

La stipsi cronica. Trattamento

Carmelo Cottone*, **Cesare Tosetti****, **Enzo Ubaldi*****

* Medico di Medicina Generale SIMG e Specialista in Gastroenterologia, Palermo; ** Medico di Medicina Generale SIMG e Specialista in Gastroenterologia, Porretta Terme (BO); *** Medico di Medicina Generale e Specialista in Gastroenterologia, Responsabile Area Progettuale Gastroenterologica SIMG, San Benedetto del Tronto (AP)

Il trattamento della stipsi in Medicina Generale

La stipsi cronica ha un'incidenza del 15-20% nella popolazione, anche se la percezione soggettiva del sintomo stipsi può arrivare a un terzo dei soggetti che afferiscono agli studi di Medicina Generale in Italia^{1,2}, e quindi il medico di famiglia deve spesso confrontarsi con la richiesta di salute di soggetti che soffrono per sintomi collegati a tale condizione.

Più correttamente, però, si dovrebbe parlare di stipsi al plurale visto che, anche dopo aver escluso quelle secondarie ad altre patologie o all'uso di farmaci, il medico si trova di fronte a pazienti con tipi diversi di stipsi di cui le più frequenti, in Medicina Generale, sono quelle da rallentato transito, con transito normale associato o meno alla sindrome dell'intestino irritabile (IBS), da defecazione ostruita, da dissinergie della muscolatura pelvica.

Sintomi diversi sono caratteristicamente presenti nei vari tipi di stipsi: fastidio e gonfiore addominale, feci dure e sforzo evacuativo nelle stipsi da rallentato transito, cui si aggiunge dolore addominale e sensazione di incompleta evacuazione in quella associata a IBS, mentre nelle stipsi espulsive prevalgono lo sforzo evacuativo, il senso di evacuazione incompleta e le manovre manuali di facilitazione in vagina o nel retto. Ma nella realtà esiste un'ampia sovrapposizione tra i vari sintomi e meccanismi fisiopatologici³.

Quindi la sfida che si presenta al MMG nella stipsi idiopatica è quella di effettuare un inquadramento clinico sulla scorta dei dati anamnestici, dei sintomi riferiti e dell'esame fisico per scegliere il trattamento più razionale e personalizzato rispetto al tipo di stipsi

ipotizzata. Ricordiamo che l'unico esame diagnostico funzionale praticamente utilizzabile anche nelle cure primarie è, infatti, lo studio del tempo di transito intestinale tramite l'utilizzo di marker radiopachi⁴, che consente di avere informazioni di massima sulla motilità intestinale.

La risposta sintomatologica al trattamento diventerà quindi un vero e proprio indicatore della necessità o meno di portare avanti un iter diagnostico strumentale, con un eventuale supporto specialistico.

Questo iter diagnostico-terapeutico è ulteriormente complicato dal fatto che spesso il paziente si presenta dopo aver già effettuato autonomamente, in modo non sempre corretto, dei trattamenti che non sono stati efficaci o che hanno provocato effetti collaterali. In queste situazioni, il MMG dovrà essere in condizione di riorientare il paziente e di modificarne abitudini e trattamenti. Pertanto, devono essere ben conosciuti i vari trattamenti, farmacologici e non, al fine di poter personalizzare il più possibile le terapie utili al paziente.

I trattamenti di prima linea

Abitudini di vita e stipsi. Miti e realtà

I pazienti con stipsi vengono letteralmente bombardati da parte dei mass-media e dal passaparola di conoscenti di consigli "utili" al trattamento, ancor prima di contattare figure sanitarie, siano esse medici o farmacisti. Gli interventi consigliati sono sintetizzati nella Tabella I, ma esistono evidenze scientifiche alla base di questi consigli? E se ci sono, che valore scientifico hanno?

Tabella I.

Stipsi funzionale cronica: possibili interventi di primo livello ed evidenza di efficacia.

