

■ ORIGINAL

## Indicación Farmacéutica para el estreñimiento en pacientes con diabetes e hipertensión arterial.

Pharmaceutical indication for constipation in patients with diabetes and blood hypertension.

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

Facultad de Farmacia de Albacete. Universidad de Castilla-La Mancha

### ABREVIATURAS

**GPC:** Guía de práctica clínica. **HTA:** Hipertensión arterial

**DM:** Diabetes Mellitus. **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

**IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

### RESUMEN

**Introducción:** El estreñimiento en pacientes con hipertensión arterial o diabetes es un motivo frecuente de consulta al farmacéutico. La indicación farmacéutica no debe interferir con la medicación habitual de estos pacientes.

**Objetivos:** Formular recomendaciones sobre indicación farmacéutica a pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial que acuden a la oficina de farmacia solicitando tratamiento farmacológico para el estreñimiento.

Fecha de recepción 13/02//2017 Fecha de aceptación 18/05/2017  
Correspondencia: Jesús López-Torres  
Correo electrónico: jlopeztl@yahoo.es

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

**Material y métodos:** Mediante revisión sistemática de Guías de Práctica Clínica sobre abordaje del estreñimiento, se han elaborado recomendaciones sobre indicación farmacéutica a pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial que acuden a la oficina de farmacia solicitando tratamiento farmacológico. Tras diseñar una estrategia de búsqueda, se seleccionaron las fuentes bibliográficas y se llevó a cabo la recogida de información. La búsqueda bibliográfica se realizó en los siguientes recursos web: Medline, GuíaSalud, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Australia's Clinical Practice Guidelines Portal, Trip Database y National Health Service Evidence. Como fuentes complementarias, se consultó UpToDate, Base de Datos BOT plus 2.0 y un tratado de Farmacología Humana.

**Resultados:** Las recomendaciones se refieren al manejo del estreñimiento idiopático no complicado en pacientes sin síntomas de alarma e incluyen, como tratamiento de primera línea, el consumo de fibra o de agentes formadores de masa. En pacientes que no toleran los laxantes formadores de masa o responden mal a suplementos de fibra, se recomienda el uso de laxantes osmóticos. Por último, si no hay una respuesta satisfactoria, las recomendaciones incluyen los laxantes estimulantes. En pacientes hipertensos, debe tenerse en cuenta que el hidróxido de magnesio presenta potenciales interacciones con algunos fármacos antihipertensivos.

**Conclusión:** La indicación farmacéutica incluye, como tratamiento de primera línea, suplementos de fibra o agentes formadores de masa. En quienes no los toleran o no responden satisfactoriamente, pueden recomendarse laxantes osmóticos o estimulantes.

**Palabras clave:** Estreñimiento; Tratamiento; Hipertensión Arterial; Diabetes Mellitus.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Constipation in patients with arterial hypertension or diabetes is a frequent reason for consulting the pharmacist. The pharmaceutical indication should not interfere with the usual medication of these patients.

**Objectives:** To make recommendations on pharmaceutical indication for patients with diabetes and / or hypertension who come to the pharmacy seeking pharmacological treatment for constipation.

**Material and methods:** Through the systematic review of Clinical Practice Guidelines on the treatment of constipation, have been made recommendations on the pharmaceutical indication for patients with diabetes and / or hypertension who come to the pharmacy seeking pharmacological treatment. After having designed a search strategy, bibliographic sources were selected and it was carried out a data collection. The bibliographic search was done in the following web resources: Medline, GuíaSalud, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Australia's Clinical Practice Guidelines Portal, Trip Database and National Health Service Evidence. As complementary sources of data, UpToDate, Database BOT plus 2.0 and a treaty of Human Pharmacology were consulted.

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

**Results:** Recommendations relate to the management of uncomplicated idiopathic constipation in patients without symptoms of alarm and include, as first-line treatment, the consumption of fiber or mass-forming agents. In patients who do not tolerate mass-forming laxatives or respond poorly to fiber supplements, the use of osmotic laxatives is recommended. Finally, if no satisfactory response, recommendations include stimulant laxatives. In hypertensive patients, it should be taken into account that magnesium hydroxide has potential interactions with some antihypertensive drugs.

