 0.95/d $p = 0.0061$), la consistencia ($p < 0.0001$) y el puntaje de mejoría global comparado con placebo. La frecuencia de efectos secundarios fue similar entre grupos.⁴⁰ El bisacodilo se encuentra disponible en tabletas de 10 mg que producen evacuación en seis a ocho horas, y en supositorios de cinco y 10 mg que ejercen su efecto en 15 a 20 minutos.

El picosulfato de sodio (PS) es una pro-droga que es hidrolizada a su forma libre por enzimas bacterianas, por lo que se vuelve activo en el colon después de que la flora bacteriana, lo transforma en la misma molécula activa que el bisacodyl. En un estudio alemán multicéntrico aleatorizado, doble-cego, paralelo y controlado con placebo, la administración de PS se asoció a un porcentaje mayor de pacientes con más de tres movimientos intestinales por semana (51.1% vs. 18% $p < 0.0001$), un aumento de más de un movimiento espontáneo adicional por semana (65.6% vs. 32.3% $p < 0.0001$), un mayor número de pacientes presentando su primer evacuación dentro de las primeras 24 horas (69% vs. 53%), y una mayor calidad de vida.⁴¹ Los efectos secundarios más comunes de los difenilmetanos son: dolor cólico, meteorismo y desequilibrio hidroelectrolítico, aunque también se han reportado erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones parecidas al lupus, y enteropatía con pérdida de proteínas.

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

Ácido ricinoleico (aceite de castor): El aceite de castor, o de ricino, es hidrolizado por la lipasa pancreática en el intestino delgado a ácido ricinoleico, el cual inhibe la absorción de agua y estimula la motilidad intestinal. No existen estudios controlados en humanos, por lo que no es posible

dar un grado de evidencia. La dosis de 30 a 60 mL produce efectos laxantes. El efecto secundario más común es dolor cólico, aunque también puede producir malabsorción de vitaminas liposolubles, y puede desencadenar trabajo de parto prematuro, por lo que se encuentra contraindicado durante el embarazo.

Antraquinonas: senósidos y cascara sagrada:

Son partículas derivadas de antracenos tricíclicos, no absorbidas en intestino delgado y activadas en colon por las flora bacteriana. En colon aumentan la motilidad, y causan daño a la mucosa con la consecuente liberación de mediadores y daño al sistema nervioso entérico. Diferentes plantas producen antraquinonas, incluyendo las del género Cassia que producen senna, la cual contiene senósidos A y B. Otras plantas productoras de antraquinonas son aloe, cáscara y rhubarb.⁴² Este grupo de medicamentos está aprobado por la FDA para el tratamiento del estreñimiento ocasional.

Dos estudios paralelos evaluaron la eficacia de senósidos, el primero con 50 pacientes que recibieron dos tabletas al día de senna o PS, y en el cual la frecuencia de evacuaciones fue similar, aunque la presencia de diarrea fue mayor con PS.⁴³ El segundo estudio comparó la efectividad de 10 mL/día vs 10 g de trigo/día, concluyendo que la frecuencia de evacuaciones fue similar en ambos grupos.⁴⁴ Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo comparó la efectividad de senna y docusato vs. placebo, en pacientes después de cirugía pélvica reconstructiva. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de administración y la primera evacuación en pacientes que recibieron senna y docusato (3.0 ± 1.50 vs. 4.05 ± 1.5 días $p < 0.002$).⁴⁵ Los efectos secundarios establecidos de este grupo de medicamentos son: reacciones alérgicas, desequilibrio hidroelectrolítico y melanosis coli. La melanosis coli, o pseudo-melanosis coli, es debida a depósito de lipofuscina y otros pigmentos en los macrófagos. La mayor parte de los pacientes desarrollan tolerancia, requiriendo aumentar la dosis de manera progresiva. Otros efectos reportados en la literatura pero no establecidos epidemiológicamente son el desarrollo de inercia colónica (colon catártico), colitis hemorrágica, cáncer de colon y tumores intestinales y del tracto urinario.⁴⁶

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

Agentes lubricantes: aceite mineral y parafina:

El aceite mineral (petrolatum) altera las características físicas de la evacuación al ser emulsificado en la masa fecal. No es químicamente activo y puede ser administrado por vía oral o por enema. Sólo existe un estudio controlado pero en niños, por lo que no se puede hacer una recomendación en adultos.⁴⁷

La parafina líquida parece ser más efectiva que el placebo en aumentar la frecuencia de movimientos intestinales aunque la experiencia es limitada. Debido a que no hay estudios en EC con parafina líquida no es posible dar un grado de recomendación. Los efectos a largo plazo de este grupo de medicamentos son malabsorción de vitaminas liposolubles, reacciones de cuerpo extraño incluyendo neumonía lipóide e incontinencia anal.⁴⁸ En nuestro país tenemos una presentación de parafina líquida mezclada con lactulosa (100 g = 35 g lactulosa, 42 g parafina líquida, 21 g parafina blanca).

