

MANEJO PRÁCTICO DEL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO DEL ADULTO: SEGUNDO ESCALÓN TERAPÉUTICO.

PRACTICAL MANAGEMENT OF CHRONIC CONSTIPATION IN ADULTS: SECOND STEP OF TREATMENT.

M.J. Soria-de la Cruz, A. Viejo-Almanzor, M.T. Ramos-Clemente Romero

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Resumen

El estreñimiento crónico funcional es un trastorno funcional digestivo muy frecuente, con una prevalencia en torno al 16% en la población adulta. Revisamos el tratamiento de segunda línea que incluye el uso de probióticos, proquinéticos como Prucalopride, y los nuevos fármacos secretagogos como Lubiprostona y Linaclotide. Analizamos su mecanismo de acción, indicaciones y potenciales efectos indeseables. Consideración especial tiene el estreñimiento asociado al tratamiento con opiáceos, uno de sus efectos secundarios más frecuente. Para ello, los nuevos medicamentos denominados PAMORA, antagonistas de los receptores opioides μ periféricos: naltrexona, alvimopan, naloxegol, nalmedina y la combinación de oxicodona-naloxona. En pacientes con defecación disinérgica, el tratamiento de elección es la rehabilitación anorrectal con técnicas de biofeedback guiadas por Manometría. Por último, tratamientos restringidos a pacientes muy seleccionados como la neuroestimulación sacra, el procedimiento de Malone y la colectomía subtotal.

Palabras clave: estreñimiento, Prucalopride, Linaclotide, Lubiprostona, Biofeedback.

Abstract

Chronic functional constipation is a very frequent functional gastrointestinal disorder, with a prevalence of around 16% in the adult population. We review the second-line treatment which includes the use of probiotics, prokinetics such as Prucalopride, and new secretagogue drugs such as Lubiprostone and Linaclotide. We analyze its mechanism of action, indications and potential side effects. Special consideration is constipation associated with opioid treatment, one of its most frequent side effects. For this, the new drugs called PAMORA, antagonists of the peripheral μ opioid receptors: naltrexone, alvimopan, naloxegol, nalmedine and the combination of oxycodone-naloxone. In patients with dyssynergic defecation, the treatment of choice is anorectal rehabilitation with biofeedback techniques guided by Manometry. Finally, treatments restricted to highly selected patients such as sacral neurostimulation, the Malone procedure and the subtotal colectomy.

Keywords: constipation, Prucalopride, Linaclotide, Lubiprostone, Biofeedback.

CORRESPONDENCIA

M^a José Soria de la Cruz
Hospital Universitario Puerta del Mar
11009 Cádiz
mjsoriacruz@gmail.com

Fecha de envío: 31/10/2019

Fecha de aceptación: 12/01/2020

Introducción

El estreñimiento crónico funcional es un trastorno funcional digestivo muy frecuente, con una prevalencia en torno al 16% en la población mayor de 18 años, y que se eleva al 33% por encima de los 60 años. Afecta en mayor proporción al sexo femenino, con factores de riesgo bien conocidos como son el sedentarismo, bajo nivel socioeconómico, depresión, uso de fármacos y enfermedades endocrino-metabólicas. Una vez descartado origen orgánico, la mayoría puede tratarse en Atención primaria con medidas higiénico-dietéticas, suplementos de fibra sintética y laxantes. En este capítulo vamos a revisar las posibilidades de tratamiento una vez superado el primer escalón, considerando los probióticos, nuevos fármacos proquinéticos y secretagogos, biofeedback, aplicación de enemas, estimulación rectal, tratamiento quirúrgico y neuroestimulación sacra¹. Especial consideración haremos del estreñimiento asociado a opiáceos.