**Conclusion:** The pharmaceutical indication includes, as a first-line treatment, fiber supplements or mass-forming agents. In those who do not tolerate or do not respond satisfactorily, osmotic or stimulant laxatives may be recommended.

**Key Words:** Constipation; Therapy; Hypertension; Diabetes Mellitus.

## INTRODUCCIÓN

La actuación del farmacéutico, ante un paciente con síntomas que acude a la farmacia buscando el consejo de este profesional, se define como "indicación farmacéutica", la cual constituye un acto profesional por el que el farmacéutico se responsabiliza de la selección de un medicamento que no necesita receta médica, para aliviar o resolver un problema de salud a instancias del paciente, o bien su derivación al médico si es necesario<sup>1</sup>. La actuación del farmacéutico esté orientada por criterios científicos, basados en la mejor evidencia disponible.

Se requiere la realización de una breve entrevista con el paciente para recoger información sobre el motivo de consulta, la duración de los síntomas y la presencia de otros síntomas de alarma que aconsejen la actuación médica<sup>2,3</sup>. A su vez, la información proporcionada al paciente requiere de conocimientos actualizados sobre los principios activos disponibles sin receta, especialmente sobre su utilidad y su seguridad.

Con frecuencia, las personas que solicitan información en la farmacia presentan enfermedades crónicas. Entre las comorbilidades frecuentes se encuentran la Hipertensión Arterial (HTA) y la Diabetes Mellitus (DM). La HTA presenta una prevalencia considerable en países desarrollados y afecta en España al 35% de los adultos, llegando al 68% en mayores de 60 años<sup>4</sup>. En cuanto a la DM, es una enfermedad con gran impacto socio-sanitario en España y su prevalencia es del 10% en personas de 30-89 años<sup>5</sup>.

Algunos síntomas comunes por los que los pacientes con HTA y/o DM consultan en Atención Primaria, como el estreñimiento<sup>6</sup>, constituyen también motivos frecuentes de consulta en la farmacia, por lo que la indicación farmacéutica debe basarse en criterios científicos que contribuyan a resolverlos, sin alterar las cifras de presión arterial o de glucemia. Aunque los hábitos intestinales y su percepción son variables, la mayoría de las personas sufren algún episodio en algún momento de su vida, especialmente las de edad

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

avanzada<sup>1</sup>.

Por otra parte, debe vigilarse que la indicación farmacéutica no interfiera con la medicación habitual de dichos pacientes, con frecuencia polimedicados. Esta circunstancia facilita la aparición de interacciones cuyo resultado puede ser una reacción adversa o la pérdida de efecto terapéutico. Su incidencia es difícil de determinar, pero se relaciona fundamentalmente con el número de fármacos consumidos. Alrededor del 10% de las reacciones adversas y un porcentaje desconocido, pero probablemente elevado, de los fracasos terapéuticos se deben a interacciones que pueden ser evitables<sup>7</sup>.

El objetivo ha consistido en formular recomendaciones sobre indicación farmacéutica a pacientes con diabetes y/o hipertensión arterial que acuden a la oficina de farmacia solicitando tratamiento farmacológico para el estreñimiento.