Laxantes rectales: Los laxantes rectales incluyen supositorios y enemas que contienen monosustancias o combinaciones de agentes que actúan aumentando la secreción de agua hacia el recto. El efecto de estos medicamentos depende de: la cantidad de líquido aplicado, presión intraluminal, temperatura del enema, y sustancias adicionales. El agente más utilizado es la glicerina, pero también puede contener fosfatos, sorbitol, bisacodyl o solución salina.³⁵ No hay estudios en estreñimiento crónico en adultos, por lo que no es posible dar una recomendación.

Agentes no laxantes

Existen varios medicamentos con otras indicaciones que han sido utilizados para tratar el estreñimiento debido a que causan diarrea como efecto secundario. Un ejemplo es la colchicina, la cual está indicada para tratar ataques agudos de gota. En un estudio cruzado, doble ciego aleatorizado en 16 pacientes con cuatro semanas de seguimiento, la administración de colchicina 0.6 mg TID, aumentó la frecuencia, aceleró el tránsito colónico, y redujo el dolor y meteorismo en pacientes con estreñimiento.⁴⁹

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

Otro medicamento con indicación diferente es el misoprostol, un análogo semisintético de la prostaglandina E1 que se puede utilizar como gastroprotector en usuarios de AINE y que aumenta la producción de moco gastrointestinal. Un efecto secundario es el desarrollo de diarrea. Misoprostol aumenta la motilidad colónica en respuesta a una comida, sobretodo en colon ascendente. En un estudio abierto con 18 pacientes, 33% suspendieron el medicamento por eventos adversos. El restante 66% tuvo una buena respuesta en la constipación en relación al inicio del tratamiento (dosis de 600 a 1400 µg/24 horas). Solo hay un estudio aleatorizado de misoprostol controlado con placebo con ocho pacientes. Se demostró un aumento significativo del peso de las heces, del número de evacuaciones a la semana y una disminución del tiempo de tránsito colónico.⁵⁰ Sin embargo, los efectos secundarios de este fármaco, como riesgo de aborto, teratogenicidad y otros limitan su uso.

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

C) Agonistas de los receptores 5-HT₄

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un neurotransmisor sintetizado, almacenado y liberado casi por completo en el tracto digestivo.⁵¹ La serotonina actúa sobre varios subtipos de receptores del eje cerebro-intestino y media algunas actividades del aparato digestivo. Estudios *in vitro* indican que los receptores 5-HT₄ son mediadores del reflejo peristáltico, y por tanto los agonistas de este receptor estimulan la motilidad intestinal.⁵²

Tegaserod: Es un agonista selectivo de receptores de 5-HT₄ sin actividad sobre receptores 5-HT₃. En Estados Unidos ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de SII-C en mujeres y para EC en hombres y mujeres menores de 65 años. Existen múltiples ensayos clínicos que apoyan su efectividad y seguridad. En un estudio en pacientes con EC con más de 1300 pacientes con por lo menos seis meses de constipación, la mejoría en el número de evacuaciones completas a las cuatro semanas fue de 41.4%, 43.2% y 25.1% con 2 mg, 6 mg y placebo dos veces al día respectivamente, $p < 0.0001$.⁵³ Otros estudios confirman estos hallazgos.⁵⁴ El medicamento es bien tolerado, en los estudios comparados con placebo, el único evento adverso con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos fue la diarrea.⁵³ En marzo de 2007

la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA), restringió la comercialización del tegaserod por el incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Este nexo fue poco claro, por lo que en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) decidió no suspender su comercialización en el país y sólo restringió su uso a pacientes sin riesgo cardiovascular (menores de 55 años, sin hipertensión y sin hipercolesterolemia).⁵⁵

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A.