Probióticos

La microbiota intestinal juega un papel importante en la motilidad gastrointestinal así como en la inmunidad y la secreción intestinal. Se altera en una gran variedad de procesos asociados a estreñimiento que incluyen la obesidad, el síndrome de intestino irritable con predominio estreñimiento y enfermedades tumorales. La microbiota afecta a múltiples actividades metabólicas, fermenta sustratos energéticos desechados, reduce el pH intestinal, participa en la producción de vitaminas y hormonas, incrementa la inmunidad digestiva y previene el sobrecrecimiento bacteriano. En el periodo postnatal la interacción de los elementos intraluminales influye en el desarrollo del sistema nervioso entérico y su relación con el sistema nervioso central².

Los sujetos con Estreñimiento crónico tienen reducidas las especies de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* en comparación con la población general. Hay también pruebas de la relación de las bacterias con el intestino irritable postinfeccioso, desconjugación de las sales biliares, alteraciones en el volumen y composición del gas intestinal e interacciones de la flora intestinal con los alimentos^{3,4}. Ciertas especies de *Lactobacillus (acidophilus* NCFM) reducen la hipersensibilidad visceral presumiblemente por sobrerregulación de los receptores μ y cannabinoides del intestino. Los probióticos que contienen la cepa *E.coli Nissle 1917* estimulan directamente el músculo liso e incrementan la motilidad intestinal.

Los laxantes actúan indirectamente mejorando el estreñimiento a través de la normalización de la flora. Los individuos con Estreñimiento crónico sometidos a colectomía tienen reducidas las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en las heces examinadas antes de la intervención, y se produce un aumento en el periodo postoperatorio. En pacientes que reciben quimioterapia se altera la microbiota resultando una disminución del metabolismo de los nucleótidos, cofactores y vitaminas y aumenta el metabolismo de los glicanos. Esta disbiosis es uno de los mecanismos de la mucositis de la quimioterapia, de la pérdida de peso y del estreñimiento que sufren estos pacientes⁵. Una revisión sistemática resume la evidencia de los ensayos randomizados sobre el efecto de los probióticos en el tránsito intestinal, apreciando un acortamiento

del mismo. El tratamiento más efectivo es el que contiene especies de *Bifidobacterium*⁶. Además del efecto en el tránsito intestinal y rectosigmoideo, se producen mejorías en la consistencia de las heces medida con la escala de Bristol, reducción de la formación de gas y mejoría de la sensación de evacuación incompleta. La dosis óptima y la composición más idónea de las bacterias no está bien establecida, y el principal inconveniente de estos probióticos es su elevado precio no financiado por la seguridad social. No existen estudios comparativos con el empleo de laxantes o con los nuevos fármacos disponibles como lubiproston o linaclotide⁷.

Proquinéticos: prucalopride.

El papel de los proquinéticos es relativo en la medida en que no corrigen alteraciones como la malfunción esfinteriana, la secreción intestinal reducida de los pacientes con estreñimiento, la hipersensibilidad visceral y el tono motor visceral. El tránsito intestinal puede mejorar con estos fármacos, y sin embargo persistir síntomas asociados al número o frecuencia de las deposiciones⁵.

Los antiguos proquinéticos como los agentes colinérgicos, los anticolinesterasas y la cisaprida, tienen efectos secundarios sobre receptores extraintestinales dando lugar a retención vesical y arritmias cardíacas, lo que condujo a la retirada de cisaprida en 2004. Sobre su análogo cinitaprida no existen estudios formales en estreñimiento y su uso se reduce a la consideración de que uno de sus efectos secundarios es la diarrea. Los fármacos anticolinesterasa se han utilizado en el síndrome de Ogilvie y en la pseudoobstrucción intestinal. Los antagonistas de los receptores tipo 2 de la dopamina (domperidone y metoclopramida) pueden ocasionar efectos secundarios extrapiramidales por lo que la Agencia Europea del Medicamento aconseja limitar el uso de metoclopramida en dosis y frecuencia. Ambos fármacos producen galactorrea y ginecomastia.