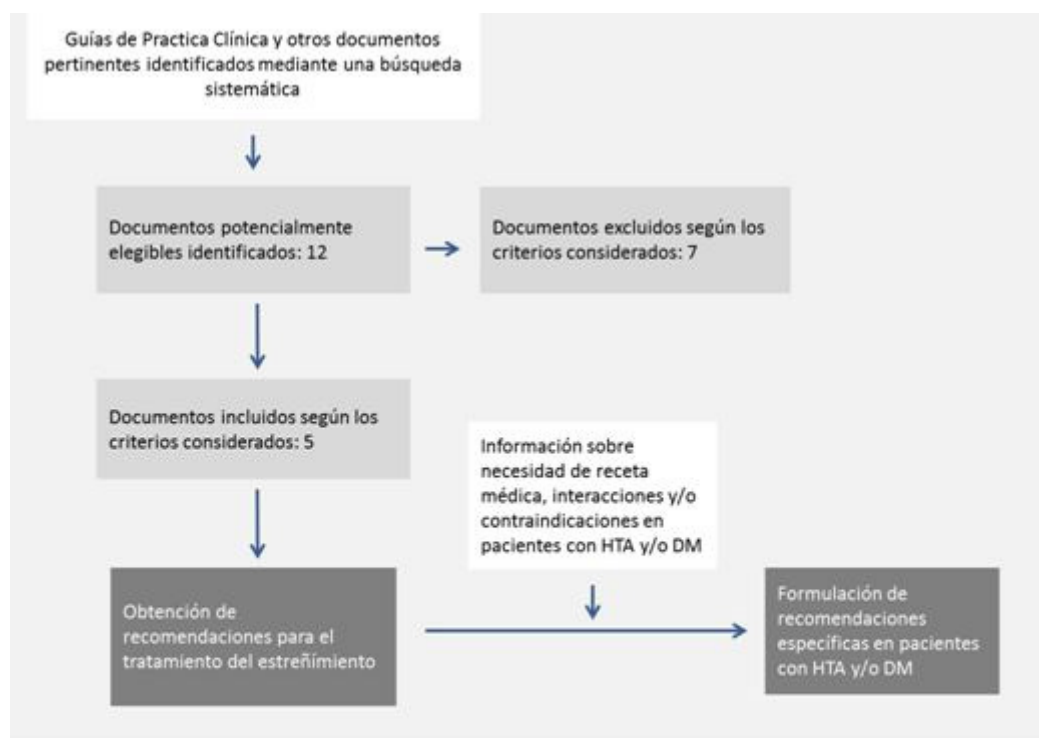
## MATERIALES Y MÉTODOS

Antes de elaborar las recomendaciones se llevó a cabo una revisión sistemática de las Guías de Práctica Clínica (GPC) dirigidas al abordaje del estreñimiento, así como de otras fuentes bibliográficas, siguiendo la metodología propuesta en la declaración PRISMA<sup>8</sup>, dirigida a mejorar la publicación de revisiones sistemáticas. Tras diseñar la estrategia de búsqueda, se realizó la selección de dichas fuentes bibliográficas y se llevó a cabo la recogida de información (figura 1).

Los criterios que se utilizaron para proceder a la selección de las GPC fueron los siguientes: 1) GPC directamente relacionadas con el tratamiento del estreñimiento; 2) GPC basadas en la evidencia. Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta los siguientes: 1) GPC para el abordaje del estreñimiento exclusivamente en población pediátrica o anciana; 2) GPC sin especificar nivel de evidencia o fuerza de las recomendaciones.

La búsqueda se realizó en los siguientes recursos web de almacenamiento o búsqueda de GPC: Medline<sup>9</sup>, GuíaSalud<sup>10</sup> (Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud), National Guideline Clearinghouse<sup>11</sup>, Canadian Medical Association Infobase<sup>12</sup>, Scottish Intercollegiate Guidelines Network<sup>13</sup>, Australia's Clinical Practice Guidelines Portal<sup>14</sup>, Trip Database<sup>15</sup> y National Health Service Evidence<sup>16</sup>. Como fuente complementaria se consultó UpToDate<sup>17</sup>, el cual constituye un recurso de ayuda para la toma de decisiones clínicas.

Para realizar la búsqueda en Medline, vía Pubmed, se consideraron los siguientes términos: Constipation [Title/Abstract] AND (Practice Guideline [ptyp] AND "2006/03/23" [PDat]:"2016/03/19" [PDat] AND "humans" [MeSH Terms] AND "adult" [MeSH Terms]).



**Figura 1: Esquema general del estudio.**

Teniendo presentes los criterios señalados, se realizó una selección de las GPC recuperadas (tabla 1). Como fuentes adicionales para comprobar la necesidad o no de receta médica de los fármacos indicados en las recomendaciones, sus interacciones con los tratamientos de pacientes con HTA y/o DM y sus posibles contraindicaciones, fueron consultadas la Base de Datos del Conocimiento Sanitario del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos<sup>18</sup> (BOT plus 2.0) y un tratado de Farmacología Humana<sup>19</sup> (Flórez, 2014).