Intervento	Efficacia
Aumentare l'assunzione di fibre alimentari	Dimostrata ⁵
Mantenere un sufficiente apporto idrico	Limitata ^{8,9}
Praticare una moderata attività fisica	Limitata ¹⁰
Creare un "rituale" defecatorio	Limitata ¹²
Assumere probiotici	Dimostrata solo per alcuni ceppi ¹³⁻¹⁵

Aumento dell'assunzione di fibre alimentari

Le diete a basso contenuto di fibre si associano alla stipsi, le fibre insolubili accelerano il transito intestinale e quelle solubili assunte con acqua aumentano il volume fecale e la frequenza delle defecazioni⁵. Tuttavia, l'efficacia nel trattamento della stipsi dell'aumento dell'assunzione di fibre non è dimostrata da solidi dati di letteratura⁵. Le fibre inoltre possono, se in eccesso, essere poco sopportate peggiorando gonfiore e flatulenza, questo spiega gli scarsi risultati nelle stipsi da rallentato transito e da dissinergia e in quelle associate a IBS⁶.

È quindi importante individuare il giusto quantitativo di fibre da introdurre tenendo conto che il quantitativo generalmente consigliato (15-30 g di fibre giornalieri, equivalente di 7 mele) può risultare "ostico" specie nei pazienti con gonfiore addominale o IBS.

Aumento dell'assunzione di liquidi

Pur essendo stato dimostrato che la riduzione dell'assunzione di liquidi, in volontari sani, è sicuramente causa di riduzione del volume fecale e della frequenza delle defecazioni⁷, il suo aumento non sembra determinare modifiche apprezzabili⁸. È quindi importante indurre i pazienti, specie se anziani, a mantenere un sufficiente apporto idrico senza apportare comunque inutili carichi idrici⁹.

Aumento dell'attività fisica

Non esistono dati che dimostrino l'efficacia dell'aumento dell'attività fisica nei pazienti con stipsi cronica. Piuttosto è dimostrato che l'inattività determina un rallentamento dei tempi di transito, per cui è opportuno consigliare una discreta attività fisica non stancante, come camminare¹⁰, specie negli anziani.

Modifica delle abitudini defecatorie

La volontaria soppressione dello stimolo può, nei soggetti sani, portare a un rallentamento del transito intestinale con una riduzione della frequenza delle defecazioni e del peso delle feci¹¹. Inoltre, i soggetti con evacuazioni normali tendono a evacuare sempre alla stessa ora e generalmente dopo il riposo o dopo i pasti. Appare quindi razionale intervenire sul paziente convincendolo a non sopprimere lo stimolo e a cercare di ricrearlo mediante una sorta di riflesso condizionato, raccomandandogli di creare un "rituale" defecatorio, dedicando, ad esempio, ai tentativi di evacuazione un tempo sufficiente al risveglio e/o dopo mangiato, anche se l'efficacia di questo approccio ha evidenze molto limitate¹².

Probiotici

L'uso dei probiotici nel trattamento della stipsi è stato recentemente e fortemente pubblicizzato per la presenza sul mercato di numerosi alimenti "funzionali" che li contengono. A questo riguardo va sottolineato che l'efficacia dei probiotici è stata dimostrata in tre trial clinici randomizzati dopo due settimane di trattamento ma esclusivamente per alcuni ceppi di lactobacilli¹³⁻¹⁵.

Lassativi

Quando le modifiche delle abitudini di vita non determinano un miglioramento della stipsi cronica è necessario ricorrere all'uso dei lassativi, farmaci efficaci come dimostrato da sette trial clinici randomizzati che hanno analizzato 1411 pazienti¹⁶. Tuttavia una persistenza dei sintomi è osservata nel 16-40% dei soggetti¹⁷. La comparsa di tolleranza ai lassativi è improbabile nella maggioranza dei pazienti⁶ e la necessità di aumentare la dose per mantenerne l'efficacia può semplicemente essere espressione del peggioramento della stipsi stessa⁶. Non esistono basi farmacologiche per la comparsa di dipendenza dai lassativi, visto che non attraversano la barriera ematoencefalica, ma non si può escludere che cause psicologiche possano condurre all'uso o all'abuso degli stessi per il desiderio di regolare le abitudini defecatorie. Per potere personalizzare al meglio il trattamento vanno ben conosciute le caratteristiche dei vari tipi di lassativi, riassunte nella Tabella II.