Prucaloprida: Es un agonista de receptores serotoninérgicos 5-HT₄ intestinales. A diferencia de otros fármacos de la misma clase, como el tegaserod, la prucaloprida tiene menor afinidad por la proteína hERG, que se cree tiene correlación con los efectos cardiovasculares adversos del tegaserod.⁵⁶

En un estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, con grupos paralelos de fase III, 713 pacientes con EC (dos o menos evacuaciones espontáneas a la semana), recibieron 2 mg o 4 mg de prucaloprida o placebo una vez al día por 12 semanas. Los pacientes con prucaloprida 2 mg, 4 mg y placebo, tuvieron tres o más evacuaciones a la semana en 19.5% ($p < 0.01$), 23.6% ($p < 0.001$) y 9.6% respectivamente. Ambas dosis de prucaloprida fueron seguras y bien toleradas.⁵⁷ En el estudio de Camilleri, la respuesta a 2 mg, 4 mg y placebo a las 12 semanas fue de 47.6%, 46.6% y 25.8%, ambas comparaciones significativas.⁵⁸ Otros estudios confirman los hallazgos previos.⁵⁹ En otro ensayo de 89 pacientes con edad promedio de 83 años y 88% de antecedentes cardiovasculares, no hubo diferencias en signos vitales, intervalo QT, ECG o incidencia de arritmias ventriculares o supraventriculares.⁶⁰

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A

Renzaprida, mosaprida, itoprida y cinitaprida: La renzaprida es un medicamento con acción combinada antagonista 5-HT₃ y agonista 5-HT₄, que estimula las contracciones intestinales, y disminuye la sensación visceral. En dos estudios en pacientes con SII-C, la renzaprida mejoró la consistencia y frecuencia de las evacuaciones sin mejoría del dolor o malestar abdominal, sin alterar el vaciamiento gástrico o el tránsito intestinal.^{61,62} No hay estudios controlados de renzaprida en EC.

El citrato de mosaprida es otro agonista 5-HT₄, cuya acción principal es en el tracto gastrointestinal superior. En un estudio con pacientes diabéticos y estreñimiento, la mosaprida mejoró la frecuencia de las evacuaciones aunque los resultados son difíciles de interpretar debido a que no se definió estreñimiento ni la presencia de neuropatía autonómica asociada.⁶³ La itoprida, otro agonista 5-HT₄ se ha asociado en estudios animales a un efecto propulsivo en íleon y colon ascendente. No hay estudios en estreñimiento funcional en humanos.

La cinitaprida es agonista 5-HT₄ con actividad exclusiva en tracto gastrointestinal proximal. En nuestro país se encuentra disponible además de tabletas en polvo, mezclada con metilcelulosa, por lo cual es difícil evaluar su efectividad real en estreñimiento.

Debido a que no existen estudios de estos medicamentos EC, no es posible dar una recomendación.

D) Nuevos medicamentos

Lubiprostone: Es un ácido graso bicíclico que actúa abriendo el canal de cloro ClC2 de la membrana apical intestinal, aumentando la secreción intestinal de agua.⁶⁴⁻⁶⁷ En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con grupos paralelos de pacientes con EC, se aleatorizaron a cuatro semanas con 24 mcg de lubiprostone o placebo dos veces al día. Los pacientes tratados con lubiprostone reportaron mejoría significativa en la gravedad de la constipación, la consistencia de las evacuaciones y el esfuerzo para evacuar en todas las semanas ($p \leq 0.0171$).⁶⁸ En otro estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, 242 pacientes fueron asignados a 24 mcg de lubiprostone o placebo dos veces al día por cuatro semanas. Los 120 pacientes tratados con lubiprostone reportaron un mayor promedio de evacuaciones espontáneas en la semana uno, en comparación con placebo (5.69 vs. 3.46, $p = 0.0001$), efecto que permaneció en las semanas dos, tres y cuatro. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náusea (31.7%) y cefalea (11.7%). La náusea fue causa de suspensión del tratamiento en 5% de los pacientes.⁶⁹ Esto se ha confirmado con otros estudios fase.⁷⁰ Hay tres estudios abiertos a largo plazo, uno con 308 pacientes en 24 semanas y otro con 572 pacientes con 48 semanas. La mejoría significativa se reportó para todos los síntomas a todo lo largo

del tratamiento. ($p < 0.0001$).⁷¹ El lubiprostone aún no está disponible en nuestro país.

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A

Linaclotida: Es un péptido que se une al receptor de la guanilatociclasa tipo C (GC-C) en la superficie de los enterocitos, aumentando la secreción intestinal de agua y electrolitos.⁷² En estudios fase II la linaclotida mejoró los síntomas abdominales y produjo mejoría global en pacientes con EC.⁷³ En dos estudios fase III se incluyeron 1272 pacientes con EC de acuerdo a Roma II, se aleatorizaron a una dosis diaria de 133 o 266 µg de linaclotida o placebo durante 12 semanas. El porcentaje de respuesta fue significativamente mayor para los pacientes con las dos dosis de linaclotida en comparación con el placebo: la respuesta fue de 16%, 21.3% y 6% para 133 µg, 266 µg y placebo respectivamente y de 21.2%, 19.4% y 3.3% respectivamente.⁷⁴ El evento adverso más común fue diarrea. Este medicamento no está disponible en México.