Se obtuvo en cada documento el nivel de evidencia según la escala utilizada en el mismo, bien según la clasificación del North England Evidence Based Guideline Development Project<sup>20</sup> o bien siguiendo el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)<sup>21</sup>. Finalmente, teniendo en cuenta las recomendaciones sobre el tratamiento del estreñimiento y las posibles interacciones y/o

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

contraindicaciones en los pacientes con HTA y/o DM, se establecieron las recomendaciones específicas para los mismos. Así mismo, se construyó un algoritmo de actuación basándonos en el diagrama de flujo del procedimiento del Servicio de Indicación Farmacéutica elaborado por FORO (Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España)<sup>22</sup>.

Fuentes consultadas	Estreñimiento		
	DL	DE	DS
Medline vía Pubmed	4	1	3
Guía Salud	0	0	0
National Guideline Clearinghouse	2	1	1
Canadian Medical Association Infobase	0	0	0
SIGN	0	0	0
Australia's Clinical Practice Guidelines Portal	1	1	0
Trip Database	3	3	0
NHS Evidence	1	1	0
UpToDate	1	0	1
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>5</b>

**Tabla 1: Selección de GPC y recursos basados en la evidencia. DL: Nº de documentos localizados; DE: Nº de documentos excluidos; DS: Nº de documentos seleccionados.**

## RESULTADOS

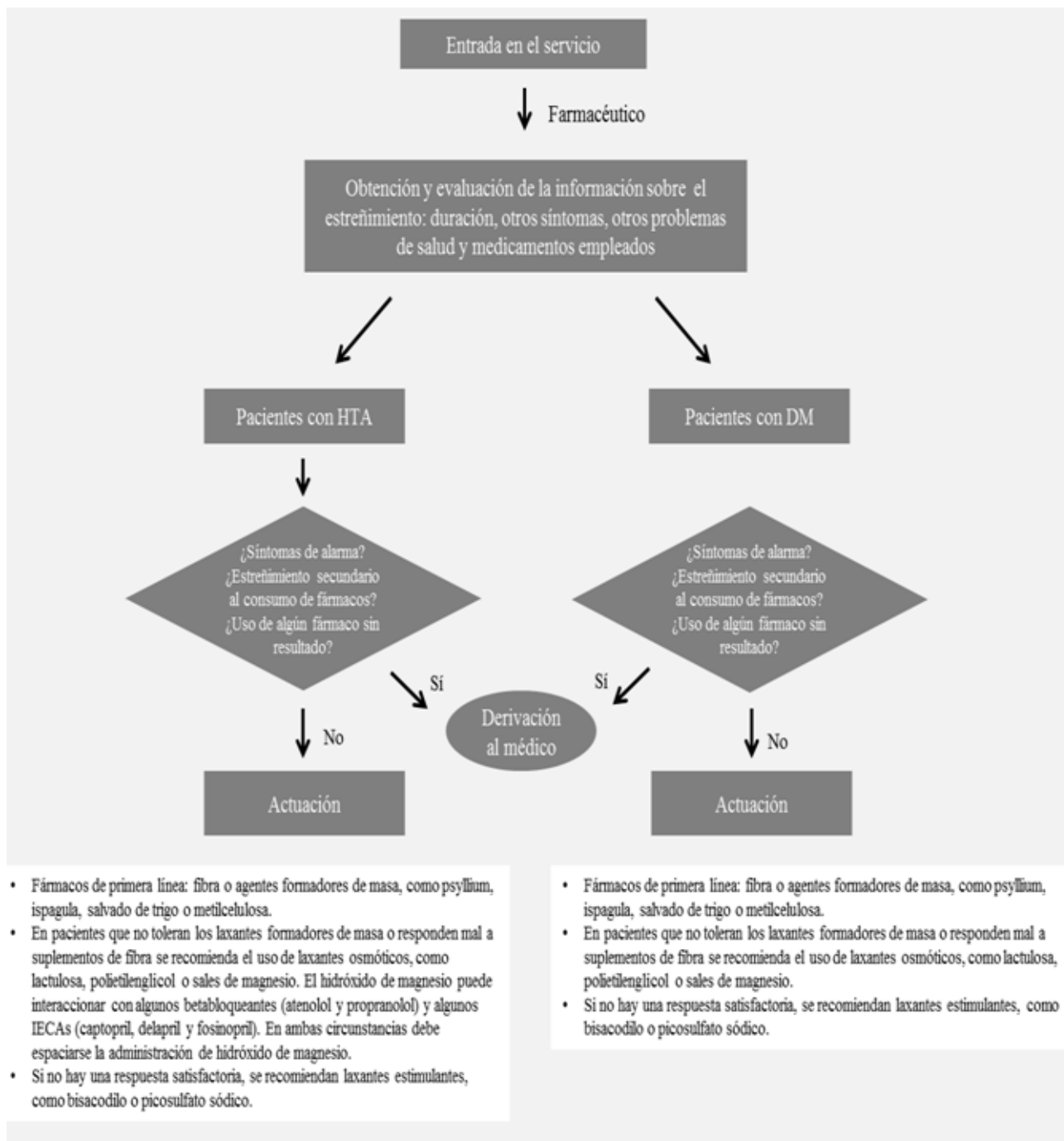
Las GPC seleccionadas<sup>24-27</sup> y las recomendaciones para el abordaje farmacológico del estreñimiento contenidas en las mismas se resumen en la tabla 2. En la figura 2 se muestra el algoritmo de actuación para el tratamiento con fármacos en pacientes con HTA y/o DM que solicitan medicación para el estreñimiento en la oficina de farmacia.