Lassativi formanti massa

Tra questi i più comuni sono la metilcellulosa, l'*ispaghula*, lo *psyllium* e il glucomannano, polimeri disaccaridi naturali o sintetici^{4 9 12}. Queste sostanze non vengono degradate dai normali processi digestivi nella parte iniziale del tratto gastrointestinale, così da trattenere acqua e ioni nel lume intestinale aumentando la sofficità e il volume delle feci e promuovendo la peristalsi. Stimolano inoltre la crescita della flora batterica residente aumentando ulteriormente la massa fecale. I possibili effetti collaterali sono la distensione addominale e le flatulenze.

Lassativi ammorbidenti fecali

Tra questi i più comuni sono la paraffina liquida e il docusato sodico^{4 9 12}. Essendo dei tensioattivi anionici favoriscono la formazione di un'emulsione del materiale fecale con acqua e lipidi rendendolo più soffice e facilitandone il transito. Tra gli effetti collaterali della paraffina bisogna segnalare irritazione anale, reazioni granulomatose e, in caso di aspirazione, polmoniti lipidici, e tra quelli del docusato diarrea, crampi e nausea.

Lassativi osmotici

Agiscono richiamando acqua nell'intestino e aumentano il contenuto liquido delle feci^{4 9 12}. Tra i più usati il lattulosio (zucchero non assorbibile) e il macrogol (polietilenglicole), che possono determinare entrambi dolore addominale, diarrea e, il primo, flatulenze. A questa categoria appartengono i lassativi salini, come l'idrossido e il solfato di magnesio, che possono determinare alterazioni idrosaline e devono quindi essere usati con attenzione nei soggetti con problemi renali e cardiologici.

Lassativi stimolanti

Idrolizzati nell'intestino inducono la peristalsi stimolando direttamente le terminazioni nervose enteriche e inibendo il riassorbimento dell'acqua nel colon. I più usati sono il bisacodile e la senna e i suoi derivati^{4 9 12}. Possono determinare crampi e dolori

Tabella II.

Lassativi di comune utilizzo ed evidenze di efficacia.

Tipo di lassativo	Caratteristiche	Agenti	Modalità d'azione	Grado Evidenza ⁴	Problematiche
Formanti massa	Polimeri polisaccaridici naturali o sintetici	Metilcellulosa; agar; crusca; <i>Hisphagula</i> ; <i>Psyllium</i>	Legano l'acqua endoluminale aumentando il volume fecale e riducendone la consistenza	B	Distensione addominale e flatulenza. Possibile formazione di fecalomi. Da non raccomandare in pazienti fragili e allettati
Emollienti fecali	Tensioattivi anionici	Docusato di sodio	Favoriscono la formazione di un'emulsione del materiale fecale con acqua e lipidi rendendolo più soffice e facilitando il transito	C	Diarrea, nausea, crampi addominali
		Paraffina liquida		C	Irritazione anale, malassorbimento vit. liposolubili; (se aspirata) polmonite lipoidea
Osmotici	Zuccheri non assorbibili	Lattulosio; sorbitolo	Trattengono, per azione osmotica, un elevato volume di fluidi nel lume intestinale accelerando il transito del contenuto	B	Meteorismo flatulenza
	Macromolecole sintetiche	PEG		A	Meteorismo
	Soluzioni saline	Idrossido di magnesio; solfato di magnesio		-	Alterazioni elettrolitiche: usare con cautela nei soggetti con problemi cardiaci e renali
Stimolanti	Derivati del difenilmetano	Fenoltaleina; bisacodile	Agiscono stimolando la motilità, probabilmente dando origine a riflessi locali e riducendo l'assorbimento d'acqua nel colon	C	Crampi e fastidio addominali
	Derivati dell'antrachinone	Senna; cascara; aloe; rabarbaro		C	Crampi e fastidio addominali. Melanosi coli

addominali, diarrea, nausea, alterazioni elettrolitiche, debolezza muscolare, sintomi cardiaci e renali.