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación A

E) Probióticos (específicos para manejo de estreñimiento)

Hay datos que demuestran diferencias en la microbiota intestinal entre los voluntarios sanos y los individuos con EC.^{75,76} La administración de *B. lactis* DN-173 010 ha demostrado mejoría en el tiempo de tránsito colónico en población sana y en pacientes constipados.^{77,78} Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y cruzado investigó la eficacia del tratamiento de 70 pacientes con *E. coli* Nissle 1917 o placebo. Después de cuatro semanas hubo una diferencia significativa en el número de evacuaciones por semana en el grupo de tratamiento, con una diferencia promedio de 2.3 evacuaciones/semana (95%IC 1.7 a 2.9), que aún era significativa a las ocho semanas.⁷⁹ Otro estudio de 70 pacientes constipados doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, con una bebida con *L. casei* *Shirota* o placebo por cuatro semanas, mostró una mejoría significativa en la severidad de la constipación ($p < 0.001$) y la consistencia de las heces ($p < 0.001$) con el probiótico.⁸⁰ Un trabajo con 135 mujeres adultas investigó el efecto de una bebida que contiene *Bifidobacterium lactis* DN-173010 y cepas de yogurt (BIO®). Las pacientes se asignaron aleatoriamente a dos semanas con leche fermentada

o placebo. A las dos semanas la frecuencia y la consistencia de las evacuaciones mejoraron significativamente en el grupo de tratamiento.⁸¹ Existen varias preparaciones con diferentes probióticos solos o en combinación en nuestro país.

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación B

■ 3. ¿Qué papel juega la terapia de Biorretroalimentación en el tratamiento del EC?

La terapia de biorretroalimentación mejora la coordinación recto-anal, la sensibilidad y corrige el estreñimiento asociado a disinergia del piso pélvico.⁸²⁻⁸⁴ En un estudio con 52 pacientes tratados con sesiones de biorretroalimentación, se observó mejoría significativa en pacientes con disinergia del piso pélvico en comparación con pacientes con sólo tránsito colónico lento (76% vs. 8% informaon más de tres evacuaciones a la semana ($p < 0.001$)). La mejoría se mantuvo a los 24 meses de seguimiento.⁸⁵ En un estudio prospectivo aleatorizado se comparó la eficacia de la biorretroalimentación, de un procedimiento simulado y el tratamiento estándar (dieta, ejercicio, laxantes) en 77 sujetos constipados con defecación disinérgica. La biorretroalimentación corrigió la disinergia ($p < 0.0001$), mejoró el índice de defecación ($p < 0.0001$) y disminuyó el tiempo de expulsión de balón ($p = 0.02$) en relación a los otros dos grupos. En el grupo de biorretroalimentación aumentaron las evacuaciones espontáneas ($p < 0.02$) y disminuyó el uso de maniobras digitales ($p = 0.03$).⁸⁶ Otro ensayo aleatorizado controlado evaluó la eficacia de la biorretroalimentación al año de tratamiento, demostrando efectos sostenidos con diferencias significativas en relación al tratamiento estándar del estreñimiento.⁸⁷ Existen varios centros de referencia en nuestro país que aplican sesiones de biorretroalimentación.

Nivel de evidencia I. Grado de recomendación B

■ 4. Utilidad de la Toxina Botulínica en el tratamiento de la disinergia del piso pélvico en el adulto

Es un potente inhibidor de la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular y constituye un tratamiento efectivo para diversos trastornos musculares de tipo espástico.⁸⁸ La inyección de toxina botulínica es una alternativa simple y efectiva para el tratamiento de la constipación secundaria