Se sintetizó un nuevo proquinético agonista de los receptores 5-HT₄ de la neurona mientérica con actividad sobre la gastroparesia y la dispepsia, y de forma secundaria sobre el estreñimiento funcional. Prucalopride es tercera generación de estas moléculas con una gran afinidad y selectividad por los receptores intestinales 5-HT₄, sin efecto sobre el QT, y por tanto sin el temible efecto secundario de las arritmias cardíacas. Acelera el vaciamiento gástrico, aumenta el tránsito orocecal y el tránsito colónico. Su vida media es de 21h, el 60% se elimina sin cambios en la orina^{8,9}. La dosis empleada es de 2 mgs al día, y 1 mg en ancianos.

Los estudios pivotaes que documentaron su aprobación, tuvieron como objetivo primario la obtención de 3 deposiciones completas a la semana en un periodo de tratamiento de 12 semanas, con una media del 30% para la dosis de 2 mgs. Los objetivos secundarios de al menos un aumento en el ritmo de deposiciones y mejoría sintomática y en la calidad de vida, se obtuvieron en aproximadamente la mitad de los sujetos tratados^{10,11,12}. En un metaanálisis se confirmó incremento de más de 3 deposiciones a la semana (RR 1,85), más de un movimiento espontáneo semanal (RR 1,57), mejoría en la calidad de vida (RR 1,51) y mejoría sintomática (RR 1,47)¹³. Este fármaco también ha mostrado utilidad en comunicaciones puntuales sobre estreñimiento en otros trastornos como lesionados medulares, esclerodermia, pseudoobstrucción crónica intestinal e íleo postquirúrgico.

En los ensayos clínicos, el 77,2% de los tratados y el 68,1% de los del grupo placebo refirieron algún evento adverso durante el estudio. El efecto más común fue la cefalea (25,2% con prucalopride

2 mg/día y 14,3% con placebo), náuseas (19,1% vs 9,5%), diarrea (12,3% vs 4,4%), dolor abdominal (12,3% vs 10,2%), distensión abdominal 7,2% vs 4,8%), flatulencia (5,5% vs 3,4%) y discinesia (5,5% vs 2%). La mayoría se presenta y autolimita al primer día. En los datos globales de tolerancia, los efectos adversos motivaron la retirada del tratamiento en el 5,9% de los que recibían prucalopride 2 mgs frente al 3,6% de los del grupo placebo. El efecto indeseable más frecuente como causa de abandono (>2%) fue la cefalea, seguida de náuseas, diarrea y dolor abdominal.

Prucalopride no se asocia con un rebote del estreñimiento o inducción de dependencia.

Nuevos fármacos secretagogos: linaclotide y lubiproston.

Linaclotide

Es un péptido agonista de la guanilciclasa del enterocito mínimamente absorbible. Estimula los canales del cloro y la secreción de fluidos a la luz intestinal¹⁴. Su biodisponibilidad oral es del 0,1% y se detecta menos del 1% en heces tras producirse proteólisis en el tracto gastrointestinal. Es resistente a la pepsina, tripsina, aminopeptidasas y quimotripsina y es capaz de superar el tracto superior sin unirse a los receptores del GMPc. Además de aumentar la secreción intestinal, aumenta el tránsito y reduce la hipersensibilidad visceral. Se utiliza a una dosis de 145 mcg al día, antes del desayuno^{15,16}.

Estudios preclínicos indican un aumento del tiempo tránsito intestinal y de las secreciones. En estudios fase 2, acelera tránsito colónico, mejora función intestinal, disminuye el esfuerzo defecatorio y reduce la gravedad del dolor abdominal vs placebo. Tiene efecto nociceptivo sobre la hipersensibilidad gastrointestinal inducida por stress e inflamación. Los resultados a esperar son en primer lugar la mejoría del número de deposiciones en la primera semana; el dolor y la distensión abdominal son síntomas con respuesta más lenta, a partir del primer mes, obteniendo el máximo efecto a partir de la semana 10. Esta secuencia debe explicarse al paciente así como su principal efecto secundario, la diarrea, que aparece en el 20% de los casos. La mitad ocurre en la primera semana y habitualmente se resuelve espontáneamente sin necesidad de reducir la dosis. La vivencia de este efecto indeseable varía en cada paciente, incluso algunos lo perciben como algo beneficioso y en otros es indolente sin alterar su calidad de vida. Si persiste o incomoda, puede reducirse la dosis a la mitad, o administrar días alternos¹⁷.