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

Autores	Base de datos	Recomendaciones	Nivel/calidad de evidencia	Fuerza de la recomendación
Lindberg et al, 2011	Pubmed	Abordaje en estreñimiento no complicado sin síntomas de alarma:  1º Fibra o agentes formadores de masa 2º Añadir laxantes osmóticos: - Lactulosa - Polietilenglicol 3º Añadir laxantes estimulantes: - Bisacodil - Picosulfato sódico	II  II I  II II	B  B A  B B
Schmulson et al, 2008	Pubmed	Tratamiento del estreñimiento crónico: 1º Suplementos de fibra: - Psyllium 2º Laxantes osmóticos: - Polietilenglicol	II  I	B  A
Piche et al, 2007	Pubmed	Tratamiento farmacológico del estreñimiento crónico:  Los laxantes osmóticos se recomiendan en primer lugar por su eficacia y buena tolerancia  Los laxantes formadores de masa (psyllium, ispaghula, salvado de trigo, etc.) también pueden ser recomendados como terapia de primera línea	II  II	B  B
American Gastroenterological Association, 2013	National Guideline Clearinghouse	Tras la supresión de fármacos que pueden causar estreñimiento y la realización de pruebas según la situación clínica del paciente, se recomienda realizar un ensayo terapéutico mediante suplementos de fibra y/o laxantes osmóticos o estimulantes	Evidencia moderada	Recomendación fuerte a favor
Wald et al, 2015	UpToDate	Como tratamiento inicial del estreñimiento idiopático se recomiendan los suplementos de fibra y laxantes formadores de masa (psyllium o metilcelulosa)  En pacientes que no toleran los laxantes formadores de masa o responden mal a suplementos de fibra se recomienda el uso de laxantes osmóticos	II  II	C  C

**Tabla 2: Recomendaciones procedentes de las GPC consultadas para el manejo farmacológico del estreñimiento.**





**Figura 2: Algoritmo de actuación para el tratamiento farmacológico en pacientes con HTA y/o DM que solicitan medicación para el estreñimiento en la oficina de farmacia.**



López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

Es importante que el farmacéutico aconseje acudir al médico a pacientes con estreñimiento persistente o severo, como duración superior a una semana sin realizar deposición, o ante síntomas de alarma, como inicio brusco o modificaciones significativas en su evolución, pérdida de peso injustificada, sangre en heces y síntomas acompañantes como dolor abdominal intenso, vómitos y/o fiebre. También es importante considerar que el estreñimiento puede ser consecuencia de otras enfermedades, como la propia DM, o secundario al consumo de determinados fármacos (tabla 3).