a disiner-gia del piso pélvico (estreñimiento por obstrucción de salida) al lograr la relajación del músculo puborrectal. La toxina botulínica debe inyectarse en el músculo puborrectal y a nivel del esfínter anal externo, idealmente, guiada por ultrasonido transrectal. En diversos estudios, la toxina botulínica ha demostrado relajar de manera efectiva el músculo puborrectal, aumentar el ángulo anorrectal durante la defecación y disminuir la presión recta. Como consecuencia, aumenta el número de evacuaciones espontáneas de los pacientes.⁸⁹⁻⁹¹ Además, este tratamiento puede ser más fácil de realizar que el entrenamiento mediante biorretroalimentación, por lo que debe considerarse una alternativa útil para pacientes que no acepten o no sea apeguen a ésta. La administración de toxina botulínica ha demostrado su utilidad también en pacientes con estreñimiento secundario a enfermedad de Parkinson y en rectocele anterior secundario a falta de relajación del músculo puborrectal.⁹² Las dosis que se han utilizado en estos estudios varían de 60 hasta 100 unidades de toxina botulínica. Estos estudios han demostrado que se es una alternativa terapéutica segura, efectiva y sin efectos secundarios o complicaciones permanentes, presentando únicamente casos aislados de incontinencia leve transitoria. Aún permanece por determinarse la dosis óptima de toxina botulínica. Una limitante del empleo de la toxina botulínica pudiera ser el efecto transitorio de la misma, por lo que puede requerir tratamientos repetidos. Los estudios que han utilizado toxina botulínica en pacientes con disiner-gia del piso pélvico, son estudios abiertos, no controlados contra placebo, con un número pequeño de pacientes y seguimientos sólo a corto o mediano plazo. Debido a la falta de estudios con seguimientos a largo plazo, se desconoce hasta la fecha si las dosis subsecuentes de toxina botulínica tienen la misma efectividad que el tratamiento inicial, así como la periodicidad con la que se requeriría aplicar la misma. Por ello, se requieren estudios clínicos con seguimiento a largo plazo, controlados contra placebo.

Nivel de evidencia III. Grado de recomendación C

■ 5. ¿Qué terapias alternativas han demostrado ser útiles en el manejo del EC?

En México se comercializan diferentes presentaciones de *Aloe vera* y fórmulas que mezclan hojas

de sen con extractos de tamarindo o ciruela. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que demuestren la eficacia de estos compuestos para el control del estreñimiento.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática que evaluó la eficacia de la medicina tradicional china para el manejo del estreñimiento.⁹³ De un total de 137 artículos que reunieron los criterios de inclusión, sólo 21 se consideraron de buena calidad (4 a 8 puntos de la escala de Jadad). Dieciocho evaluaron mezclas herbales chinas que no se encuentran disponibles en México y tres evaluaron acupuntura. Ningún ensayo comparó la acupuntura contra placebo o algún procedimiento simulado. Uno estudio que comparó acupuntura con lactulosa, mostró mejoría significativa a corto plazo en ambos grupos (RR 3.8; 95% CI 1.8 – 8.1). La mejoría fue significativamente superior para acupuntura. A mediano plazo (seis meses) el tratamiento con acupuntura fue superior a lactulosa (59% vs 5.3%; $p < 0.05$).⁹⁴ Otro estudio mostró una tasa de eficacia superior para acupuntura al compararlo con hojas de sen (93.3% (28 = 30) vs 68% (17 = 25)).⁹⁵ Un estudio más mostró que la acupuntura de aplicación profunda fue superior a la acupuntura convencional (100% vs 38.1% $p < 0.001$).⁹⁶ Estos últimos dos estudios no señalan el tiempo de seguimiento. Desafortunadamente estos estudios son de calidad limitada (Jadad 4 a 5.5), con número pequeño de pacientes (47 a 60) y todos han sido realizados en China, por lo que se requieren más estudios en otras áreas geográficas que reproduzcan estos resultados, para poder dar un grado de recomendación.

■ 6. Utilidad de la estimulación de nervio sacro en el tratamiento de la constipación.

El implante quirúrgico de un neuro-estimulador en el nervio sacro se ha propuesto como una alternativa para los pacientes con constipación severa, resistentes a medidas higiénico-dietéticas, terapia farmacológica, bio-retroalimentación o toxina botulínica. Esta alternativa terapéutica ha sido probada y aceptada en el manejo de la incontinencia fecal y últimamente se ha empleado en un número pequeño de pacientes, en estudios clínicos no controlados y no comparados con otros procedimientos, aparentemente se obtiene mejoría en la frecuencia de la defecación, disminución del pujo y de la sensación de defecación incompleta al

mediano plazo.^{97,98} Se propone que esta alternativa se tome en cuenta antes de considerar tratamientos quirúrgicos más agresivos.

Nivel de evidencia IV. Grado de recomendación D

■ 7. Manejo quirúrgico: ¿A quién operar y por qué?