Supposte e clismi

Sono largamente usati nelle cure primarie e anche autonomamente dai pazienti. L'uso delle supposte nella stipsi cronica è supportato da deboli evidenze⁹; e ha prevalentemente efficacia nei soggetti con stimolo normale ma con difficoltà rettali all'evacuazione¹⁸. Le supposte alla glicerina rappresentano la prima scelta, e solo se inefficaci possono proporsi le supposte con bisacodile o microclismi¹⁸. A dispetto della lunga storia dei clisteri non esistono dati scientifici a sostegno del loro uso, anche se molti medici e pazienti li considerano utili ed efficaci⁹. Possono dare disturbi idro-elettrolitici e vanno considerati alcuni fattori di rischio quali l'età avanzata e le comorbidità¹⁹.

Scelta razionale dei lassativi

L'ampia disponibilità di tipi diversi di lassativi deve far fare una scelta razionale e collegata ai sintomi riferiti dal paziente e al tipo di stipsi ipotizzata. Di fronte a occasionale riduzione della frequenza evacuativa si possono utilizzare lassativi stimolanti, mentre se il paziente riferisce la presenza di feci dure è bene pensare a quelli formanti massa.

Nei pazienti con stipsi da rallentato transito che presentano fastidio addominale e gonfiore intermittenti, feci dure e sforzo, vanno privilegiati i lassativi osmotici, visto che i formanti massa aumentano il meteorismo; gli osmotici vanno usati anche nei soggetti con IBS in cui è presente anche dolore addominale, senso di evacuazione incompleto, ma i risultati sono molto variabili.

Nelle stipsi espulsive, sia che il problema sia legato alla presenza di rettocele o enterocele o a dissinergie del pavimento pelvico, trovano applicazione le supposte; mentre l'uso di lassativi formanti massa o osmotici può favorire un migliore funzionamento del riflesso defecatorio.

In caso di insuccesso è possibile aumentare il dosaggio o combinare i tipi di lassativi in modo razionale ad esempio gli ammorbidenti con gli stimolanti o i formanti massa.

Volendo standardizzare in qualche modo il trattamento della stipsi cronica⁴, anche in funzione di un algoritmo terapeutico-diagnostico (Fig. 1), si può iniziare con l'uso dei lassativi formanti massa, a meno che non sia evidente che il paziente non tollera l'aumento del gas nell'intestino, come nel caso della stipsi nell'IBS, dove è preferibile usare quelli osmotici. In caso di insuccesso dopo un sufficiente periodo di osservazione di 2-6 settimane, si può passare ai lassativi osmotici o all'associazione di questi a un ammorbidente fecale. Nella stipsi con IBS può associarsi all'osmotico