<b>Causas de estreñimiento</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta inadecuada</li> <li>• Enfermedades gastrointestinales como cáncer colorrectal, enfermedad diverticular, isquemia intestinal, problemas anorrectales o síndrome de intestino irritable</li> <li>• Enfermedades neurológicas como enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebrovascular, esclerosis múltiple, etc.</li> <li>• Trastornos electrolíticos como hipopotasemia o hipercalcemia</li> <li>• Trastornos metabólicos como síndrome urémico o amiloidosis</li> <li>• Enfermedades endocrinas como diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison o feocromocitoma</li> <li>• Miopatías como esclerodermia o polimiositis</li> <li>• Enfermedades mentales como anorexia nerviosa o trastorno depresivo</li> <li>• Fármacos: opiáceos, neurolépticos, antiparkinsonianos, antidepresivos, anticonvulsivantes, antiácidos, antihipertensivos (antagonistas del calcio, diuréticos, etc.), antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos, suplementos de hierro o calcio, etc.</li> </ul>

**Tabla 3: Principales causas de estreñimiento.**

Por tanto, las recomendaciones siguientes se refieren al manejo del estreñimiento idiopático no complicado en pacientes sin síntomas de alarma e incluyen, como tratamiento de primera línea, el consumo de fibra o de agentes formadores de masa, como psyllium, ispaghula, salvado de trigo o metilcelulosa. En pacientes que no toleran los laxantes formadores de masa o responden mal a suplementos de fibra, se recomienda el uso de laxantes osmóticos, como lactulosa, polietilenglicol o sales de magnesio. Por último, si no hay una respuesta satisfactoria, las recomendaciones incluyen los laxantes estimulantes, como bisacodil o picosulfato sódico. En el caso de los laxantes que incrementan el bolo intestinal hay que asegurar una ingesta adecuada de líquidos porque lo hacen reteniendo agua.

Todos los fármacos mencionados pueden ser dispensados sin receta médica. En cuanto a los pacientes hipertensos, debe tenerse en cuenta que el hidróxido de magnesio presenta potenciales interacciones con algunos betabloqueantes (atenolol y propranolol) y algunos inhibidores de la enzima convertidora de la

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

angiotensina (IECAs) (captopril, delapril y fosinopril). En ambas circunstancias debe espaciarse la administración de hidróxido de magnesio. En el caso de pacientes con DM, debe tenerse en cuenta que algunos sobres y granulados a base de laxantes también pueden contener sacarosa. En el caso de pacientes con HTA, hay algunas formas farmacéuticas que contienen sodio como excipiente, el cual puede aumentar las cifras de presión arterial.

En cuanto a las medidas no farmacológicas para el abordaje del estreñimiento, se debe recomendar una dieta equilibrada que incluya una cantidad suficiente de fibra, como fruta fresca y verduras. También se debe aconsejar una ingesta adecuada de líquidos y la práctica de ejercicio físico de forma regular. Por último, es aconsejable defecar después de las comidas, particularmente por la mañana, cuando la motilidad del colon es mayor.

## DISCUSIÓN

Mediante revisión sistemática de GPC se han formulado recomendaciones para el abordaje farmacológico del estreñimiento en pacientes con HTA y/o DM. Se han incluido sólo fármacos que pueden ser indicados en la oficina de farmacia, por no requerir prescripción médica. También se han tenido en cuenta posibles contraindicaciones y se han revisado potenciales interacciones con los tratamientos antihipertensivos y/o hipoglucemiantes habituales. Como posibles limitaciones de los resultados, podría señalarse la exclusión de información contenida en GPC no específicas para el estreñimiento o en GPC que no especifican el nivel de evidencia o la fuerza de las recomendaciones.

En pacientes con HTA y/o diabetes que presentan estreñimiento la indicación farmacéutica debe restringirse inicialmente al uso de fibra o agentes formadores de masa, dirigidos a aumentar el agua y volumen a las heces. Se debe comenzar con dosis pequeñas disueltas en agua o zumos de frutas tomados diariamente y aumentar progresivamente hasta conseguir el efecto deseado. Cuando hay intolerancia o los pacientes responden mal, pueden recomendarse otros, como laxantes osmóticos, sales de magnesio o estimulantes. En pacientes hipertensos debe tenerse en cuenta que el hidróxido de magnesio presenta potenciales interacciones con betabloqueantes y IECAs, debiéndose en estos casos espaciar la administración del fármaco.