Las indicaciones quirúrgicas en caso de estreñimiento crónico no están bien definidas. En términos generales, son candidatos a cirugía los enfermos con estreñimiento crónico que no responden a tratamiento médico exhaustivo convencional después de tres a seis meses. La decisión de una intervención quirúrgica se fundamenta en la severidad de los síntomas y por el deterioro en la calidad de vida del enfermo.⁹⁹⁻¹⁰⁵

Es indispensable descartar que el estreñimiento no sea de tipo funcional o por disfunción del piso pélvico. Para ello, se requiere un abordaje diagnóstico completo, que incluye estudios para excluir enfermedades metabólicas y alteraciones estructurales del colon y del recto. Los pacientes deben de contar con tránsito colónico con marcadores radio-opacos que confirme el diagnóstico de inercia colónica. La manometría ano-rectal, el defecograma y la prueba de expulsión de balón son necesarias para descartar disfunción del piso pélvico. Otro estudio que debe solicitarse es la valoración psiquiátrica.

En la actualidad se considera que el tipo de resección más efectiva es la colectomía con anastomosis íleo-rectal o íleo-sigmoidea.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵

Nivel de evidencia IV. Grado de recomendación B

Alrededor de 80% de los pacientes obtienen resultados favorables o satisfactorios. En casos muy seleccionados se puede practicar una proctocolectomía con ileostomía o proctocolectomía con reservorio íleo-anal.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵

Nivel de evidencia IV. Grado de recomendación C

Referencias

- Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:44-68.
- Müller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, SWald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-42.
- Müller-Lissner SA. The effect of wheat bran on stool weight and gastrointestinal time. A meta-analysis. *Br Med J* 1988;296:615-17.
- Schiller LR. Review article: the therapy of constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;749-63.
- Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:502-8.
- Tramonte S, Brad M, Mulrow C, et al. The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *J Gen Intern Med* 1997;12:15-24.
- Schmulson-Wasserman M, Francisconi C, Olden K, et al. Consenso latinoamericano de estreñimiento crónico. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:59-74.
- Bijkerk CJ, Muris WM, Knottnerus JA, et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51.
- Spiller GA, Shipley EA, Chernoff MC, Cooper WC. Bulk laxative effect of a psyllium seed hydrocolloid and of a mixture of cellulose and pectin. *J Clin Pharmacol* 1979;19:313-20.
- American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100(S1):S1-4.
- Brandt LJ, Prather CM, Quigley EMM, et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl1):S5-S22.
- Fenn GC, Wilkinson PD, Lee CE, et al. A general practice study of the efficacy of regulan in functional constipation. *Br J Clin Pract* 1986;40:192-7.
- Ashraf W, Pñark F, Lof J, et al. Effects of psyllium therapy on stool characteristics, colon transit and anorectal function in chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:639-47.
- McKorie JW, Daggy BP, Morel JG, et al. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:491-7.
- Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-9.
- Mamtani R, Cimino JA, Kugel R, et al. A calcium salt of an insoluble synthetic bulking laxative in elderly bedridden nursing home residents. *J Am Coll Nutr* 1989;8:554-6.
- Hamilton JW, Wagner J, Burdick BB, Bass P. Clinical evaluation of methylcellulose as a bulk laxative. *Dig Dis Sci* 1988;33:993-8.
- Bass P, Dennis S. The laxative effects of lactulose in normal and constipated patients. *J Clin Gastroenterol* 1981;3:23-8.
- Sanders HF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc* 1978;26:236-9.
- Wesseliuss-De Casparis A, Braadbaart S, Bergh-Bohken GE, et al. Treatment of chronic constipation with lactulose syrup: results of a double-blind study. *Gut* 1968;9:84-6.
- Attar A, Lemann M, Fergusonn A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for the treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-30.
- Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, et al. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 1990;89:597-601.
- Kinnunen O, Salokannel J. Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk laxative. *Ann Clin Res* 1987;19:321-3.
- Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1997;40:100-4.
- Mendoza J, Legido J, Rubio S, Gisbert JP. Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:9-20.
- Fordtran JS, Santa Ana CA, Cleveland MVB. A low-sodium solution for gastrointestinal lavage. *Gastroenterology* 1990;98:11-16.
- DiPalma JA, DeRidder PH, Orlando RC, et al. Randomized, placebo-controlled, multicenter study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative. *Am J Gastroenterol* 2000;95:446-50.
- Andorsky RI, Goldner F. Colonic lavage solution (polyethylene glycol electrolyte lavage solution) as a treatment for chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:261-5.
- Cleveland MV, Flavin DP, Ruben RA, et al. New polyethylene glycol laxative for treatment of constipation in adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *S Med Assoc J* 2001;94:478-81.
- Corazziari E, Badiali D, Habib FI, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic non-organic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1636-42.
- Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6.
- Loening-Baucke V, Pashankar D. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics* 2006;118:528-35.
- DiPalma JA, Cleveland MB, McGowan J, et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1436-41.