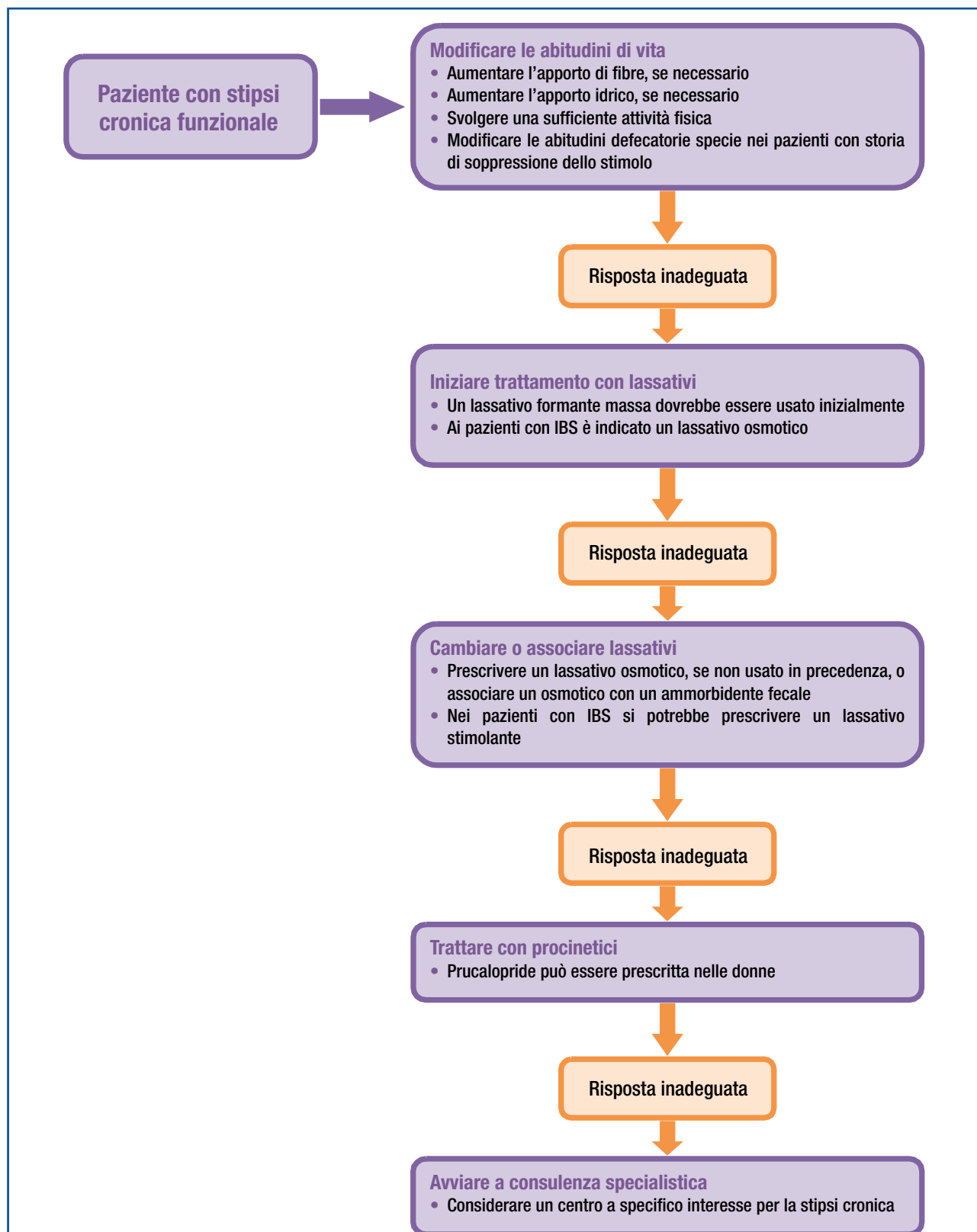


Figura 1.
Trattamento della stipsi in Medicina Generale.

uno stimolante. In caso di ulteriore mancata risposta occorre passare a trattamenti di seconda linea e approfondire la diagnosi in ambiente specialistico.

Trattamenti di seconda linea

I trattamenti di seconda linea sono generalmente di pertinenza specialistica e vanno usati dopo un approfondimento diagnostico specifico, tranne i farmaci procinetici che possono essere utilizzati nelle cure primarie.

Procinetici

Recentemente è stato approvato dall'EMA un nuovo procinetico, prucalopride, disponibile anche in Italia, che si lega ai recettori della serotonina 5-HT₄ responsabili della motilità intestinale con un'affinità molto elevata, circa 150 volte maggiore rispetto agli altri recettori 5-HT_{1B/D}, presenti a livello cardiaco, minimizzando pertanto il rischio di eventi avversi cardiovascolari²⁰.

La prucalopride, nei trial clinici registrativi che sono stati condotti su 1279 pazienti (1124 femmine, 155 maschi) con stipsi cronica severa, presente da circa 20 anni e con evacuazioni spontanee e complete inferiori a 0,5 a settimana (SCBM/settimana < 0,5) ha dimostrato di normalizzare il quadro clinico (SCMB/settimana ≥ 3) nel 23,6% dei pazienti rispetto al 11,5% del placebo²¹.