En realidad la indicación de los laxantes debería realizarse para resolver las necesidades específicas de cada tipo de estreñimiento: los que aumentan la consistencia del bolo fecal para quienes toman poca fibra en su dieta, los que disminuyen la consistencia de las heces cuando éstas son muy duras y los estimulantes para quienes presentan disminución de la motilidad intestinal<sup>28</sup>. Por otra parte, el farmacéutico debe aconsejar acudir al médico a los pacientes que presenten estreñimiento de forma persistente o cuando aparecen síntomas de alarma<sup>29</sup>, entre los que se incluyen la pérdida de peso injustificada, la aparición de sangre en

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

heces y algunos síntomas acompañantes al estreñimiento como dolor abdominal intenso, vómitos o fiebre.

Estas recomendaciones se refieren exclusivamente al manejo del estreñimiento idiopático no complicado y, antes de proceder a la indicación farmacéutica, debe considerarse la utilización previa de fármacos causantes de estreñimiento, como antiácidos y sucralfato, fármacos con efectos anticolinérgicos (antidepresivos, antihistamínicos, etc.), opiáceos o antagonistas del calcio, entre otros. Además, el uso frecuente de laxantes puede producir atonía colónica secundaria a la estimulación previa, lo que genera estreñimiento de rebote e induce al paciente a reincidir en la utilización de laxantes<sup>1</sup>.

El estreñimiento es un síntoma y no una enfermedad. Sus causas son variadas y van desde enfermedades sistémicas hasta inadecuados hábitos, como escasa ingesta de líquidos o de alimentos con fibra y realización de escasa actividad física<sup>1</sup>. Tiene un componente subjetivo y, puesto que los hábitos intestinales y su percepción son variables, resulta difícil definir con precisión al estreñimiento. Es el paciente quien va a proporcionar la información necesaria para su correcta identificación, incluyendo aspectos como esfuerzo defecatorio, heces duras o disminución del número de deposiciones<sup>30</sup>. En los criterios de Roma III se define el estreñimiento idiopático<sup>31</sup> cuando se cumplen dos de los siguientes síntomas en el último año (al menos 3 meses): menos de 3 deposiciones por semana, defecación dura en más del 25% de las deposiciones, sensación de evacuación incompleta en más del 25%, esfuerzo excesivo en más del 25% y necesidad de manipulación digital para facilitar la evacuación.

Dado que el uso de laxantes debe acompañarse de modificaciones en los hábitos dietéticos, físicos y de defecación, el farmacéutico debe aconsejar medidas que contribuyan a resolver el estreñimiento, como fomentar la movilidad. Se debe aconsejar ejercicio físico regular, pudiendo ser suficiente caminar 30-60 minutos/día u otras actividades aeróbicas. Se debe recomendar dieta rica en fibra (al menos 20-30 gramos), para disminuir el tiempo de tránsito colónico y aumentar el volumen de las heces. Se debe favorecer una adecuada hidratación<sup>32</sup>, aconsejándose al menos 2 litros/día en forma de agua o zumos de frutas. Otras medidas incluyen educar el intestino, intentando ir al baño a la misma hora, con tiempo suficiente (15-20 minutos) y acudiendo cuando se sientan deseos de defecar.

## CONCLUSIONES

La indicación farmacéutica en pacientes con HTA y/o DM que solicitan medicación para el estreñimiento en la oficina de farmacia no difiere demasiado de la indicación en pacientes sin estas enfermedades e incluye, como tratamiento de primera línea, suplementos de fibra o agentes formadores de masa. En quienes no los toleran o no responden satisfactoriamente, pueden recomendarse laxantes osmóticos o estimulantes.

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

En pacientes hipertensos, debe tenerse en cuenta que el hidróxido de magnesio presenta potenciales interacciones con betabloqueantes e IECAs. Se debe tener en cuenta la presencia de excipientes como sacarosa en pacientes con DM y de sodio en pacientes con HTA. Cuando sea posible, se elegirán especialidades sin receta que no los contengan.