34. Taylor RR, Guest JF. The cost-effectiveness of macrogol 3350 compared to lactulose in the treatment of adults suffering from chronic constipation in the UK. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;31:302-12.
35. Klaschik E, Nauck F, Osgathe C. Constipation-modern laxative therapy. *Support Care Cancer* 2003;11:679-85.
36. Castle SC, Cantrell M, Israel DS, et al. Constipation prevention: empiric use of stool softeners questioned. *Geriatrics* 1991;46:84-6.
37. Fain AM, Susat R, Herring M, et al. Treatment of constipation in geriatric and chronically ill patients: a comparison. *S Med Assoc J* 1978;71:677-80.
38. Hepner CW, Hofmann AF. Cholic acid therapy for constipation: a controlled study. *Mayo Clin Proc* 1973;48:356-8.
39. Josefson D. US to ban sale of many laxatives over the counter (news). *Br Med J* 1997;315:627.
40. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1479-88.
41. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897.
42. Leng-Peschlow E. Senna and its rational use. *Pharmacology* 1992;44(Suppl1):1-52.
43. McLennan WJ, Pooler A. A comparison of sodium picosulfate ("Laxoberal") with standardized senna ("Senokot") in geriatric patients. *Curr Med Res Opin* 1974;2:641-7.
44. McCallum G, Ballinger BR, Presly AS. A trial of bran and bran biscuits for constipation in mentally handicapped and psychogeriatric patients. *J Hum Nutr* 1978;32:369-72.
45. Patel M, Schimpf MO, O'Sullivan DM, LaSala CA. The use of sennawith docusate for postoperative constipation after pelvic reconstructive surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:479.e1-5.
46. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med Sci Monit* 2000;6:618-28.
47. Tolia V, Elitsur Y. A prospective randomized study with mineral oil and oral lavage solution for treatment of faecal impaction in children. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:523-9.
48. Petticrew M, Rodgers M, Booth A. Effectiveness of laxatives in adults. *Qual Health Care* 2001;10:268-73.
49. Verne GN, Davis RH, Robinson ME, et al. Treatment of chronic constipation with colchicines: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2003;98:112-16.
50. Roarty TP, Weber F, Soykan I, McCallum RW. Misoprostol in the treatment of chronic refractory constipation: results of a long-term open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1059-66.
51. Cash BD, Chey WD. Review article. The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1047-60.
52. Grider JR, Fox-Orenstein AE, Jin JG. 5-hydroxytryptamine-4 receptor agonists initiate the peristaltic reflex in human, rat, and guinea pig intestine. *Gastroenterology* 1998;115:370-80.
53. Johanson JF, Wald A, Tougas G, et al. Effect of tegaserod in chronic constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:796-805.
54. Kamm MA, Muller-Lissner S, Talley NJ, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:352-72.
55. Quigley EMM, Wald A, Fidelholtz J, et al. Safety and tolerability of tegaserod in patients with chronic constipation: pooled Data from two phase III studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:605-613.
56. Schmulson M, Noble-Lugo A, Valenzuela de la Cueva V, et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:63-70.
57. Tack J, Outryve Mv, Beyens G et al Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009;58:357-365.
58. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-54.
59. Quigley EM, Vandeplassche 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.
60. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1256-e117.
61. Meyers NL, Palmer RMJ, George A. Efficacy and safety of renzapride in patients with constipation-predominant IBS: a phase IIb study in the UK primary healthcare setting. *Gastroenterology* 2004;126:A640.
62. Camilleri M, Mckinzie S, Fox J, et al. Renzapride accelerates colonic transit and improves bowel function in constipation predominant irritable bowel syndrome (C-IBS). *Gastroenterology* 2004;126:A642.
63. Ueno N, Inui A, Satoh Y. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:27-32.
64. Lubiprostone. RU 0211, SPI 0211. *Drugs R D* 2005;6:245-8.
65. Lacy BE, Chey WD. Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:143-52.
66. Pohl D, Tutuan R, Fried M. Pharmacologic treatment of constipation: what is new? *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:724-8.
67. Harris LA, Hansel S, DiBaise J, Crowell MD. Irritable bowel syndrome and chronic constipation: emerging drugs, devices, and surgical treatments. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:282-90.
68. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090-7.
69. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-7.
70. Johanson JF, Gargano MA, Holland PC, et al. Initial and sustained effects of lubiprostone, a chloride channel-2 (CIC-2) activator for the treatment of constipation: data from a 4 week Phase III study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:S324-5.
71. Johanson JF, Gargano MA, Holland PC, et al. Long-term efficacy of lubiprostone for the treatment of chronic constipation. *Gastroenterol* 2006;130:A317.
72. Lembo AJ, Kurtz CB, McDougall JE. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterol* 2010;138:886-95.
73. Lembo A, Schneier H, Lavins BJ, et al. Efficacy and safety of once daily linaclotide administered orally for 12-weeks in patients with chronic constipation: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Gastroenterology* 2010;138 (Suppl1):S53-54.
74. Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009;104:125-32.
75. Salminen S, Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997;222:45-48.
76. Saito YA, Locke III-R, Weaver AL. Diet and functional gastrointestinal disorders: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2743-8.
77. Picard C, Fioramonti J, Francois A, et al. Review article: bifidobacteria as probiotic agents -- physiological effects and clinical benefits. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:495-512.
78. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:104-114.
79. Möllenbrink M, Bruckschen E. Treatment of chronic constipation with physiologic *Escherichia coli* bacteria. Results of a clinical study of the effectiveness and tolerance of microbiological therapy with the *E. coli* Nissle 1917 strain (Mutaflor). *Med Klin (Munich)* 1994;89:587-593.
80. Koebnick C, Wagner I, Leitzmann P, et al. Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei Shirota* improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation. *Can J Gastroenterol* 2003;17:655-9.
81. Yang YX, He M, Hu G, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on chinese constipated women. *World J Gastroenterol* 2008;14:6237-43.
82. Remes-Troche JM, Rao SSC. Defecation disorders: neuromuscular aspects and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:291-9.
83. Heymen S, Scarlett Y, Jones K, et al. Randomized, controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation. *Dis Colon Rectum* 2007;50:428-41.
84. Palsson OS, Heymen S, Whitehead W. Biofeedback treatment for functional anorectal disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophys Biofeed* 2004;29:153-74.
85. Chiaroni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005;129:86-97.
86. Rao SSC, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham feedback and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:331-338.
87. Rao SSC, Velestin J, Brown K, et al. Long-term efficacy of biofeedback therapy for dyssynergic defecation: randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:890-6.
88. Cheung O, Wald A. Review article: the management of pelvic floor disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 481-495.
89. Maria G, Cadeddu F, Bandara F, et al. Experience with type A botulinum toxin for treatment of outlet-type constipation. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2570-2575.
90. Albanese A, Maria TG, Bentivoglio A, et al. Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin. *Movement Disorders* 1997;12:764-766.
91. Cadeddu F, Bentivoglio AR, Bandara F, et al. Outlet type constipation in Parkinson's disease: Results of botulinum toxin treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:997-1003.