Un miglioramento significativo del numero delle evacuazioni spontanee e complete (SCMB/settimana ≥ 1) si è verificato nel 43,1% di pazienti rispetto al 24,6 del placebo. Inoltre, il trattamento con prucalopride ha portato, nel 75% dei pazienti, un significativo miglioramento nella scala di sintomi, quali meteorismo, fastidio addominale, senso di evacuazione incompleta, con conseguente miglioramento della qualità di vita.

Gli eventi avversi sono lievi-moderati e si presentano all'inizio del trattamento, per attestarsi poi su percentuali analoghe a quelle del placebo²¹. Al momento il farmaco è autorizzato all'uso nelle donne con stipsi cronica dopo il fallimento del trattamento con i lassativi, visto le caratteristiche del trial registrativo (bassa percentuale di pazienti maschi arruolati, non sufficiente a garantire un adeguato campione numerico. Sono in corso studi clinici su soggetti di sesso maschile per l'indicazione specifica).

Altri trattamenti

Nei casi refrattari a tutti questi tentativi è necessario ricorrere a ulteriori accertamenti per definire con maggiore precisione la causa della stipsi e quindi possono essere presi in considerazione dei trattamenti specialistici integrativi.

- Il *Biofeedback* è una tecnica che mira a ristabilire un normale atto defecatorio, attraverso il riconoscimento dello stimolo evacuativo e la rieducazione dello sfintere esterno. A tale scopo si utilizza una sonda endorettale dotata di un pallone insufflabile che permette di applicare stimoli volumetrici a livello dell'ampolla rettale, collegata a uno strumento che permette la visualizzazione della pressione del canale anale mediante una scala luminosa o un beeper acustico. È una metodica efficace nel trattamento a breve e lungo termine delle stipsi espulsive dovuta a disordini del pavimento pelvico²³, mentre l'unico vero limite è rappresentato dalla presenza o meno nel territorio di strutture dedicate.
- L'*Ipnoterapia* è una forma di psicoterapia che mira al controllo e al contenimento del dolore mediante l'innalzamento della soglia percettiva che dà ottime risposte nella sindrome dell'intestino irritabile²⁴. Ha dimostrato un miglioramento dei sintomi collegati alla stipsi associate a IBS dove, mediante l'utilizzo di tecniche di rilassamento in stato di ipnosi semi-vigile e profonda, si tende al riconoscimento e al controllo degli stati ansiosi sottostanti.
- I *trattamenti chirurgici* devono essere riservati ai casi refrattari ai trattamenti e molto ben studiati e selezionati. Nelle forme gravi di stipsi da rallentato transito con megacolon o megarecto può proporsi la colectomia totale o parziale⁹. Nelle forme gravi di stipsi da defecazione ostruita con rettocele o enterocele possono essere proposti vari tipi di interventi di riparazione, tra questi la *Stapled TransAnal Rectal Resection* (STARR) sembra essere quella più efficace²⁵.

Nella Tabella III sono riassunti i principali trattamenti di seconda linea impiegabili nei differenti tipi di stipsi non rispondenti ai comuni lassativi.

Bibliografia

- 1 Suares NC, Ford AC. *Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol 2011;33:895-901.

Tabella III.

Trattamenti di seconda linea nei vari tipi di stipsi refrattarie al trattamento con lassativi.

Caratteristiche cliniche	Trattamento di seconda linea
Stipsi in paziente con IBS	Procinetico, ipnoterapia
Stipsi da rallentato transito	Procinetico
Stipsi con transito normale	Procinetico
Stipsi da dissinergia della m. pelvica	Procinetico, biofeedback
Rettoenterocele	Chirurgia