Lubiproston

Este fármaco es un ácido graso bicíclico derivado de la prostaglandina E que actúa sobre los canales del cloro del segmento apical del enterocito dando lugar a la secreción de agua y al aumento en la motilidad intestinal. Activa receptores EP4 de prostaglandinas activando los reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Lubiproston produce cambios en la mucina, favorece el desarrollo de la microbiota intestinal y un ambiente antiinflamatorio. A diferencia de linaclotide no actúa sobre el umbral del dolor. Su biodisponibilidad oral es menor del 1%. La insuficiencia renal no aumenta su farmacocinética; la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y B) aumenta el metabolito M3 y los efectos secundarios de la dosis estándar por lo que debe reducirse¹⁸.

No tiene interacciones farmacológicas en voluntarios sanos a dosis de 24 mcg dos veces al día. Enlentece el vaciamiento gástrico, aumenta el volumen gástrico en ayunas y reduce el máximo volumen gástrico tolerado, y estos efectos son responsables de su principal efecto secundario, las náuseas (9,4%); otros efectos indeseables descritos son la diarrea (6,5%) y el dolor abdominal (3,%). Los estudios a medio plazo de un año de duración muestran efecto sostenido del fármaco sobre el número de deposiciones y el control de síntomas asociados¹⁹.

Estreñimiento asociado a opiáceos

Consideración especial tiene el estreñimiento asociado al tratamiento con opiáceos, uno de sus efectos secundarios más frecuentes, incluso mayor que las náuseas, la anorexia o los vómitos²⁰. La alteración de la propulsión hace que las heces permanezcan más tiempo, se absorba más agua, además de disminuir la secreción intestinal y el efecto sobre la función del esfínter anal²¹.

Esta nueva entidad reconocida en Roma IV adquiere relevancia puesto que el dolor crónico afecta al 20% de la población y el empleo de mórnicos está adquiriendo proporciones epidémicas. No es el dolor oncológico el que origina su mayor uso sino el dolor crónico de origen musculoesquelético (51% de los consumidores) lo que supone un gran porcentaje de la población general²². Los opiáceos interaccionan con los receptores μ y cannabinoides del intestino, inhiben la propulsión y la secreción intestinal e incrementan el tono del esfínter anal. Se presenta estreñimiento en el 40% de los tratados, bien como efecto secundario de novo o bien como exacerbación de un estreñimiento previo²³. Los laxantes osmóticos tradicionales suelen ser inefectivos en el 50% de los casos por lo heterogéneo de la patogénesis del estreñimiento asociado a opiáceos y el estreñimiento crónico exacerbado. Los nuevos fármacos secretagogos, linaclotide y lubiproston, han mostrado eficacia.

Nuevos medicamentos apenas disponibles en nuestro medio son los denominados PAMORA, antagonistas de los receptores opioides μ periféricos. De ellos la naltrexona tiene poco uso por requerir administración subcutánea, su efecto secundario más frecuente es el dolor abdominal seguido de diarrea y náuseas. Alvimopan es un antagonista con mayor afinidad, se han descrito eventos cardiovasculares por lo que la FDA solo admite su uso en pacientes hospitalizados con íleo postquirúrgico. Naloxegol no atraviesa BHE, tiene excreción biliar. Lo más utilizado en nuestro país es la combinación de oxycodona con naloxona, nombre comercial muy conocido Targin®, siempre que su dosis sea menor que 80 mg al día²⁴. Naldemedina es otro fármaco PAMORA que ha probado eficacia superior a placebo con grado de recomendación alto en el tratamiento del estreñimiento asociado a opiáceos^{22,25}, tanto en pacientes oncológicos como no tumorales²⁶, mejorando sus síntomas y su calidad de vida. Es bien tolerado en la mayoría de los casos con efectos secundarios leves o moderados como dolor abdominal (8%), náuseas y diarrea (7%), sin afectar a la eficacia analgésica. Se utiliza vía oral con una dosis diaria, y puede utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática y renal moderadas.