92. Lacy BE, Weiser K, Kennedy A. Botulinum toxin and gastrointestinal tract disorders: Panacea, placebo, or pathway to the Future? *Gastroenterol Hepatol* 2008;4:283-295
93. Lin LW, Fu YT, Dunning T, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine for the management of constipation: a systematic review. *Altern Complement Med* 2009;15:1335-46.
94. Zhang W. Evaluation of therapeutic effect and safety of deep acupuncture at Tianshu (ST25) for treatment of slow transit constipation. *J Trad Chin Med* 2006; 47:105-107.
95. Wang LS, Chen YM. Effective observation of using the acupuncture on the kidney meridian of foot-shaoyin to treat constipation. *Liaoning J Trad Chin Med* 2006; 33:881-882
96. Liu ZS, Zheng CZ, Zhang W, et al. Observation on the shortterm therapeutic effect of deep-needling Tianshu (ST25) on senile constipation. *Chin Acupunct Moxibust* 2004;24:155-156.
97. Kamm M, Dudding T, Malenhort J, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut* 2010;59:333-340.
98. Pinto RA, Sands DR. Surgery and sacral nerve stimulation for constipation and fecal incontinence. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2009;19:83-116
99. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup MD, Rath MD. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1977;40:273-279.
100. Remes TJM. Estreñimiento: evaluación inicial y abordaje diagnóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70:312-322.
101. Pfeifer J, Agachan F, Wexner SD. Surgery for constipation. *Dis Colon Rectum* 1996;39:444-460.
102. Piccirillo MF, Reissman P, Wexner SD. Colectomy for slow transit constipation. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1987;69:71-75.
103. Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology* 2000;119:1761-1778.
104. Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association. Technical review on constipation. *Gastroenterology* 2000;119:1766-178.
105. Pikarsky AJ, Singh JJ, Weiss EG, et al. Long-term follow-up of patients undergoing colectomy for colonic inertia. *Dis Colon Rectum* 2001;44:179-183.