- 2 Cottone C, Disclafani G, Ubaldi E, et al. *Prevalence of constipation in general practice in Italy*. Gut 2009;50(Suppl 2):A189.
- 3 Eoff JC, Lembo A. *Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion*. J Manag Care Pharm 2008;14(Suppl):S1-17.
- 4 Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, et al. *Diagnosis and treatment of chronic constipation – a European perspective*. Neurogastroenterol Motil 2011;23:697-710.
- 5 Soares NC, Ford AC. *Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation*. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:895-901.
- 6 Muller-Lissner S, Kamm MA, Scarpignato C, et al. *Myths and misconceptions about chronic constipation*. Am J Gastroenterol 2005;100:232-42.
- 7 Klauser AG, Beck A, Schindlbeck NE, et al. *Low fluid intake lowers stool output in healthy male volunteers*. Z Gastroenterol 1990;28:606-9.
- 8 Chung BD, Parek U, Sellin JH. *Effect of increased fluid intake on stool output in normal healthy volunteers*. J Clin Gastroenterol 1999;28:29-32.
- 9 Parè P, Bridge R, Champion MC. *Recommendation on chronic constipation treatment*. J Gastroenterol 2007;21(Suppl B):3B-22.
- 10 Liu F, Kondo T, Toda Y. *Brief physical inactivity prolongs colonic transit time in elderly active men*. Int J Sports Med 1993;14:645-7.
- 11 Klauser AG, Voderholzer WA, Heinrich CA, et al. *Behavioral modification of colonic function. Can constipation be learned?* Dig Dis Sci 1990;35:1371-5.
- 12 Rao SS. *Constipation: evaluation and treatment*. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:659-83.
- 13 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.
- 14 Bu LN, Chang MH, Ni YH, et al. *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation*. Pediatr Int 2007;49:485-90.
- 15 Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. J Pediatr 2010;157:598-602.
- 16 Ford AC, Soares NC. *Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis*. Gut 2011;60:209-18.
- 17 Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. *A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation*. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:917-30.
- 18 Emmanuel A. *Current management strategies and therapeutic targets in chronic constipation*. Ther Adv Gastroenterol 2011;4:37-48.
- 19 Mendoza J, Legido J, Rubio S, et al. *Systematic review: the adverse effects of sodium phosphate enema*. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:9-20.
- 20 Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al. *Selective stimulation of colonic transit by the benzofuran 5HT₄ agonist, prucalopride, in healthy humans*. Gut 1999;44:682-6.
- 21 Tack J, Van Outryve M, Beyens G, et al. *Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives*. Gut 2009;58:357-65.
- 22 Kerstens R, Vandeplassche L, Dubois D, et al. *Response of chronic constipation symptoms to prucalopride treatment and relationship with patient satisfaction*. Gut 2011;60:A159.
- 23 Rao SS. *Dyssynergic defecation and biofeedback therapy*. Gastroenterol Clin North Am 2008;37:569-86.
- 24 Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. *Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management*. Gut 2007;56:1770-98.
- 25 Shwander T, Hecker A, Hirschburger M, et al. *Does the STARR procedure change the pelvic floor: a preoperative and postoperative study with dynamic pelvic floor MRI*. Dis Colon Rectum 2011;54:412-7.

Key messages

- La stipsi cronica è una condizione patologica trattabile prevalentemente nelle cure primarie. Un'accurata anamnesi e un esame fisico completo consentono di avere un buon orientamento diagnostico sulle cause della stessa e quindi sul trattamento da seguire, facendo attenzione ai casi di stipsi secondaria e iatrogena.
- Il primo intervento consigliabile è il miglioramento delle abitudini di vita, suggerendo di assumere un quantitativo sufficiente di fibre alimentari, liquidi, evitare la sedentarietà ed errate abitudini defecatorie. Tali interventi non sono sempre efficaci e non vanno esasperati, potendo talvolta peggiorare i sintomi o la qualità di vita.
- I lassativi sono farmaci efficaci per il trattamento della stipsi, non danno generalmente dipendenza, né assuefazione. Vanno però scelti in modo razionale, adeguandoli il più possibile alla sintomatologia del paziente. Possono essere associati tra loro in caso di inefficacia.
- Un nuovo procinetico, *prucalopride*, rappresenta un'arma terapeutica utilizzabile in cure primarie, quando i lassativi non hanno dimostrato efficacia. Altri trattamenti necessitano di una collaborazione con specialisti e sono utilizzabili dopo un accurato approfondimento fisiopatologico.