***Este trabajo ha sido presentado en formato póster en el 20 Congreso Nacional Farmacéutico. Castellón, 19-21 de Octubre de 2016***

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Baos Vicente V, Faus Dáder MJ. Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores. Madrid: Fundación Abbott; 2008.
2. Machuca M, Baena MI, Faus MJ. Guía de Indicación Farmacéutica Ind-Dáder. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada: Universidad de Granada; 2005.
3. Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez F. Atención Farmacéutica. Conceptos, procesos y casos prácticos. Madrid: Ergón; 2007.
4. Banegas JR, Jovell A, Abarca B, Aguilar M, Aguilera L, Aranda P, et al. Hipertensión arterial y política de salud en España. Med Clin (Barc). 2009; 132: 222-229.
5. González P, Faure E, del Castillo A. por el Grupo de Trabajo para el Estudio del Coste de la Diabetes. Coste de la diabetes mellitus en España. Med Clin (Barc). 2006; 127:776-784.
6. Gómez Ocaña JM, Revilla Pascual E, Fernández-Cuesta Valcarce MA, El-Asmar Osman A. Las 50 principales consultas en medicina de familia. Un abordaje práctico basado en la evidencia. Madrid: Agencia Laín Entralgo; 2011.
7. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. Med Clin (Barc). 2006; 127:269-275.
8. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin (Barc). 2010; 135: 507-511.
9. Pubmed. US National Library of Medicine National Institutes of Health. USA: National Center for Biotechnology Information. Consultado el 12 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

10. GuíaSalud. Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. IACS. Gobierno de Aragón. Consultado el 14 de febrero de 2016. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>.
11. National Guideline Clearinghouse. USA: Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ). Consultado el 15 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.guideline.gov/>.
12. Canadian Medical Association Infobase. Clinical Practice Guidelines Database (CPGs). Consultado el 15 de febrero de 2016. Disponible en: <https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Healthcare Improvement Scotland. Consultado el 25 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/>.
14. Australia's Clinical Practice Guidelines Portal. National Health and Medical Research Council. Consultado el 25 de febrero de 2016. Disponible en: <https://www.clinicalguidelines.gov.au/>.
15. Trip Database. Consultado el 15 de marzo de 2016. Disponible en: <https://www.tripdatabase.com/>.
16. National Health Service (NHS) Evidence. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Consultado el 16 de marzo de 2016. Disponible en: <https://www.evidence.nhs.uk/>.
17. UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Consultado el 10 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/es/home>.
18. BOT Plus 2.0. Base de Datos del Conocimiento Sanitario del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Consultado el 15 de abril de 2016. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
19. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana (6ª Ed). Barcelona: Elsevier; 2014.
20. Eccles M, Clapp Z, Grimshaw J, Adams PC, Higgins B, Purves I, et al. North of England evidence based guidelines development project: methods of guideline development. *BMJ*. 1996; 312:760-762.
21. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJ, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol*. 2014; 67:760-768.
22. Grupo de Trabajo de Buenas Prácticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España. Servicio de Indicación Farmacéutica. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014.
23. Lindberg G, Hamid SS, Malferteiner P, Thomsen OO, Fernandez LB, Garisch J. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation—a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45:483-487.
24. Schmulson Wasserman M, Francisconi C, Olden K, Aguilar Paíz L, Bustos-Fernández L, Cohenf H, et al. Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico. *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 31:59-74.
25. Piche T, Dapoigny M, Bouteloup C, Chassagne P, Coffin B, Desfourneaux V, et al. Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007; 31:125-135.
26. American Gastroenterological Association, Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144:211-217.

López-Torres López J, Carbajal de Lara JA, López-Torres Hidalgo MR.

27. Wald A. Management of chronic constipation in adults. En Waltham MA: UpToDate. Consultado el 17 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
28. McCallum IJ, Ong S, Mercer-Jones M. Chronic constipation in adults. *BMJ*. 2009; 338:b831.
29. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23:697-710.
30. Alvarez Moital I, Louro González A, Estreñimiento. Guías Clínicas. *Fisterra.com*. Atención Primaria en la Red. Consultado el 10 de febrero de 2016. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/estreñimiento/>.
31. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130:1480-1491.
32. Paré P, Bridges R, Champion MC, Ganguli SC, Gray JR, Irvine EJ, et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can J Gastroenterol*. 2007; 21(Suppl B):3B-22B.