La rotación de opioides puede ser útil. Algunos estudios encuentran que el fentanilo estriñe menos que la morfina; tapentadol a su vez produce menos estreñimiento que oxicodona⁵.

Biofeedback

La defecación disinérgica es un trastorno funcional anorrectal que afecta al 40% de los pacientes con Estreñimiento crónico funcional. El objetivo del biofeedback en estos pacientes es restablecer un patrón defecatorio normal, consiguiendo una contracción abdominal adecuada junto con la relajación de los esfínteres.

Las anomalías a corregir son las siguientes:

- contracción anal paradójica
- relajación anal incompleta
- esfuerzo del diafragma y prensa abdominal insuficientes
- hiposensibilidad rectal

El biofeedback está indicado cuando se cumplan criterios diagnósticos de disinergia y falta de respuesta al tratamiento convencional del estreñimiento.

Se trata de un tratamiento bien tolerado, no invasivo y al alcance de las mayorías de las Unidades de Motilidad, si bien los protocolos terapéuticos no están bien establecidos^{27,28}.

Antes de proceder a la rehabilitación es necesario identificar bien el problema y realizar un diagnóstico preciso y completo. Hay que agotar la valoración morfológica y funcional intestinal, si es preciso con alguna técnica de imagen o colonoscopia y en pacientes más seleccionados la realización de un Tiempo de Tránsito Colónico con marcadores radiopacos. Revisemos el tratamiento médico previo, máxime si el paciente viene derivado de Atención primaria o consultas en las que la premura del tiempo haya podido dar lugar a un tratamiento insuficiente. En la Manometría anorrectal basal identificaremos las alteraciones que están determinando la disinergia, así como la comprobación de que el paciente tiene una Prueba expulsiva del balón rectal patológica. La valoración psicológica forma parte del primer contacto con el paciente y si se detecta un trastorno psiquiátrico mayor, es conveniente remitir a Salud mental para que colaboren en la atención del paciente. Una vez realizado todo esto en una primera consulta, damos nueva cita para reevaluación e iniciar rehabilitación²⁹.

En la primera sesión de biofeedback se explica al paciente la anatomía y funcionamiento del aparato digestivo y la zona anorrectal, asistiéndonos de dibujos e imágenes de manometría, para pasar posteriormente al registro in vivo de su propio esfínter anal. Los elementos distales que intervienen en la continencia y en la evacuación son complejos e incluyen tanto estructuras musculares como nerviosas que proporcionan movimientos y sensaciones que el paciente debe entender.

Como objetivos de la rehabilitación, en caso de hipertonia basal, indicaremos ejercicios de relajación anal y control diafragmático de la respiración y del esfuerzo defecatorio. Si observamos que el paciente es especialmente nervioso o inquieto podemos aconsejar que acuda a algún Centro a aprender técnicas de relajación. La maniobra defecatoria tiene que ser coordinada, buscar una contracción abdominal adecuada, y simultáneamente obtener una relajación anal, o al menos en los primeros intentos, evitar una anormal contracción anal. Le insistimos que la expulsión fecal es lo contrario de la contención. La mejora de la percepción rectal se trabaja con llenados intermitentes y en volumen decreciente del balón rectal. No está establecido cómo debe ser el ritmo y número de las sesiones, dependerá mucho de las posibilidades de cada Centro, pero habitualmente se realiza una media de 3-4 sesiones, separadas entre sí de 2 a 4 semanas.

En cuanto a la Eficacia del biofeedback en la defecación disinérgica, existen estudios comparativos en los que la rehabilitación es superior a placebo, dieta, biofeedback simulado, diazepam y laxantes³⁰. Los resultados son favorables en un 50-86% de los casos, con una media del 69%. Estas variaciones seguramente están favorecidas por la inclusión de pacientes en los que predomina un tránsito colónico lento, en los que si no se ha documentado claramente una disinergia defecatoria, el biofeedback no obtiene resultados. Son factores de buen pronóstico la emisión de heces duras, favorable disposición del paciente a participar, una presión de reposo elevada y una prueba expulsiva balón rectal prolongada (De 0,79, Especificidad 0,81)³¹. Los peores resultados se producen en casos con tratamiento previo prolongado con laxantes^{32,33}. El biofeedback mejora calidad de vida y de los síntomas abdominales asociados.

La American Neurogastroenterology Society (ANMS) y la European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESMN)²⁷ recomiendan el biofeedback en la defecación disinérgica con un nivel I y un grado A de evidencia.

Otros tratamientos

Para terminar, una referencia a otros tratamientos de uso más restringido^{1,34}. La irrigación transanal está indicada sobre todo en el estreñimiento e incontinencia fecal de niños con espina bífida o malformaciones anorrectales. En adultos, para la disfunción intestinal neurógena, obtiene un vaciamiento del colon distal hasta la flexura esplénica. Puede administrarse agua con aceite de parafina o casero, no enemas jabonosos, la mezcla con lactulosa suele ser causa de intolerancia por formación de gas. La neuroestimulación sacra es efectiva en el 50% de pacientes refractarios muy seleccionados. Su mecanismo de acción es desconocido³⁵. La operación de Malone es un enema anterógrado administrado por un pequeño estoma a través del apéndice. Se introduce un pequeño catéter a través de la apendicostomía para infundir el enema en el ciego, aproximadamente 1000cc. El procedimiento es seguro, pero las complicaciones menores son frecuentes, hasta del 80%, sobre todo estenosis de la ostomía³⁶. La colectomía y anastomosis ileorectal está reservada a un muy pequeño grupo de pacientes con síntomas graves y refractarios; es preciso tener documentada una Inercia colónica y ser un trastorno motor limitado al colon con un tránsito orocecal normal. Son muy frecuentes las complicaciones postquirúrgicas, sobre todo infecciosas y obstructivas por adherencias (15%)³⁷.

Todo ello puede revisarse de forma detallada en la nueva Guía Europea sobre Estreñimiento recientemente publicada por Serra J *et al*⁸⁸.

Bibliografía

1. Krogh K, Chiarioni G, Whitehead W. Management of chronic constipation in adults. *UEG Journal* 2017; 5(4): 465-472
2. Kabouridis PS, Pachnis V. Emerging roles of gut microbiota and the immune system in the development of the enteric nervous system. *J Clin Invest.* 2015;125(3):956-64
3. Quigley EM. Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 ;14(5):315-320.
4. Barbara G, FInle-Bisset C, Ghoshal UC, Santos J et al. The intestinal microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol* 2016; 150: 1305-1318.
5. Davis M, Gamier P. New options in Constipation management. *Curr Oncol Rep* 2015; 15: 17-55.
6. Miller LE, Ouwehand Ac. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *W J Gastroenterol* 2013; 19: 4718-4725.
7. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional Constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1075-1084.
8. Frampton JE. Prucalopride. *Drugs* 2009; 69(17): 2463-2476.
9. Sloots CE, Poen AC, Kerstens R, Stevens M, et al. Effects of prucalopride on colonic transit, anorectal function and bowel habits in patients with chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(4):759-67.
10. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2344-54.
11. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut.* 2009;58(3):357-65
12. 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(3):315-28.
13. Shin A, Camilleri M, Kolar G, Erwin P et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag, or naronapride) un chronic Constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 239-253.
14. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, Cordero EA et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol.* 2010 Dec 15;649(1-3):328-35
15. Rao, S. Lembo, AJ, Shiff, SJ, Lanvin BJ et al. A 12-Week, Randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable Bowel Syndrome with Constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (11): 1714-1724.
16. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, MacDougall JE, Jia XD, Shao JZ, Fitch DA, Ba Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol.* 2012 (11):1702-12.
17. Rey, E. Mearin F, Alcedo J, Ciriza C et al. Optimizing the use of linaclotide in patients with Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: An expert Consensus report. *Adv Ther* 2017; 34(3): 587-598.
18. Johanson JF, Ueno, R- Lubiprostone, a locally acting chloride channel activator, in adult patients with chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1351-1361.
19. Lembo AJ, Johanson JF, Parkman HP, Rao SS et al. Long-term safety and effectiveness of lubiprostone, a chloride channel (ClC-2) activator, in patients with chronic idiopathic Constipation. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2639-2645.
20. Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, Nilsson M, Drewes AM. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Ther Adv Gastroenterol* 2015; 8 (6): 360-372
21. Poulsen JL, Nilsson M, Brock C, Sandberg TH, Krogh K, Drewes AM. The impact of opioid treatment on regional gastrointestinal transit. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22(2); 282-291.
22. Hanson B, Siddique SM, Scarlett Y, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology* 2019; 156(1):229-253.e5
23. Brenner DM, Stern E, Cash BD. Opioid-related pain syndromes: a review of evidence-based therapies and justification for a change in nomenclature. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 12
24. Nelson AD, Camilleri, M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* 2016, Vol. 7(2) 121-134.
25. Leppert W. The role of naldemedine in the treatment of patients with opioid-induced constipation. *Palliat Med Pract* 2019, 13: 113-122
26. Stern EK, Brenner DM. Spotlight on naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in adult patients with chronic noncancer pain: design, development, and place in therapy. *J Pain Res* 2018; 11: 195-199
27. Rao SSC, Benninga MA, Bharucha AE, Chiarioni G, Di Lorenzo C, Whitehead WE. ANMS- ESNM Position paper and Consensus Guidelines on Biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 594-609.
28. Rao SS, Pathcaratrakul T. Diagnosis and treatment of dyssynergic defecation. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 423-435.
29. Rao SSC, Bharucha AE, Chiarioni C, Felt-Bersma R et al. Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1430-1442

30. Woodward S, Norton C, Chiarelli P. Biofeedback for treatment of chronic idiopathic constipation in adults (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 3, Art.No.: CD008486
31. Murad-Regadas SM, Pinheiro Regadas FS, Rocha Bezerra CC et al. Use of Biofeedback combined with diet for treatment of obstructed defecation associated with paradoxical puborectalis contraction (Anismus): Predictive factors and short-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 115-121.
32. Lacima G, Mínguez M. Biofeedback en "Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva. 2014, Editorial Panamericana. Pp227-246.
33. Baker J, Eswaran S, Saad R, Menees S et al. Abdominal symptoms are common and benefit from Biofeedback therapy in patients with dyssynergic defecation. *Clinical Traslational Gastroenterol* 2015; 6: e105.
34. Wald A. Constipation. *Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA* 2016;315(2):185-191
35. Pilkington SA, Emmett C, Knowles CH, Mason J, Yiannakou Y; NIHR CapaCITY working group; Pelvic floor Society. Surgery for Constipation: Systematic review and practice recommendations: Results V: Sacral Nerve Stimulation. *Colorectal Dis* 2017 Sep;19 Suppl 3:92-100.
36. Anselmo CB, do Amaral RD, Oliveira DE, da Cruz ML, et al. Left-colon antegrade enema (LACE): Long-term experience with the Macedo-Malone approach. *Neurourol Urodyn* 2017 Jan;36(1):111-115
37. Knowles CH, Grossi U, Chapman M, Mason J; NIHR CapaCITY working group; Pelvic floor Society. Surgery for Constipation: Systematic review and practice recommendations: Results I: colonic resection. *Colorectal Dis* 2017 Sep;19 Suppl 3: 17-36
38. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiaroni G et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Nov 22:e13762. doi: 10.1111/nmo.13762.